

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 733 221**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.02.2011 PCT/JP2011/053303**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **25.08.2011 WO11102399**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2011 E 11744685 (6)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2019 EP 2540728**

54 Título: **Compuesto heterocíclico**

30 Prioridad:

09.06.2010 JP 2010131950
17.02.2010 JP 2010031899

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.11.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

HOMMA, MISAKI;
MIYAZAKI, TORU;
OGURO, YUYA y
KURASAWA, OSAMU

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 733 221 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

Compuesto heterocíclico

Campo técnico

5 La presente invención hace referencia a compuestos heterocíclicos y su uso. Más particularmente, la presente invención hace referencia a compuestos heterocíclicos fusionados con una potente actividad de inhibición del ciclo de división celular 7 (Cdc7), lo cual es útil para la profilaxis o el tratamiento contra el cáncer, y similares, y al uso de estos.

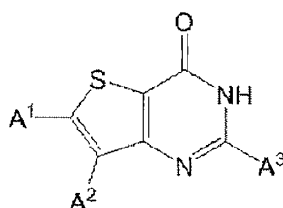
Antecedentes de la invención

10 Una característica del cáncer es una proliferación celular anormal con un mecanismo de control roto. La mayoría de las células cancerosas se desarrollan con mayor rapidez que las células de tejidos normales. En el ciclo de división celular, la duplicación de cromosomas es esencial y la replicación de ADN en la fase S se regula de cerca. Se ha confirmado que la inhibición de la replicación de ADN es una terapia eficaz para el tratamiento del cáncer y, por ejemplo, inhibidores de la replicación de ADN tales como la hidroxurea (HU), la gemcitabina y los metabolitos activos de 5-fluorouracilo, y similares, se usan ampliamente como agentes terapéuticos para el cáncer en la práctica clínica.

15 La Cdc7 es una serina/treonina cinasa bien conservada en términos evolutivos y cumple una función importante en el inicio de la replicación de ADN (documento no patente 1). La actividad de cinasa de la Cdc7 es controlada por la unión con su compañero de activación. Desde la etapa avanzada de la fase G1 hasta la fase S, la Cdc7 forma un complejo con el Dbf4 (que también se conoce como «ASK») y fosforila el sustrato de Cdc7 para controlar la transición de la fase G1 a la fase S (documento no patente 2). Además, estudios recientes han indicado que la Cdc7 cumple funciones importantes en las vías de señalización del daño de ADN y la replicación de ADN (documento no patente 3).

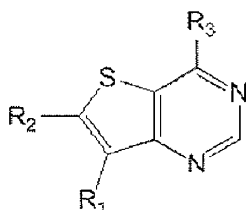
20 En los últimos años, la cinasa Cdc7 está atrayendo mucha atención como un objetivo atractivo en los tratamientos contra el cáncer. La sobreexpresión de la Cdc7 se observa en tumores clínicos tales como el cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer pulmonar y similares, y muchas líneas celulares cancerosas (documento no patente 4). En algunas líneas celulares cancerosas, se encuentra un aumento en la cantidad de copias cromosómicas de un factor de activación, el Dbf4. Resulta interesante que una línea celular cancerosa y una línea celular de fibroblastos sin transformación muestran respuestas diferentes a la supresión de la expresión de la Cdc7 mediante el uso de ARNip. La supresión de la expresión de la Cdc7 mediante el uso de ARNip provoca la interrupción de la fase S en las líneas celulares cancerosas e induce la apoptosis, mientras que en células normales induce la interrupción de la fase G1 dependiendo de la actividad de p53 (documento no patente 5). Además, la cinasa Cdc7 se activa en las células bajo sobrecarga de replicación y la apoptosis inducida por hidroxurea y etopósido aumenta en las células con regulación negativa de la Cdc7 (documento no patente 6). Por lo tanto, un inhibidor de la Cdc7, como un agente individual o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, es útil para un tratamiento contra el cáncer selectivo.

El documento de patente 1 describe, como un compuesto con una actividad de inhibición de la cinasa Pim, un compuesto representado por la fórmula



35 en donde A¹ y A² son cada uno de manera independiente un átomo de hidrógeno, R¹, R², R³, R⁴ o hidroxilo y similares; A³ es un átomo de hidrógeno, R¹², R¹³, R¹⁴ o R¹⁵ y similares; R¹ es fenilo y similares; R² es heteroareno y similares; R³ es cicloalquilo y similares; R⁴ y R¹⁵ son alquilo y similares; R¹² es fenilo y similares; R¹³ es heteroareno y similares; R¹⁴ es cicloalquilo y similares; y R¹⁵ es alquilo y similares.

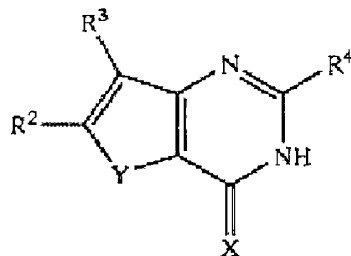
40 El documento de patente 2 describe, como un compuesto útil para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la tirosina cinasa de la familia Src, un compuesto representado por la fórmula



en donde R₁ es un átomo de hidrógeno o alquilo y similares; R₂ es un átomo de hidrógeno o alquilo y similares; y R₃

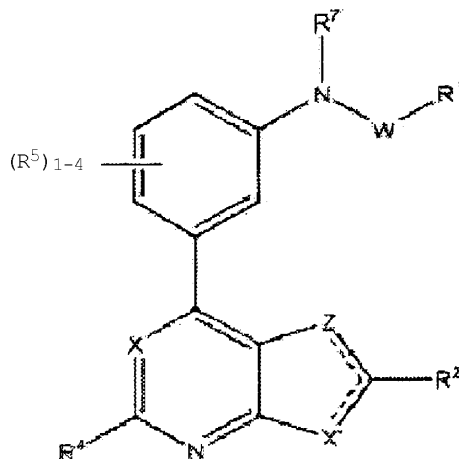
es un átomo de hidrógeno, alquilo, un donante de enlace de hidrógeno o una reticulación de hidrazona unida a un receptor de enlace de hidrógeno.

El documento de patente 3 describe, como un inhibidor de proteínas cinasas, un compuesto representado por la fórmula

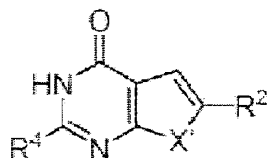


5 en donde X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; Y es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o -NR¹-; R¹ es R, CO₂R y similares; R es un átomo de hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ y similares; R² es R, N(R)₂ y similares; R³ es R o CN y similares; y R⁴ es R, N(R)₂ y similares.

10 El documento de patente 4 describe, como un compuesto con actividad de inhibición de la cinasa B-Raf y útil para el tratamiento contra el cáncer, un compuesto representado por la fórmula

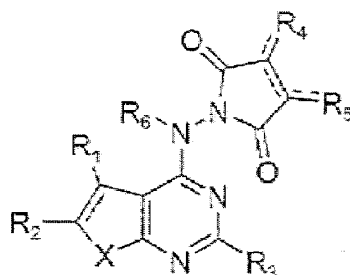


15 en donde R¹ es fenilo o un heterociclo y similares; R² es un átomo de hidrógeno o heteroarilo y similares; R⁴ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₈ y similares; R⁵ es un átomo de hidrógeno o un grupo nitro y similares; R⁷ es alquilo C₁₋₈ y similares; X es un átomo de nitrógeno y similares; X' es un átomo de azufre o =C(R³)- y similares, y Z es un átomo de azufre o =C(R³)-, y solo uno de X' y Z es =C(R³)-; y --- es un enlace simple o un enlace doble, y describe además un compuesto representado por la fórmula

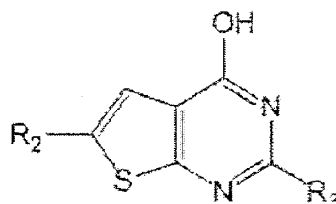


en donde cada símbolo es como se definió anteriormente.

20 El documento de patente 5 describe, como un compuesto con una actividad de inhibición de la cinasa IKB β y útil para el tratamiento de enfermedades tales como cánceres y similares, un compuesto representado por la fórmula

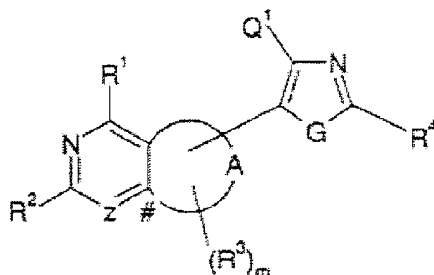


5 en donde X es un átomo de azufre y similares; R₁ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₁₀ y similares; R₂ es un átomo de hidrógeno o heteroarilo C₅₋₂₀ y similares; R₃ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₁₀ y similares; R₄ y R₆ son cada uno un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₅ y similares; R₅ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₅ y similares; y --- es un enlace simple o un enlace doble, y describe además un compuesto representado por la fórmula



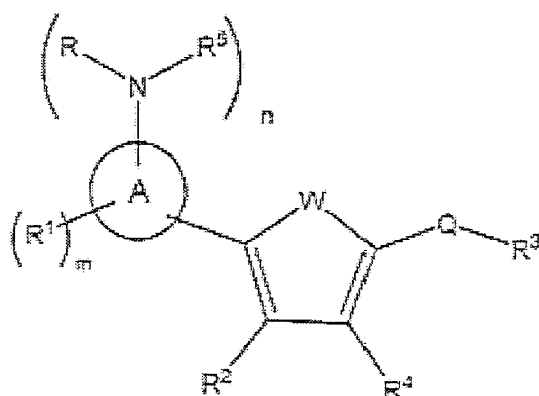
en donde cada símbolo es como se definió anteriormente.

10 El documento de patente 6 describe, como un compuesto con una actividad de inhibición de la tirosina cinasa receptora Tie2 y valioso para el tratamiento de enfermedades tales como cánceres y similares, un compuesto representado por la fórmula



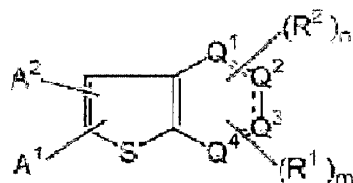
15 en donde A forma, junto con el átomo de carbono unido a él, un anillo heteroarilo de 5 miembros fusionado, en donde el anillo heteroarilo mencionado anteriormente contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de entre O, N y S; un anillo de 5 miembros que contiene G se enlaza con el anillo formado por A en una posición meta con respecto al carbono de cabeza de puente marcado con # en la fórmula; G se selecciona de entre O, S y NR⁵; Z es N y similares; Q¹ es arilo, heteroarilo y similares; R¹ es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno y similares; R² es un átomo de hidrógeno o amino y similares; R³ es como se define de manera independiente para R⁴ y R⁶, con la condición de que, cuando R³ no sea hidrógeno y se enlace con un átomo de nitrógeno para A, R³ no sea halógeno; R⁵ es como se define de manera independiente para R⁴ y R⁶, con la condición de que R⁵ no sea halógeno; y R⁴ y R⁶ son iguales o diferentes
20 y cada uno es hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano y similares.

El documento de patente 7 describe, como un compuesto eficaz para el tratamiento de trastornos de proliferación celular mediados al menos en parte por CDC7, PKA y/o Akt, un compuesto representado por la fórmula



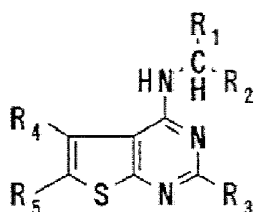
5 en donde el anillo A es heteroarilo que contiene nitrógeno que contiene 5 o 6 átomos del anillo, y 1-4 átomos del anillo son átomos de nitrógeno; n es un número entero seleccionado de entre 0 o 1; m es un número entero igual a 0, 1 o 2; R es un átomo de hidrógeno, hidroxilo y similares; R¹ es halo o ciano y similares; R² y R⁴ son cada uno de manera independiente hidrógeno, cicloalquilo y similares; R³ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁ - C₅ y similares; Q es -C(X¹)NR⁶- y similares, en donde X¹ se selecciona dentro del grupo que consiste en oxígeno y azufre, R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁ - C₃, alquilo C₁ - C₃ sustituido y similares, o R⁶ forma, junto con Q, un átomo de carbono con el cual se enlaza Q, R⁴ o un átomo de carbono con el cual se enlaza R⁴, heterociclilo o heterociclilo sustituido y similares.

10 El documento de patente 8 describe, como un compuesto eficaz para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias, un compuesto representado por la fórmula



15 en donde A¹ es un grupo heteroarilo que contiene nitrógeno que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes; A² es un grupo arilo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes o un grupo cicloalquilo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes; R¹ y R² son cada uno de manera independiente un grupo alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo acilo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo aciloxi que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes y similares; m y n son cada uno un número entero de 0-2; Q¹, Q², Q³ y Q⁴ se seleccionan cada uno de entre C, CH, CH₂, C=O, O, N y NH, y uno o dos de Q¹ a Q⁴ es/son N o NH; y - - - es un enlace doble o un enlace simple.

20 El documento de patente 9 describe, como un medicamento con una acción inhibidora de la fosfodiesterasa específica de cGMP y similares, un compuesto representado por la fórmula



25 en donde R₁ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-6; R₂ es un grupo cicloalquilo C₃-8 opcionalmente sustituido, un grupo fenilo opcionalmente sustituido y similares; R₃ es un grupo heterocíclico saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 N, O o S opcionalmente sustituido/s y similares; R₄ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-6, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-6, halógeno, un grupo haloalquilo C₁-6, un grupo nitro o un grupo ciano; y R₅ es un grupo ciano, un grupo fenilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 N, O o S opcionalmente sustituido/s y similares.

Lista de documentos

Documentos de patente

30 documento de patente 1: US2009/0030196

documento de patente 2: WO02/057271

documento de patente 3: US2003/0096813

documento de patente 4: WO2009/059272

documento de patente 5: WO2007/102679

documento de patente 6: WO2004/013141

5 documento de patente 7: WO2005/095386

documento de patente 8: JP-A-2002-105081

documento de patente 9: WO02/026745

Documentos no patentes

documento no patente 1: EMBO J. 1999, 18(20), p.5703-5713

10 documento no patente 2: J Cell Physiol. 2002, 190(3), p.287-296

documento no patente 3: Oncogene. 2008, 27(24), p.3475-3482

documento no patente 4: Neoplasia. 2008, 10(9), p.920-931

documento no patente 5: Cancer Res. 2004, 64(19), p.7110-7116

documento no patente 6: J Biol Chem. 2007, 282(1), p.208-215

15 **Compendio de la invención**

Problemas que debe resolver la invención

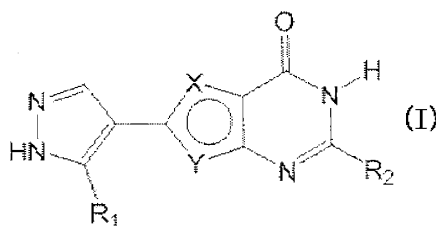
Se espera que un inhibidor de la Cdc7 superior en la expresión de la eficacia, la farmacocinética, la solubilidad, la interacción con otros productos farmacéuticos, la seguridad y la estabilidad muestre un efecto superior desde el punto de vista terapéutico. Por consiguiente, es un objeto de la presente invención proporcionar un compuesto de toxicidad baja con una actividad de inhibición de la Cdc7 y suficientemente satisfactorio como un producto farmacéutico.

20

Medios para resolver los problemas

Los inventores de la presente han descubierto que el siguiente compuesto representado por la fórmula (I) tiene una acción de inhibición de la Cdc7 superior y realizaron estudios adicionales y completaron la presente invención. Por consiguiente, la presente invención hace referencia a lo siguiente.

25 [1] Un compuesto representado por la fórmula:



en donde

X es un átomo de azufre; Y es CH,

R₁ es un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno,

30 R₂ es,

(1) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre

(a) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4-7 miembros que contiene, como el átomo que constituye el anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre

35

(i) un átomo de halógeno,

- (ii) un grupo hidroxilo,
- (iii) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre
- 5 (aa) un átomo de halógeno,
- (bb) un grupo hidroxilo,
- (cc) un grupo alcoxi C_{1-6} , y
- (dd) un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido por de 1 a 3 grupos alquilo C_{1-6} ,
- (iv) un grupo alcoxi C_{1-6} ,
- 10 (v) un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno,
- (vi) un grupo ariloxi C_{6-14} ,
- (vii) un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo,
- (viii) un grupo alquilo C_{1-6} -carbonilo,
- (ix) un grupo ciano,
- 15 (x) un grupo arilsulfonilo C_{6-14} ,
- (xi) un grupo carboxilo,
- (xii) un grupo amino opcionalmente mono o disustituido por un grupo alquilo C_{1-6} ,
- (xiii) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4-7 miembros que contiene, como el átomo que constituye el anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido por un grupo oxo, y
- 20 (xiv) un grupo oxo,
- (b) un grupo alcoxi C_{1-6} ,
- 25 (c) un grupo amino opcionalmente mono o disustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre
- (i) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre
- 30 (aa) un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido por de 1 a 3 grupos alcoxi C_{1-6} ,
- (bb) un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo,
- (cc) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 4-7 miembros que contiene, como el átomo que constituye el anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno,
- 35 (dd) un grupo cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido por un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 4-7 miembros que contiene, como el átomo que constituye el anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, y
- 40 (ee) un grupo hidroxilo,
- (ii) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4-7 miembros que contiene, como el átomo que constituye el anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido por de 1 a 3 grupos aralquilo C_{7-} .
- 45

- 13,
- (iii) un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido por de 1 a 3 grupos alcoxi C₁₋₆, y
- (iv) un grupo cicloalquilo C₃₋₈,
- (d) un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros,
- 5 (e) un grupo arilo C₆₋₁₄, y
- (f) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido por un grupo amino;
- (2) un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno;
- (3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4-7 miembros que contiene, como el átomo que constituye el anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, un grupo heterocíclico no aromático con puente o un grupo heterocíclico no aromático espirocíclico, en donde el grupo heterocíclico no aromático se sustituye opcionalmente por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre
- 10 (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre
- 15 (i) un grupo hidroxilo,
- (ii) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, y
- (iii) un grupo carbamoilo,
- 20 (c) un grupo ariloxi C₆₋₁₄,
- (d) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo,
- (e) un grupo alquilo C₁₋₆-carbonilo,
- (f) un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido por un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆,
- (g) un grupo aralquilo C₇₋₁₃ opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno,
- 25 (h) un grupo hidroxilo,
- (i) un grupo carbamoilo, y
- (j) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4-7 miembros que contiene, como el átomo que constituye el anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno;
- 30 (4) un grupo alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido por de 1 a 3 grupos arilo C₆₋₁₄;
- (5) un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros;
- (6) un grupo heterociclo-carbonilo no aromático; o
- (7) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido por un grupo amino, o una sal del mismo.

35 [2] El compuesto de [1] mencionado anteriormente, en donde R₁ es un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno; y

R₂ es

- (1) un grupo aminometilo opcionalmente sustituido por 1 o 2 grupos alquilo C₁₋₆,
- (2) un grupo heterociclo-metilo no aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido por un grupo alquilo C₁₋₆, o
- 40 (3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4-7 miembros que contiene, como el átomo que constituye el anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, un grupo heterocíclico no aromático con

puente o un grupo heterocíclico no aromático espirocíclico, o una sal del mismo.

[3] El compuesto de [1] mencionado anteriormente, en donde R₂ es

(1) un grupo heterocíclico no aromático de 5 o 6 miembros; o

(2) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4-7 miembros que contiene, como el átomo que constituye el anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, un grupo heterocíclico no aromático con puente o un grupo heterocíclico no aromático espirocíclico,

o una sal del mismo.

[4] El compuesto de [3] mencionado anteriormente, en donde

R₂ es

(1) pirrolidinilmetilo, o

(2) un grupo heterocíclico no aromático que se selecciona dentro de un grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, 7-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 2-azabicyclo[2.2.1]heptanilo y 1-azabicyclo[2.2.2]octanilo en donde el grupo heterocíclico no aromático se sustituye opcionalmente por de 1 a 3 átomos de halógeno,

o una sal del mismo.

[5] 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S)-pirrolidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona, o una sal de la misma.

[6] 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S)-piperidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona, o una sal de la misma.

[7] 2-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-1-il)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona, o una sal de la misma.

[8] 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona, o una sal de la misma.

[9] 2-[(2S)-piperidin-2-il]-6-[5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona, o una sal de la misma.

[10] 2-[(2S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona, o una sal de la misma.

[11] Un medicamento que comprende el compuesto de [1] mencionado anteriormente o una sal del mismo.

[12] El compuesto de [1] mencionado anteriormente o una sal del mismo para usar en la profilaxis o el tratamiento del cáncer.

[13] El compuesto de [1] mencionado anteriormente, en donde el compuesto o una sal del mismo es un hidrato.

[14] El compuesto de [1] mencionado anteriormente, en donde R₂ es 1-azabicyclo[2.2.2]octanilo, o una sal del mismo.

[15] El compuesto de [1] mencionado anteriormente, en donde R₁ es un grupo metilo, etilo o trifluorometilo, o una sal del mismo.

[16] El uso del compuesto de [1] mencionado anteriormente o una sal del mismo para la producción de un agente para la profilaxis o el tratamiento del cáncer.

Efecto de la invención

El compuesto de la presente invención es de toxicidad baja, presenta una acción de inhibición fuerte de la Cdc7 y es útil ya que proporciona un agente para la profilaxis o el tratamiento del cáncer, un inhibidor del desarrollo del cáncer o un agente supresor de metástasis de cánceres.

Descripción detallada de la invención

La definición de cada símbolo en la fórmula (I) se explicará en detalle a continuación.

A menos que se especifique de otro modo, el «átomo de halógeno» en la presente memoria hace referencia a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

Los ejemplos del «(grupo) alquilo C₁₋₆» en la presente memoria incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo y 2-etilbutilo.

- Los ejemplos del «(grupo) arilo C₆₋₁₄» en la presente memoria incluyen fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, acenaftilenilo y bifenilo.
- Los ejemplos del «(grupo) alqueno C₂₋₆» en la presente memoria incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metilo-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 3-metilo-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metilo-3-pentenilo, 1-hexenilo, 3-hexenilo y 5-hexenilo.
- Los ejemplos del «(grupo) alquino C₂₋₆» en la presente memoria incluyen etenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1,1-dimetilprop-2-in-1-ilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo y 5-hexinilo.
- Los ejemplos del «(grupo) alcoxi C₁₋₆» en la presente memoria incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, isopentoxi y hexoxi.
- Los ejemplos del «(grupo) alquilo C₁₋₆-carbonilo» en la presente memoria incluyen acetilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, sec-butilcarbonilo, terc-butilcarbonilo, pentilcarbonilo y hexilcarbonilo.
- Los ejemplos del «(grupo) alcoxi C₁₋₆-carbonilo» en la presente memoria incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, y terc-butoxicarbonilo.
- Los ejemplos del «(grupo) cicloalquilo C₃₋₈» en la presente memoria incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.
- Los ejemplos del «(grupo) cicloalcano C₃₋₈» en la presente memoria incluyen ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano y ciclooctano.
- Los ejemplos del «(grupo) cicloalcano C₃₋₆» en la presente memoria incluyen ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano y ciclohexano.
- Los ejemplos del «(grupo) cicloalqueno C₃₋₈» en la presente memoria incluyen ciclopropenilo (p. ej., 2-ciclopropen-1-ilo), ciclobutenilo (p. ej., 2-ciclobuten-1-ilo), ciclopentenilo (p. ej., 2-ciclopenten-1-ilo, 3-ciclopenten-1-ilo) y ciclohexenilo (p. ej., 2-ciclohexen-1-ilo, 3-ciclohexen-1-ilo).
- Los ejemplos del «(grupo) aralquilo C₇₋₁₃» en la presente memoria incluyen bencilo, fenetilo y naftilmetilo.
- Los ejemplos del «(grupo) cicloalcadienilo C₄₋₁₀» en la presente memoria incluyen un grupo ciclopentadienilo.
- Los ejemplos del «grupo heterocíclico» en la presente memoria incluyen un grupo heterocíclico aromático y un grupo heterocíclico no aromático.
- Los ejemplos del «grupo heterocíclico aromático» en la presente memoria incluyen un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 4 a 7 miembros (preferiblemente de 5 o 6 miembros) que contiene, como un átomo que constituye el anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre (el átomo de azufre se encuentra opcionalmente oxidado) y un átomo de nitrógeno, y un grupo heterocíclico aromático fusionado. Los ejemplos del grupo heterocíclico aromático fusionado incluyen un grupo derivado de un anillo fusionado en donde un anillo correspondiente al grupo heterocíclico aromático monocíclico de 4 a 7 miembros y 1 o 2 anillos seleccionados de entre un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno (p. ej., pirrol, imidazol, pirazol, pirazina, piridina, pirimidina), un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene un átomo de azufre (p. ej., tiofeno) y un anillo benceno se condensan.
- Los ejemplos preferibles del grupo heterocíclico aromático incluyen
- grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos tales como furilo (p. ej., 2-furilo, 3-furilo), tienilo (p. ej., 2-tienilo, 3-tienilo), piridilo (p. ej., 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirimidinilo (p. ej., 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo), piridazinilo (p. ej., 3-piridazinilo, 4-piridazinilo), pirazinilo (p. ej., 2-pirazinilo), pirrolilo (p. ej., 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo), imidazolilo (p. ej., 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo), pirazolilo (p. ej., 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo), tiazolilo (p. ej., 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), isotiazolilo (p. ej., 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo), oxazolilo (p. ej., 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), isoxazolilo (p. ej., 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo), oxadiazolilo (p. ej., 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo), tiadiazolilo (p. ej., 1,3,4-tiadiazol-2-ilo), triazolilo (p. ej., 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo), tetrazolilo (p. ej., tetrazol-1-ilo, tetrazol-5-ilo), triazinilo (p. ej., 1,2,4-triazin-1-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo) y similares; y
- grupos heterocíclicos aromáticos fusionados tales como quinolilo (p. ej., 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 6-quinolilo), isoquinolilo (p. ej., 3-isoquinolilo), quinazolilo (p. ej., 2-quinazolilo, 4-quinazolilo), quinoxalilo (p. ej., 2-quinoxalilo, 6-quinoxalilo), benzofurilo (p. ej., 2-benzofurilo, 3-benzofurilo), benzotienilo (p. ej., 2-benzotienilo, 3-benzotienilo), benzoxazolilo (p. ej., 2-benzoxazolilo), benzisoxazolilo (p. ej., 7-benzisoxazolilo), benzotiazolilo (p. ej., 2-benzotiazolilo), benzimidazolilo (p. ej., benzimidazol-1-ilo, benzimidazol-2-ilo, benzimidazol-5-ilo), benzotriazolilo (p. ej., 1H-1,2,3-benzotriazol-5-ilo), indolilo (p. ej., indol-1-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, indol-5-ilo), indazolilo (p. ej., 1H-

indazol-3-ilo), pirrolopirazinilo (p. ej., 1H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilo, 1H-pirrolo[2,3-b]pirazin-6-ilo), imidazopiridilo (p. ej., 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, 2H-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo), imidazopirazinilo (p. ej., 1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ilo), pirazolopiridilo (p. ej., 1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ilo), pirazolotienilo (p. ej., 2H-pirazolo[3,4-b]tiofen-2-ilo), pirazolotriazinilo (p. ej., pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazin-3-ilo) y similares.

- 5 Los ejemplos del «grupo heterocíclico no aromático» en la presente memoria incluyen un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros (preferiblemente de 4 a 6 miembros) que contiene, como un átomo que constituye el anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre (el átomo de azufre se encuentra opcionalmente oxidado) y un átomo de nitrógeno, y un grupo heterocíclico no aromático fusionado. Los ejemplos del grupo heterocíclico no aromático fusionado incluyen un grupo derivado de un anillo fusionado, en donde un anillo correspondiente al grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros y 1 o 2 anillos seleccionados de entre un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno (p. ej., pirrol, imidazol, pirazol, pirazina, piridina, pirimidina), un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene un átomo de azufre (p. ej., tiofeno) y un anillo benceno se condensan, y un grupo en donde el grupo mencionado anteriormente se encuentra parcialmente saturado.
- 10 Los ejemplos preferibles del grupo heterocíclico no aromático incluyen grupos heterocíclicos no aromáticos monocíclicos tales como oxetanilo (p. ej., 2-oxetanilo, 3-oxetanilo), pirrolidinilo (p. ej., pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo), piperidilo (p. ej., piperidino, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo), morfolinilo (p. ej., morfolino), tiomorfolinilo (p. ej., tiomorfolino), piperazinilo (p. ej., piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, piperazin-3-ilo), hexametiléniminilo (p. ej., hexametilénimin-1-ilo), oxazolidinilo (p. ej., oxazolidin-2-ilo, oxazolidin-5-ilo), tiazolidinilo (p. ej., tiazolidin-2-ilo), imidazolidinilo (p. ej., imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-3-ilo), oxazolinilo (p. ej., oxazolin-2-ilo), tiazolinilo (p. ej., tiazolin-2-ilo), imidazolinilo (p. ej., imidazolin-2-ilo, imidazolin-3-ilo), dioxolilo (p. ej., 1,3-dioxol-4-ilo), dioxolanilo (p. ej., 1,3-dioxolan-4-ilo), dihidrooxadiazolilo (p. ej., 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo), 2-tioxo-1,3-oxazolidin-5-ilo, piranilo (p. ej., 4-piranilo), tetrahidropiranilo (p. ej., 2-tetrahidropiranilo, 3-tetrahidropiranilo, 4-tetrahidropiranilo), tiopiranilo (p. ej., 4-tiopiranilo), tetrahidrotiopiranilo (p. ej., 2-tetrahidrotiopiranilo, 3-tetrahidrotiopiranilo, 4-tetrahidrotiopiranilo), 1-óxido tetrahidrotiopiranilo (p. ej., 1-óxido tetrahidrotiopiran-4-ilo), 1,1-dióxido tetrahidrotiopiranilo (p. ej., 1,1-dióxido tetrahidrotiopiran-4-ilo), tetrahidrofurilo (p. ej., tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo), pirazolidinilo (p. ej., pirazolidin-1-ilo, pirazolidin-3-ilo), pirazolinilo (p. ej., pirazolin-1-ilo), tetrahidropirimidinilo (p. ej., tetrahidropirimidin-1-ilo), dihidrotriazolilo (p. ej., 2,3-dihidro-1H-1,2,3-triazol-1-ilo), tetrahidrotriazolilo (p. ej., 2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,2,3-triazol-1-ilo), azepanilo (p. ej., azepan-3-ilo, azepan-2-ilo), azetidínilo (p. ej., azetidín-1-ilo, azetidín-2-ilo), dihidropiridilo (p. ej., 3,6-dihidropiridin-1-ilo, 3,6-dihidropiridin-2-ilo), tetrahidropiridilo (p. ej., 1,2,3,6-tetrahidropiridin-2-ilo), oxotetrahidropirimidinilo (p. ej., oxotetrahidropirimidin-1-ilo) y similares;
- 25 grupos heterocíclicos no aromáticos fusionados tales como dihidroindolilo (p. ej., 2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo), dihidroisoindolilo (p. ej., 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo), dihidrobenzofurilo (p. ej., 2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilo), dihidrobenzodioxinilo (p. ej., 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo), dihidrobenzodioxepinilo (p. ej., 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepinilo), tetrahidrobenzofurilo (p. ej., 4,5,6,7-tetrahidro-1-benzofuran-3-ilo), cromenilo (p. ej., 4H-cromen-2-ilo, 2H-cromen-3-ilo), dihidroquinolilo (p. ej., 1,2-dihidroquinolin-4-ilo), tetrahidroquinolilo (p. ej., 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-ilo), dihidroisoquinolilo (p. ej., 1,2-dihidroisoquinolin-4-ilo, 3,4-dihidroisoquinolin-2-ilo), tetrahidroisoquinolilo (p. ej., 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-ilo), dihidroftalazinilo (p. ej., 1,4-dihidroftalazin-4-ilo), octahidroindolizínilo (p. ej., octahidroindolizin-3-ilo, octahidroindolizin-5-ilo), octahidroquinolizínilo (p. ej., octahidro-2H-quinolizin-4-ilo), octahidropirrolopirazinilo (p. ej., octahidropirrolo[1,2-a]pirazin-3-ilo), octahidroindolilo (p. ej., octahidro-1H-indol-2-ilo), octahidrociclopenta[b]pirrolilo, decahidroisoquinolilo (p. ej., decahidroisoquinolin-1-ilo) y similares.
- 30

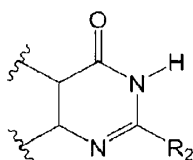
Además, el «grupo heterocíclico no aromático» en la presente memoria puede ser un grupo heterocíclico no aromático con puente o un grupo heterocíclico no aromático espiro cíclico.

- 45 Los ejemplos del grupo heterocíclico no aromático con puente incluyen azabicyclo[2.1.1]hexanilo (p. ej., 2-azabicyclo[2.1.1]hex-1-ilo), azabicyclo[3.1.0]hexanilo (p. ej., 3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-ilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilo, 2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilo, 2-azabicyclo[3.1.0]hex-1-ilo), azabicyclo[2.2.1]heptanilo (p. ej., 2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-ilo, 7-azabicyclo[2.2.1]hept-1-ilo), azabicyclo[2.2.2]octanilo (p. ej., 2-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-ilo), azabicyclo[2.2.1]hexanilo (p. ej., 2-azabicyclo[2.2.1]hex-1-ilo), azabicyclo[4.1.0]heptanilo (p. ej., 3-azabicyclo[4.1.0]hept-4-ilo) y similares.

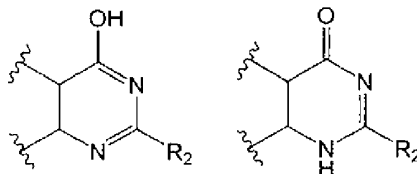
- 50 Los ejemplos del grupo heterocíclico no aromático espiro cíclico incluyen 1,4-dioxa-7-azaespiro[4.4]non-7-ilo, tetrahidro-5H-espiro[1,3-oxazolo[3,4-a]pirazin-1,4'-piperidin]-1'-ilo, 4-azaespiro[2.4]hept-5-ilo y similares.

Cuando el compuesto (I) tiene un tautómero, cada isómero también se encuentra comprendido en el compuesto (I).

Por ejemplo, el compuesto (I), en donde una estructura parcial de la fórmula

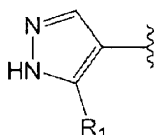


en donde cada símbolo es como se definió anteriormente, es la fórmula



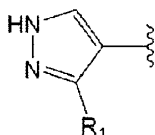
en donde cada símbolo es como se definió anteriormente, también se encuentra comprendido en el compuesto (I).

Además, por ejemplo, el compuesto (I), en donde una estructura parcial de la fórmula



5

en donde cada símbolo es como se definió anteriormente, es la fórmula



en donde cada símbolo es como se definió anteriormente, también se encuentra comprendido en el compuesto (I).

En el compuesto (I), X es un átomo de azufre, e Y es CH.

10 R₁ es un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno.

R₁ es preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo trifluorometilo.

R₁ es más preferiblemente un grupo metilo, un grupo trifluorometilo.

R₁ es incluso más preferiblemente un grupo metilo.

R₂ es un sustituyente como se especificó anteriormente en [1].

15 En una realización no inventiva, el «sustituyente» R₂ incluye un grupo hidrocarburo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, y grupos de (5)-(30) en el Grupo de sustituyentes A que se mencionará más adelante.

20 Los ejemplos del «grupo hidrocarburo» del «grupo hidrocarburo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes» mencionado anteriormente incluyen un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alqueno C₂₋₆, un grupo alquino C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo cicloalqueno C₃₋₈, un grupo cicloalcadieno C₄₋₁₀ y un grupo arilo C₆₋₁₄.

El grupo cicloalquilo C₃₋₈, grupo cicloalqueno C₃₋₈ y grupo cicloalcadieno C₄₋₁₀ mencionados anteriormente pueden condensarse cada uno con un anillo benceno. Los ejemplos del grupo de anillo fusionado incluyen indanilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo y fluorenilo. Además, un grupo hidrocarburo con puente tal como norbornanilo, adamantilo y similares también se encuentra comprendido en el grupo hidrocarburo mencionado anteriormente.

25 El grupo hidrocarburo del «grupo hidrocarburo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes» mencionado anteriormente es preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo, etilo), un grupo cicloalquilo C₃₋₈ (particularmente, ciclopentilo, ciclohexilo), un grupo alqueno C₂₋₆ (p. ej., etenilo) o un grupo arilo C₆₋₁₄ (p. ej., fenilo). Se prefiere particularmente un grupo alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo, etilo) y un grupo arilo C₆₋₁₄ (p. ej., fenilo).

30 El grupo alquilo C₁₋₆, grupo alqueno C₂₋₆ y grupo alquino C₂₋₆ ejemplificados como el «grupo hidrocarburo» mencionado anteriormente pueden tener de 1 a 5 (preferiblemente de 1 a 3) sustituyentes en una o más posiciones sustituibles.

Los ejemplos del sustituyente incluyen el siguiente Grupo de sustituyentes A. Cuando la cantidad de sustituyentes es de 2 o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

(Grupo de sustituyentes A)

35 (1) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ (p. ej., ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido por un

grupo amino;

(2) un grupo arilo C₆₋₁₄ (p. ej., fenilo, naftilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre

(a) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno,

(b) un grupo hidroxilo,

(c) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno,

(d) un átomo de halógeno (p. ej., un átomo de flúor), y

(e) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ (p. ej., metilsulfonilo);

(3) un grupo heterocíclico aromático (p. ej., tienilo, furilo, piridilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre

(a) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno,

(b) un grupo hidroxilo,

(c) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno, y

(d) un átomo de halógeno,

(4) un grupo heterocíclico no aromático (p. ej., tetrahydrofurilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, azetidino, 3,4-dihidroisoquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, dihidropiridilo, tetrahydropiridilo, 1,3-dihidro-2H-isoindolilo, 1,4-dioxo-7-azaespiro[4.4]non-7-ilo, tetrahydro-5H-espiro[1,3-oxazolo[3,4-a]pirazin-1,4'-piperidin]-1'-ilo, azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre

(a) un grupo alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre

(i) un átomo de halógeno (p. ej., un átomo de flúor),

(ii) un grupo hidroxilo, y

(iii) un grupo arilo C₆₋₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido por

(aa) un átomo de halógeno (p. ej., un átomo de flúor),

(bb) un grupo hidroxilo,

(cc) un grupo alcoxi C₁₋₆ (p. ej., metoxi), y

(dd) de 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo),

(b) un grupo hidroxilo,

(c) un grupo alcoxi C₁₋₆ (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno,

(d) un átomo de halógeno (p. ej., un átomo de flúor),

(e) un grupo oxo,

(f) un grupo arilo C₆₋₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., un átomo de flúor),

(g) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ (p. ej., fenoxi),

(h) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo (p. ej., etoxicarbonilo) o un grupo alquilo C₁₋₆-carbonilo (p. ej., acetilo),

(i) un grupo ciano,

(j) un grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄ (p. ej., fenilsulfonilo),

(k) un grupo carboxi,

- (l) un grupo amino opcionalmente mono o disustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo), y
- (m) un grupo heterocíclico no aromático (p. ej., pirrolidinilo, tetrahidropirimidinilo) opcionalmente sustituido por un grupo oxo;
- 5 (5) un grupo amino opcionalmente mono o disustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre
- (a) un grupo alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo, etilo, isopropilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre
- (i) un átomo de halógeno,
- 10 (ii) un grupo arilo C₆₋₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 grupos alcoxi C₁₋₆ (p. ej., metoxi),
- (iii) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo (p. ej., etoxicarbonilo),
- (iv) un grupo heterocíclico aromático (p. ej., piridilo),
- (v) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ (p. ej., ciclopropilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 grupos heterocíclicos aromáticos (p. ej., tienilo), y
- 15 (vi) un grupo hidroxilo,
- (b) un grupo alquilo C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno,
- (c) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno,
- (d) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ (p. ej., metilsulfonilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno,
- 20 (e) un grupo carbamoilo opcionalmente mono o disustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituidos por de 1 a 3 átomos de halógeno,
- (f) un grupo heterocíclico aromático (p. ej., tienilo, furilo, piridilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo),
- 25 (g) un grupo heterocíclico no aromático (p. ej., pirrolidinilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 grupos aralquilo C₇₋₁₃ (p. ej., bencilo),
- (h) un grupo arilo C₆₋₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 grupos alcoxi C₁₋₆ (p. ej., metoxi), y
- (i) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ (p. ej., ciclopentilo);
- (6) un grupo alquilo C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno;
- 30 (7) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo (p. ej., terc-butoxicarbonilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre
- (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo alcoxi C₁₋₆,
- (c) un grupo arilo C₆₋₁₄ (p. ej., fenilo), y
- 35 (d) un grupo heterocíclico (p. ej., tetrahydrofurilo);
- (8) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ (p. ej., metilsulfonilo, etilsulfonilo, isopropilsulfonilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno;
- (9) un grupo carbamoilo opcionalmente mono o disustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituidos por de 1 a 3 átomos de halógeno;
- 40 (10) un grupo tiocarbamoilo opcionalmente mono o disustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituidos por de 1 a 3 átomos de halógeno;
- (11) un grupo sulfamoilo opcionalmente mono o disustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituidos por de 1 a 3 átomos de halógeno;

- (12) un grupo carboxi,
- (13) un grupo hidroxilo,
- (14) un grupo alcoxi C₁₋₆ (p. ej., etoxi) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre
- 5 (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo carboxi,
- (c) un grupo alcoxi C₁₋₆,
- (d) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido por de 1 a 3 grupos arilo C₆₋₁₄ (p. ej., fenilo),
- 10 (e) un grupo amino opcionalmente mono o disustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre un grupo alquilo C₁₋₆ y un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo,
- (f) un grupo heterocíclico (p. ej., tetrahidrofurilo), y
- (g) un grupo cicloalquilo C₃₋₈;
- (15) un grupo alqueniloxi C₂₋₆ (p. ej., eteniloxi) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno;
- 15 (16) un grupo aralquiloxi C₇₋₁₃ (p. ej., benciloxi);
- (17) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ (p. ej., fenoxi, naftiloxi);
- (18) un grupo alquilo C₁₋₆-carboniloxi (p. ej., acetiloxi, terc-butilcarboniloxi);
- (19) un grupo arilo C₆₋₁₄-carbonilo (p. ej., benzoilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre
- 20 (a) un átomo de halógeno, y
- (b) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno,
- (20) un grupo heterociclilcarbonilo aromático (p. ej., pirazolilcarbonilo, pirazinilcarbonilo, isoxazolilcarbonilo, piridilcarbonilo, tiazolilcarbonilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno;
- 25 (21) un grupo heterociclilcarbonilo no aromático (p. ej., pirrolidinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno;
- (22) un grupo aralquiloxi C₇₋₁₃-carbonilo (p. ej., benciloxicarbonilo);
- (23) un grupo mercapto;
- 30 (24) un grupo alquiltio C₁₋₆ (p. ej., metiltio, etiltio) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre
- (a) un átomo de halógeno, y
- (b) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo;
- (25) un grupo aralquiltio C₇₋₁₃ (p. ej., benciltío);
- 35 (26) un grupo ariltio C₆₋₁₄ (p. ej., feniltio, naftiltio);
- (27) un grupo ciano;
- (28) un grupo nitro;
- (29) un átomo de halógeno (p. ej., un átomo de cloro);
- 40 (30) un grupo cicloalquiloxi C₃₋₁₀ (p. ej., ciclopropiloxi, ciclopentiloxi) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre
- (a) un átomo de halógeno (p. ej., un átomo de flúor), y

(b) un grupo alcoxi C₁₋₆ (p. ej., metoxi); y

(31) un grupo oxo.

5 El grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, grupo cicloalqueno C₃₋₁₀, grupo cicloalcadieno C₄₋₁₀ y grupo arilo C₆₋₁₄ mencionados anteriormente, ejemplificados como el «grupo hidrocarburo» mencionado anteriormente, tienen opcionalmente de 1 a 5 (preferiblemente de 1 a 3) sustituyentes en una o más posiciones sustituibles.

Los ejemplos del sustituyente incluyen el siguiente Grupo de sustituyentes B. Cuando la cantidad de sustituyentes es de 2 o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

(Grupo de sustituyentes B)

(1) los grupos ejemplificados como el Grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente;

10 (2) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre

(a) un átomo de halógeno,

(b) un grupo carboxi,

(c) un grupo hidroxilo,

(d) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo,

15 (e) un grupo alcoxi C₁₋₆,

(f) un grupo amino opcionalmente mono o disustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₆; y

(g) un grupo carbamoilo;

(3) un grupo alqueno C₂₋₆ (p. ej., etenilo, 1-propenilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre

20 (a) un átomo de halógeno,

(b) un grupo carboxi,

(c) un grupo hidroxilo,

(d) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo,

(e) un grupo alcoxi C₁₋₆; y

25 (f) un grupo amino opcionalmente mono o disustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₆; y

(4) un grupo aralquilo C₇₋₁₃ (p. ej., bencilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre

(a) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno,

(b) un grupo hidroxilo,

30 (c) un grupo alcoxi C₁₋₆; y

(d) un átomo de halógeno.

Los ejemplos preferibles del sustituyente del «grupo hidrocarburo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes» mencionado anteriormente incluyen

(1) un átomo de halógeno (p. ej., un átomo de cloro),

35 (2) un grupo alcoxi C₁₋₆ (p. ej., metoxi, etoxi),

(3) un grupo heterocíclico no aromático (p. ej., pirrolidinilo, piperidilo, morfolinilo, tiomorfonilo, piperazinilo, azetidínilo, tetrahidroisoquinolilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo, tetrahidrofurilo, 1,3-dihidro-2H-isoindolilo, 1,4-dioxo-7-azaespiro[4.4]non-7-ilo, tetrahidro-5H-espiro[1,3-oxazolo[3,4-a]pirazin-1,4'-piperidin]-1'-ilo, azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de entre

40 (a) un átomo de halógeno (p. ej., un átomo de flúor),

(b) un grupo hidroxilo,

- (c) un grupo alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno (p. ej., un átomo de flúor) y un grupo hidroxilo,
- (d) un grupo alcoxi C₁₋₆ (p. ej., metoxi),
- 5 (e) un grupo arilo C₆₋₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., un átomo de flúor),
- (f) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ (p. ej., fenoxi),
- (g) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo (p. ej., etoxicarbonilo)
- (h) un grupo alquilo C₁₋₆-carbonilo (p. ej., acetilo),
- (i) un grupo ciano,
- 10 (j) un grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄ (p. ej., fenilsulfonilo),
- (k) un grupo carboxi,
- (l) un grupo amino opcionalmente mono o disustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo),
- 15 (m) un grupo heterocíclico no aromático (p. ej., pirrolidinilo, tetrahidropirimidinilo) opcionalmente sustituido por un grupo oxo, y
- (n) un grupo oxo,
- (4) un grupo amino opcionalmente mono o disustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre
- (a) un grupo alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo, etilo, isopropilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre
- 20 (i) un grupo arilo C₆₋₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido por un grupo alcoxi C₁₋₆ (p. ej., metoxi),
- (ii) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo (p. ej., etoxicarbonilo),
- (iii) un grupo heterocíclico aromático (p. ej., piridilo), y
- 25 (iv) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ (p. ej., ciclopropilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 grupos heterocíclicos aromáticos (p. ej., tienilo),
- (b) un grupo heterocíclico no aromático (p. ej., pirrolidinilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 grupos aralquilo C₇₋₁₃ (p. ej., bencilo), y
- (c) un grupo arilo C₆₋₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 grupos alcoxi C₁₋₆ (p. ej., metoxi),
- 30 (5) un grupo oxo, y
- (6) un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (p. ej., imidazolilo).
- Los ejemplos más preferibles del sustituyente del «grupo hidrocarburo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes» mencionado anteriormente incluyen
- (1) un átomo de halógeno (p. ej., un átomo de cloro),
- 35 (2) un grupo heterocíclico no aromático de 4 a 6 miembros (p. ej., pirrolidinilo, piperidilo, morfolinilo, piperazinilo, azetidínulo, tetrahidrofurilo, dihidropiridilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre
- (a) un átomo de halógeno (p. ej., un átomo de flúor),
- (b) un grupo hidroxilo,
- 40 (c) un grupo alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno (p. ej., un átomo de flúor) y un grupo hidroxilo,
- (d) un grupo alcoxi C₁₋₆ (p. ej., metoxi), y

(e) un grupo arilo C₆₋₁₄ (p. ej., fenilo), y

(3) un grupo alcoxi C₁₋₆ (p. ej., etoxi),

Los ejemplos particularmente preferibles del sustituyente del «grupo hidrocarburo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes» mencionado anteriormente incluyen

5 (1) un átomo de halógeno (p. ej., un átomo de cloro), y

(2) un grupo heterocíclico no aromático de 4 a 6 miembros (p. ej., pirrolidinilo, dihidropiridilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., un átomo de flúor, un átomo de cloro).

10 Los ejemplos preferibles del grupo heterocíclico del «grupo heterocíclico que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes» mencionado anteriormente incluyen un grupo heterocíclico no aromático. El grupo heterocíclico no aromático puede ser un grupo heterocíclico no aromático monocíclico o un grupo heterocíclico no aromático fusionado.

Los ejemplos preferibles del grupo heterocíclico no aromático monocíclico mencionado anteriormente incluyen un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros (p. ej., pirrolidinilo, morfolinilo, piperidilo, piperazinilo, tetrahydrofurilo, tetrahidropiridilo, azetidino, azepanilo, tiazolidinilo).

15 El grupo heterocíclico no aromático monocíclico mencionado anteriormente es preferiblemente un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (p. ej., pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo). El grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 5 o 6 miembros es más preferiblemente pirrolidinilo, piperidilo, morfolinilo y similares. Otros ejemplos preferibles del grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 5 o 6 miembros incluyen pirrolidinilo, piperidilo y tetrahidropiridilo.

20 Los ejemplos preferibles del grupo heterocíclico no aromático fusionado mencionado anteriormente incluyen un grupo heterocíclico no aromático fusionado de 8 a 10 miembros (p. ej., octahidroindolizino, octahidroquinolizino, octahidropirrolpirazinilo, octahidroindolilo, octahidrociclopenta[b]pirrolilo, tetrahydroquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, decahydroisoquinolilo).

El grupo heterocíclico no aromático mencionado anteriormente puede ser un grupo heterocíclico no aromático con puente o un grupo heterocíclico no aromático espiro cíclico.

25 Los ejemplos preferibles del grupo heterocíclico no aromático con puente incluyen azabicyclo[3.1.0]hexanilo (p. ej., 3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-ilo, 2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilo), azabicyclo[2.2.2]octanilo (p. ej., 2-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo), azabicyclo[2.2.1]heptanilo (p. ej., 2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-ilo, 7-azabicyclo[2.2.1]hept-1-ilo), azabicyclo[2.2.1]hexanilo (p. ej., 2-azabicyclo[2.2.1]hex-1-ilo), azabicyclo[2.2.2]octanilo (p. ej., 1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-ilo) y azabicyclo[2.1.1]hexanilo (p. ej., 2-azabicyclo[2.1.1]hex-1-ilo). Los ejemplos más preferibles del grupo heterocíclico no aromático con puente incluyen azabicyclo[2.2.2]octanilo (p. ej., 2-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo, 2-azabicyclo[2.2.2]oct-2-ilo), azabicyclo[2.2.1]heptanilo (p. ej., 2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-ilo, 2-azabicyclo[2.2.1]hept-1-ilo) y similares.

30 Los ejemplos preferibles del grupo heterocíclico no aromático espiro cíclico incluyen azaespiro[2.4]heptil (4-azaespiro[2.4]hept-5-ilo) y similares.

35 El grupo heterocíclico del «grupo heterocíclico que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes» mencionado anteriormente es preferiblemente un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros (p. ej., pirrolidinilo, piperidilo, morfolinilo, azetidino, azepanilo), un grupo heterocíclico no aromático fusionado de 8 a 10 miembros (p. ej., octahidroindolizino) o un grupo heterocíclico no aromático con puente (p. ej., azabicyclo[3.1.0]hexanilo, azabicyclo[2.2.1]heptanilo, azabicyclo[2.2.2]octanilo).

40 El «grupo heterocíclico» del «grupo heterocíclico que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes» para R₂ puede tener de 1 a 5 (preferiblemente, de 1 a 3) sustituyentes en una o más posiciones sustituibles.

Los ejemplos de ese sustituyente incluyen los grupos ejemplificados como el Grupo de sustituyentes B mencionado anteriormente. Cuando la cantidad de sustituyentes es de dos o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

45 Los ejemplos preferibles del sustituyente del «grupo heterocíclico que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes» mencionado anteriormente incluyen

(1) un átomo de halógeno (p. ej., un átomo de flúor),

(2) un grupo alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo, etilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre

(a) un grupo hidroxilo,

50 (b) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo (p. ej., etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo), y

- (c) un grupo carbamoilo,
- (3) un grupo alcoxi C₁₋₆ (p. ej., metoxi),
- (4) un grupo arilo C₆₋₁₄ (p. ej., fenilo),
- (5) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ (p. ej., fenoxi),
- 5 (6) un grupo aralquilo C₇₋₁₃ (p. ej., benciloxi),
- (7) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo (p. ej., terc-butoxicarbonilo),
- (8) un grupo arilo C₆₋₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido por un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ (p. ej., metilsulfonilo),
- (9) un grupo alquilo C₁₋₆-carbonilo (p. ej., acetilo),
- 10 (10) un grupo aralquilo C₇₋₁₃ (p. ej., bencilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor),
- (11) un grupo hidroxilo,
- (12) un grupo carbamoilo, y
- (13) un grupo heterocíclico no aromático (p. ej., piperidilo).
- 15 Los ejemplos más preferibles del sustituyente del «grupo heterocíclico que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes» mencionado anteriormente incluyen
- (1) un átomo de halógeno (p. ej., un átomo de flúor),
- (2) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ (p. ej., fenoxi), y
- (3) un grupo alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo).
- 20 De acuerdo con la invención, R₂ es preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₆ que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes (particularmente, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo), un grupo arilo C₆₋₁₄ (particularmente, fenilo) que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, o un grupo heterocíclico no aromático de 5 o 6 miembros (particularmente, pirrolidinilo, morfolinilo) que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, en donde los sustituyentes son aquellos que se indican en la reivindicación 2. De estos,
- 25 (1) un grupo heterocíclico-alquilo C₁₋₆ no aromático de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno;
- (2) un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno; o
- (3) un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre
- 30 (a) un átomo de halógeno, y
- (b) un grupo alquilo C₁₋₆
- es preferible.
- Los ejemplos específicamente preferibles de R₂ incluyen
- 35 (1) un grupo alquilo C₁₋₆ (particularmente, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo) que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes,
- (2) un grupo arilo C₆₋₁₄ (p. ej., fenilo) que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes,
- (3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4-7 miembros que contiene, como el átomo que constituye el anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, un grupo heterocíclico no aromático con puente o un grupo heterocíclico no aromático espirocíclico (particularmente, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidilo, tetrahydrofurilo, tetrahydropiridilo, tetrahydroquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, decahydroisoquinolilo, azetidino, azepanilo, octahidropirrolpirazinilo, octahidroindolilo, octahidrociclopenta[b]pirrolilo, tiazolidinilo, azabicyclo[3.1.0]hexanilo, azabicyclo[2.1.1]hexanilo, azabicyclo[2.2.1]heptanilo, azabicyclo[4.1.0]heptanilo, azabicyclo[2.2.2]octanilo, azaespiro[2.4]heptilo) que
- 40 tiene opcionalmente uno o más sustituyentes,
- 45

- (4) un grupo alqueno C_{2-6} (particularmente, etenilo) que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes,
 (5) un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (particularmente, piridilo, pirazolilo, tiazolilo),
 (6) un grupo heterocíclico-carbonilo no aromático seleccionado de entre pirrolidinilcarbonilo, y
 (7) un grupo cicloalquilo C_{3-8} (particularmente, ciclopentilo, ciclohexilo) que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, en donde los sustituyentes son como se indica en la reivindicación 1.

Más específicamente, R_2 es

- (1) un grupo alquilo C_{1-6} (particularmente, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre

(a) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4-7 miembros que contiene, como el átomo que constituye el anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno (particularmente, pirrolidinilo, piperidilo, morfolinilo, tiomorfonilo, piperazinilo, azetidino, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidropiridilo, 1,3-dihidro-2H-isoindolilo, 1,4-dioxa-7-azaespiro[4.4]non-7-ilo, tetrahidro-5H-espiro[1,3-oxazolo[3,4-a]pirazin-1,4'-piperidin]-1'-ilo, azabicyclo[3.1.0]hexanilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre

(i) un átomo de halógeno (particularmente, un átomo de flúor),

(ii) un grupo hidroxilo,

(iii) un grupo alquilo C_{1-6} (particularmente, metilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre

(aa) un átomo de halógeno (particularmente, un átomo de flúor),

(bb) un grupo hidroxilo,

(cc) un grupo alcoxi C_{1-6} (particularmente, metoxi), y

(dd) un grupo arilo C_{6-14} (particularmente, fenilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 grupos alquilo C_{1-6} (particularmente, metilo),

(iv) un grupo alcoxi C_{1-6} (particularmente, metoxi),

(v) un grupo arilo C_{6-14} (particularmente, fenilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno (particularmente, un átomo de flúor),

(vi) un grupo ariloxi C_{6-14} (particularmente, fenoxi),

(vii) un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo (particularmente, etoxicarbonilo),

(viii) un grupo alquilo C_{1-6} -carbonilo (particularmente, acetilo),

(ix) un grupo ciano,

(x) un grupo arilsulfonilo C_{6-14} (particularmente, fenilsulfonilo),

(xi) un grupo carboxilo,

(xii) un grupo amino opcionalmente mono o disustituido por uno o más grupos alquilo C_{1-6} (particularmente, metilo),

(xiii) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4-7 miembros que contiene, como el átomo que constituye el anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno (particularmente, pirrolidinilo, tetrahidropirimidinilo) opcionalmente sustituido por un grupo oxo, y

(xiv) un grupo oxo,

(b) un grupo alcoxi C_{1-6} (particularmente, etoxi),

(c) un grupo amino opcionalmente mono o disustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre

- (i) un grupo alquilo C₁₋₆ (particularmente, metilo, etilo, isopropilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre
- 5 (aa) un grupo arilo C₆₋₁₄ (particularmente, fenilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 grupos alcoxi C₁₋₆ (particularmente, metoxi),
- (bb) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo (particularmente, etoxicarbonilo),
- (cc) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 4-7 miembros que contiene, como el átomo que constituye el anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno (particularmente, piridilo),
- 10 (dd) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ (particularmente, ciclopropilo) opcionalmente sustituido por un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 4-7 miembros que contiene, como el átomo que constituye el anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno (particularmente, tienilo), y
- 15 (ee) un grupo hidroxilo,
- (ii) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4-7 miembros que contiene, como el átomo que constituye el anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno (particularmente, pirrolidinilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 grupos aralquilo C₇₋₁₃ (particularmente, bencilo),
- 20 (iii) un grupo arilo C₆₋₁₄ (particularmente, fenilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 grupos alcoxi C₁₋₆ (particularmente, metoxi), y
- (iv) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ (particularmente, ciclopentilo),
- (d) un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (particularmente, imidazolilo, pirrolilo),
- 25 (e) un grupo arilo C₆₋₁₄ (particularmente, fenilo), y
- (f) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ (particularmente, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido por un grupo amino;
- (2) un grupo arilo C₆₋₁₄ (particularmente, fenilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno (particularmente, un átomo de cloro),
- 30 (3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4-7 miembros que contiene, como el átomo que constituye el anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, un grupo heterocíclico no aromático con puente o un grupo heterocíclico no aromático espirocíclico (particularmente, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiridilo, tetrahydroquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, decahidroisoquinolilo, azetidino, azepanilo, octahidropirrolpirazinilo, octahidroindolilo, octahidrociclopenta[b]pirrolilo, tiazolidinilo, azabicyclo[3.1.0]hexanilo, azabicyclo[2.1.1]hexanilo, azabicyclo[2.2.1]heptanilo, azabicyclo[4.1.0]heptanilo, azabicyclo[2.2.2]octanilo, azaespiro[2.4]heptilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre
- 35 (a) un átomo de halógeno (particularmente, un átomo de flúor),
- 40 (b) un grupo alquilo C₁₋₆ (particularmente, metilo, propilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre
- (i) un grupo hidroxilo,
- (ii) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo (particularmente, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo), y
- (iii) un grupo carbamoilo,
- 45 (c) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ (particularmente, fenoxi),
- (d) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo (particularmente, terc-butoxicarbonilo),
- (e) un grupo alquilo C₁₋₆-carbonilo (particularmente, acetilo),
- (f) un grupo arilo C₆₋₁₄ (particularmente, fenilo) opcionalmente sustituido por un grupo alquilsulfonilo

C₁₋₆ (particularmente, metilsulfonylo),

(g) un grupo aralquilo C₇₋₁₃ (particularmente, bencilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno (particularmente, un átomo de flúor),

(h) un grupo hidroxilo,

5 (i) un grupo carbamoilo, y

(j) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4-7 miembros que contiene, como el átomo que constituye el anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno (particularmente, piperidilo);

10 (4) un grupo alqueno C₂₋₆ (particularmente, etenilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 grupos arilo C₆₋₁₄ (particularmente, fenilo),

(5) un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (particularmente, piridilo, pirazolilo, tiazolilo),

(6) un grupo heterocíclico-carbonilo no aromático (particularmente, pirrolidinilcarbonilo), y

(7) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ (particularmente, ciclopentilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido por un grupo amino.

15 Los ejemplos preferibles de R₂ incluyen

(1) un grupo aminometilo opcionalmente sustituido por 1 o 2 grupos alquilo C₁₋₆ (particularmente, un grupo metilo),

(2) un grupo heterociclo-metilo no aromático de 5 o 6 miembros (particularmente, pirrolidinilmetilo, dihidropiridilmetilo) opcionalmente sustituido por un grupo alquilo C₁₋₆ (particularmente, un grupo metilo), o

20 (3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4-7 miembros que contiene, como el átomo que constituye el anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, un grupo heterocíclico no aromático con puente o un grupo heterocíclico no aromático espirocíclico (particularmente, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, azepanilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 7-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 2-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 1-azabicyclo[2.2.2]octanilo, 2-azabicyclo[2.2.2]octanilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno (particularmente, un átomo de flúor).

Otros ejemplos específicamente preferibles de R₂ incluyen

(1) un grupo heterocíclico-metilo no aromático de 5 o 6 miembros (particularmente, pirrolidinilmetilo), o

30 (2) un grupo heterocíclico no aromático (particularmente, pirrolidinilo, piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, 7-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 2-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 1-azabicyclo[2.2.2]octanilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno (particularmente, un átomo de flúor).

35 Otros ejemplos más específicamente preferibles de R₂ incluyen un grupo heterocíclico no aromático (particularmente, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, azepanilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 7-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 2-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 1-azabicyclo[2.2.2]octanilo, 2-azabicyclo[2.2.2]octanilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno (particularmente, un átomo de flúor). De estos, pirrolidin-2-ilo, piperidin-2-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-2-ilo, 7-azabicyclo[2.2.1]hept-1-ilo, 2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-ilo o 1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-ilo es preferible, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por de 1 a 3 átomos de halógeno (particularmente, un átomo de flúor).

De manera adicional, se describirán los siguientes compuestos

40 [Compuesto A-2]

Un compuesto en donde

X es un átomo de azufre;

Y es CH;

45 R₁ es un grupo alquilo C₁₋₆ (particularmente, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo) opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; y

R₂ es

- (1) un grupo alquilo C₁₋₆ (particularmente, metilo, etilo) que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes,
- (2) un grupo arilo C₆₋₁₄ (p. ej., fenilo) que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes,
- 5 (3) un grupo heterocíclico no aromático (particularmente, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidilo, tetrahydrofurilo, tetrahidropiridilo, tetrahydroquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, decahydroisoquinolilo, azetidino, azepanilo, octahidropirrolpirazinilo, octahidroindolilo, octahidrociclopenta[b]pirrolilo, tiazolidinilo, azabiciclo[3.1.0]hexanilo, azabiciclo[2.1.1]hexanilo, azabiciclo[2.2.1]heptanilo, azabiciclo[4.1.0]heptanilo, azabiciclo[2.2.2]octanilo, azaespiro[2.4]heptilo) que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes,
- (4) un grupo alqueno C₂₋₆ (particularmente, etenilo) que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes,
- 10 (5) un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (particularmente, piridilo, pirazolilo, tiazolilo) que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes,
- (6) un grupo heterocíclico-carbonilo no aromático (particularmente, pirrolidinilcarbonilo) que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, o
- (7) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ (particularmente, ciclopentilo, ciclohexilo) que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes,
- 15 o una sal del mismo.
- [Compuesto A-1]
- Un compuesto en donde
- X es un átomo de azufre;
- Y es CH;
- 20 R₁ es un grupo alquilo C₁₋₆ (particularmente, metilo); y
- R₂ es
- (1) un grupo alquilo C₁₋₆ (particularmente, metilo, etilo) que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes,
- (2) un grupo arilo C₆₋₁₄ (p. ej., fenilo) que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes,
- 25 (3) un grupo heterocíclico no aromático (particularmente, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidilo, tetrahydrofurilo, azetidino, azepanilo, octahidropirrolpirazinilo, octahidroindolilo, tiazolidinilo, azabiciclo[3.1.0]hex-2-ilo, azabiciclo[2.2.1]hept-3-ilo, azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilo) que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes,
- (4) un grupo alqueno C₂₋₆ (particularmente, etenilo) que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, o
- (5) un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (particularmente, piridilo) que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes,
- 30 o una sal del mismo.
- [Compuesto A]
- Un compuesto en donde
- X es un átomo de azufre;
- Y es CH;
- 35 R₁ es un grupo alquilo C₁₋₆ (particularmente, metilo); y
- R₂ es un grupo alquilo C₁₋₆ (particularmente, metilo, etilo) que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo arilo C₆₋₁₄ (particularmente, fenilo) que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, o un grupo heterocíclico no aromático de 5 o 6 miembros (particularmente, pirrolidinilo, morfolinilo) que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, o una sal del mismo.
- 40 [Compuesto B-2]
- De acuerdo con la invención, existe un compuesto en donde
- X es un átomo de azufre;

Y es CH;

R₁ es un grupo alquilo C₁₋₆ (particularmente, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno (particularmente, un átomo de flúor); y

R₂ es

- 5 (1) un grupo alquilo C₁₋₆ (particularmente, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre
- 10 (a) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4-7 miembros que contiene, como el átomo que constituye el anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno (particularmente, pirrolidinilo, piperidilo, morfolinilo, tiomorfonilo, piperazinilo, azetidino, tetrahydroisoquinolilo, tetrahidropiridilo, 1,3-dihidro-2H-isoindolilo, 1,4-dioxa-7-azaespiro[4.4]non-7-ilo, tetrahydro-5H-espiro[1,3-oxazolo[3,4-a]pirazin-1,4'-piperidin]-1'-ilo, azabiciclo[3.1.0]hexanilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre
- 15 (i) un átomo de halógeno (particularmente, un átomo de flúor),
- (ii) un grupo hidroxilo,
- (iii) un grupo alquilo C₁₋₆ (particularmente, metilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre
- 20 (aa) un átomo de halógeno (particularmente, un átomo de flúor),
- (bb) un grupo hidroxilo,
- (cc) un grupo alcoxi C₁₋₆ (particularmente, metoxi), y
- (dd) un grupo arilo C₆₋₁₄ (particularmente, fenilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (particularmente, metilo),
- 25 (iv) un grupo alcoxi C₁₋₆ (particularmente, metoxi),
- (v) un grupo arilo C₆₋₁₄ (particularmente, fenilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno (particularmente, átomo de flúor),
- (vi) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ (particularmente, fenoxi),
- (vii) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo (particularmente, etoxicarbonilo),
- (viii) un grupo alquilo C₁₋₆-carbonilo (particularmente, acetilo),
- (ix) un grupo ciano,
- 30 (x) un grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄ (particularmente, fenilsulfonilo),
- (xi) un grupo carboxilo,
- (xii) un grupo amino opcionalmente mono o disustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₆ (particularmente, metilo),
- 35 (xiii) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4-7 miembros que contiene, como el átomo que constituye el anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno (particularmente, pirrolidinilo, tetrahidropirimidinilo) opcionalmente sustituido por un grupo oxo, y
- (xiv) un grupo oxo,
- 40 (b) un grupo alcoxi C₁₋₆ (particularmente, etoxi),
- (c) un grupo amino opcionalmente mono o disustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre
- (i) un grupo alquilo C₁₋₆ (particularmente, metilo, etilo, isopropilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre
- 45 (aa) un grupo arilo C₆₋₁₄ (particularmente, fenilo) opcionalmente sustituido por de

- 1 a 3 grupos alcoxi C₁₋₆ (particularmente, metoxi),
- (bb) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo (particularmente, etoxicarbonilo),
- 5 (cc) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 4-7 miembros que contiene, como el átomo que constituye el anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno (particularmente, piridilo),
- 10 (dd) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ (particularmente, ciclopropilo) opcionalmente sustituido por un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 4-7 miembros que contiene, como el átomo que constituye el anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno (particularmente, tienilo), y
- (ee) un grupo hidroxilo,
- 15 (ii) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4-7 miembros que contiene, como el átomo que constituye el anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un nitrógeno (particularmente, pirrolidinilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 grupos aralquilo C₇₋₁₃ (particularmente, bencilo),
- (iii) un grupo arilo C₆₋₁₄ (particularmente, fenilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 grupos alcoxi C₁₋₆ (particularmente, metoxi), y
- 20 (iv) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ (particularmente, ciclopentilo),
- (d) un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (particularmente, imidazolilo, pirrolilo),
- (e) un grupo arilo C₆₋₁₄ (particularmente, fenilo), y
- (f) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ (particularmente, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido por un grupo amino;
- 25 (2) un grupo arilo C₆₋₁₄ (particularmente, fenilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno (particularmente, un átomo de cloro),
- 30 (3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4-7 miembros que contiene, como el átomo que constituye el anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, un grupo heterocíclico no aromático con puente o un grupo heterocíclico no aromático espirocíclico (particularmente, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiridilo, tetrahidroquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, decahidroisoquinolilo, azetidino, azepano, octahidropirrolpirazinilo, octahidroindolilo, octahidrociclopenta[b]pirrolilo, tiazolidinilo, azabicyclo[3.1.0]hexano, azabicyclo[2.1.1]hexano, azabicyclo[2.2.1]heptano, azabicyclo[4.1.0]heptano, azabicyclo[2.2.2]octano, azaespiro[2.4]heptilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre
- 35 (a) un átomo de halógeno (particularmente, un átomo de flúor),
- (b) un grupo alquilo C₁₋₆ (particularmente, metilo, propilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre
- (i) un grupo hidroxilo,
- 40 (ii) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo (particularmente, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo), y
- (iii) un grupo carbamoilo,
- (c) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ (particularmente, fenoxi),
- (d) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo (particularmente, terc-butoxicarbonilo),
- (e) un grupo alquilo C₁₋₆-carbonilo (particularmente, acetilo),
- 45 (f) un grupo arilo C₆₋₁₄ (particularmente, fenilo) opcionalmente sustituido por un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ (particularmente, metilsulfonilo),
- (g) un grupo aralquilo C₇₋₁₃ (particularmente, bencilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno (particularmente, un átomo de flúor),

(h) un grupo hidroxilo,

(i) un grupo carbamoilo, y

(j) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4-7 miembros que contiene, como el átomo que constituye el anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno (particularmente, piperidilo);

(4) un grupo alqueno C_{2-6} (particularmente, etenilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 grupos arilo C_{6-14} (particularmente, fenilo),

(5) un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (particularmente, piridilo, pirazolilo, tiazolilo),

(6) un grupo heterocíclico-carbonilo no aromático (particularmente, pirrolidinilcarbonilo), o

(7) un grupo cicloalquilo C_{3-8} (particularmente, ciclopentilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido por un grupo amino,

o una sal del mismo.

[Compuesto B-1]

También se encuentra comprendido en la invención un compuesto en donde

X es un átomo de azufre;

Y es CH;

R_1 es un grupo alquilo C_{1-6} (particularmente, metilo); y

R_2 es

(1) un grupo alquilo C_{1-6} (particularmente, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre

(a) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4-7 miembros que contiene, como el átomo que constituye el anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno (particularmente, pirrolidinilo, piperidilo, morfolinilo, tiomorfonilo, piperazinilo, azetidino, 3,4-dihidroisoquinolilo, dihidropiridilo, 1,3-dihidro-2H-isoindolilo, 1,4-dioxa-7-azaespiro[4.4]non-7-ilo, tetrahydro-5H-espiro[1,3-oxazolo[3,4-a]pirazin-1,4'-piperidin]-1'-ilo, azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre

(i) un átomo de halógeno (particularmente, un átomo de flúor),

(ii) un grupo hidroxilo,

(iii) un grupo alquilo C_{1-6} (particularmente, metilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre

(aa) un átomo de halógeno (particularmente, un átomo de flúor),

(bb) un grupo hidroxilo,

(cc) alcoxi C_{1-6} (particularmente, metoxi), y

(dd) un grupo arilo C_{6-14} (particularmente, fenilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 grupos alquilo C_{1-6} (particularmente, metilo),

(iv) un grupo alcoxi C_{1-6} (particularmente, metoxi),

(v) un grupo arilo C_{6-14} (particularmente, fenilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno (particularmente, un átomo de flúor),

(vi) un grupo ariloxi C_{6-14} (particularmente, fenoxi),

(vii) un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo (particularmente, etoxicarbonilo) o un grupo alquilo C_{1-6} -carbonilo (particularmente, acetilo),

(viii) un grupo ciano,

- (ix) un grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄ (particularmente, fenilsulfonilo),
- (x) un grupo carboxi,
- (xi) un grupo amino opcionalmente mono o disustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₆ (particularmente, metilo),
- 5 (xii) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4-7 miembros que contiene, como el átomo que constituye el anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno (particularmente, pirrolidinilo, tetrahidropirimidinilo) opcionalmente sustituido por un grupo oxo, y
- 10 (xiii) un grupo oxo,
- (b) un grupo alcoxi C₁₋₆ (particularmente, etoxi),
- (c) un grupo amino opcionalmente mono o disustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre
- 15 (i) un grupo alquilo C₁₋₆ (particularmente, metilo, etilo, isopropilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre
- (aa) un grupo arilo C₆₋₁₄ (particularmente, fenilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 grupos alcoxi C₁₋₆ (particularmente, metoxi),
- (bb) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo (particularmente, etoxicarbonilo),
- 20 (cc) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 4-7 miembros que contiene, como el átomo que constituye el anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno (particularmente, piridilo), y
- 25 (dd) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ (particularmente, ciclopropilo) opcionalmente sustituido por un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 4-7 miembros que contiene, como el átomo que constituye el anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno (particularmente, tienilo),
- 30 (ii) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4-7 miembros que contiene, como el átomo que constituye el anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno (particularmente, pirrolidinilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 grupos aralquilo C₇₋₁₃ (particularmente, bencilo), y
- 35 (iii) un grupo arilo C₆₋₁₄ (particularmente, fenilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 grupos alcoxi C₁₋₆ (particularmente, metoxi),
- (d) un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (particularmente, imidazolilo), y
- (e) un grupo arilo C₆₋₁₄ (particularmente, fenilo);
- (2) un grupo arilo C₆₋₁₄ (particularmente, fenilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno (particularmente, un átomo de cloro);
- 40 (3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4-7 miembros que contiene, como el átomo que constituye el anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, un grupo heterocíclico no aromático con puente o un grupo heterocíclico no aromático espirocíclico (particularmente, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidilo, tetrahidrofurilo, azetidino, azepanilo, octahidropirrolpirazinilo, octahidroindolilo, tiazolidinilo, azabiciclo[3.1.0]hex-2-ilo, azabiciclo[2.2.1]hept-3-ilo, azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilo) opcionalmente sustituido por
- 45 de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre
- (a) un átomo de halógeno (particularmente, un átomo de flúor),
- (b) un grupo alquilo C₁₋₆ (particularmente, metilo),
- (c) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ (particularmente, fenoxi),
- (d) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo (particularmente, terc-butoxicarbonilo),

(e) un grupo arilo C₆₋₁₄ (particularmente, fenilo) opcionalmente sustituido por un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ (particularmente, metilsulfonilo), y

(f) un grupo aralquilo C₇₋₁₃ (particularmente, bencilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno (particularmente, un átomo de flúor);

5 (4) un grupo alqueno C₂₋₆ (particularmente, etenilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 grupos arilo C₆₋₁₄ (particularmente, fenilo); o

(5) un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (particularmente, piridilo),

o una sal del mismo.

[Compuesto B]

10 Un compuesto en donde

X es un átomo de azufre;

Y es CH;

R₁ es un grupo alquilo C₁₋₆ (particularmente, metilo); y

R₂ es

15 (1) un grupo alquilo C₁₋₆ (particularmente, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre

(a) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4 a 6 miembros que contiene, como el átomo que constituye el anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno (particularmente, pirrolidinilo, piperidilo, morfolinilo, piperazinilo, azetidínulo, tetrahidrofurilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre

20

(i) un átomo de halógeno (particularmente, un átomo de flúor),

(ii) un grupo hidroxilo,

25 (iii) un grupo alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno (particularmente, un átomo de flúor) y un grupo hidroxilo,

(iv) un grupo alcoxi C₁₋₆ (particularmente, metoxi), y

(v) un grupo arilo C₆₋₁₄ (particularmente, fenilo), y

(b) un grupo alcoxi C₁₋₆ (particularmente, etoxi),

30 (2) un grupo arilo C₆₋₁₄ (particularmente, fenilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno (particularmente, un átomo de cloro), o

(3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene, como el átomo que constituye el anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, un grupo heterocíclico no aromático con puente o un grupo heterocíclico no aromático espirocíclico (particularmente, pirrolidinilo, morfolinilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre

35

(a) un átomo de halógeno (particularmente, un átomo de flúor), y

(b) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ (particularmente, fenoxi),

o una sal del mismo.

40 [Compuesto C-1]

Un compuesto en donde

X es un átomo de azufre;

Y es CH;

R₁ es un grupo alquilo C₁₋₆ (particularmente, metilo); y

R₂ es

5 (1) un grupo heterociclilo-alquilo C₁₋₆ no aromático monocíclico de 4 a 6 miembros (particularmente, pirrolidinilmetilo, dihidropiridilmetilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno (particularmente, un átomo de flúor),

(2) un grupo arilo C₆₋₁₄ (particularmente, fenilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno (particularmente, un átomo de cloro), o

10 (3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4-7 miembros que contiene, como el átomo que constituye el anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, un grupo heterocíclico no aromático con puente o un grupo heterocíclico no aromático espirocíclico (particularmente, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidilo, azetidino, azepanilo, octahidroindolilo, azabicyclo[3.1.0]hex-2-ilo, azabicyclo[2.2.1]hept-3-ilo, azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre

(a) un átomo de halógeno (particularmente, un átomo de flúor), y

15 (b) un grupo alquilo C₁₋₆ (particularmente, metilo),

o una sal del mismo.

[Compuesto D-2]

Un compuesto en donde

X es un átomo de azufre;

20 Y es CH;

R₁ es un grupo alquilo C₁₋₆ (particularmente, un grupo metilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno (particularmente, un átomo de flúor); y

R₂ es

25 (1) un grupo aminometilo opcionalmente sustituido por 1 o 2 grupos alquilo C₁₋₆ (particularmente, un grupo metilo),

(2) un grupo heterociclo-metilo no aromático de 5 o 6 miembros (particularmente, pirrolidinilmetilo, dihidropiridilmetilo) opcionalmente sustituido por un grupo alquilo C₁₋₆ (particularmente, un grupo metilo), o

30 (3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4-7 miembros que contiene, como el átomo que constituye el anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, un grupo heterocíclico no aromático con puente o un grupo heterocíclico no aromático espirocíclico (particularmente, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, azepanilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 7-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 2-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 1-azabicyclo[2.2.2]octanilo, 2-azabicyclo[2.2.2]octanilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno (particularmente, un átomo de flúor),

35 o una sal del mismo.

[Compuesto E-2]

Un compuesto en donde

X es un átomo de azufre;

Y es CH;

40 R₁ es un grupo alquilo C₁₋₆ (particularmente, un grupo metilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno (particularmente, un átomo de flúor); y

R₂ es

(1) un grupo heterociclilo-metilo no aromático de 5 o 6 miembros (particularmente, pirrolidinilmetilo), o

45 (2) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4-7 miembros que contiene, como el átomo que constituye el anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un

átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, un grupo heterocíclico no aromático con puente o un grupo heterocíclico no aromático espirocíclico (particularmente, pirrolidinilo, piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, 7-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 2-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 1-azabicyclo[2.2.2]octanilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno (particularmente, un átomo de flúor),

5 o una sal del mismo.

[Compuesto F-2]

6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S)-pirrolidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (Ejemplo 11);

6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S)-piperidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (Ejemplo 83);

2-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-1-il)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (Ejemplo 116);

10 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (Ejemplo 145);

2-[(2S)-piperidin-2-il]-6-[5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (Ejemplo 161);

2-[(2S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (Ejemplo 170)

o una sal del mismo.

15 La sal del compuesto (I) es preferiblemente una sal farmacológicamente aceptable, y los ejemplos de la misma incluyen sales con bases inorgánicas, sales con bases orgánicas, sales con ácidos inorgánicos, sales con ácidos orgánicos y sales con aminoácidos básicos o ácidos.

Los ejemplos preferibles de la sal con base inorgánica incluyen sales de metales alcalinos tales como una sal de sodio, una sal de potasio y similares; sales de metales alcalinotérreos tales como una sal de calcio, una sal de magnesio y similares; una sal de aluminio y una sal de amonio.

20 Los ejemplos preferibles de la sal con base orgánica incluyen una sal con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina [tris(hidroximetil)metilamina], terc-butilamina, ciclohexilamina, bencilamina, dicitclohexilamina o N,N-dibenciletilendiamina.

Los ejemplos preferibles de la sal con ácido inorgánico incluyen una sal con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico.

25 Los ejemplos preferibles de la sal con ácido orgánico incluyen una sal con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido p-toluenosulfónico.

Los ejemplos preferibles de la sal con aminoácido básico incluyen una sal con arginina, lisina u ornitina.

Los ejemplos preferibles de la sal con aminoácido ácido incluyen una sal con ácido aspártico o ácido glutámico.

30 Entre las sales mencionadas anteriormente, una sal con ácido inorgánico (preferiblemente, ácido clorhídrico) o ácido orgánico (preferiblemente, ácido trifluoroacético) es preferible.

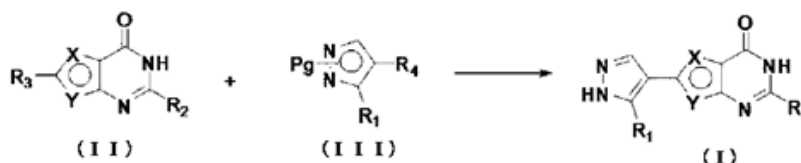
Los métodos de producción del compuesto (I) se explicarán a continuación.

Los compuestos en los esquemas de reacción que siguen pueden formar sales, y ejemplos de esas sales incluyen aquellas similares a las sales del compuesto (I).

35 Si bien los compuestos obtenidos en las respectivas etapas pueden usarse para la reacción siguiente en forma de una mezcla de reacción como un producto bruto, también pueden aislarse de la mezcla de reacción mediante un medio de separación conocido tal como recristalización, destilación, cromatografía y similares.

El compuesto (I) puede obtenerse, por ejemplo, de acuerdo con el método que se muestra en el siguiente esquema de reacción, o un método análogo al mismo.

(Esquema de reacción 1)



en donde Pg es un grupo protector de pirazol nitrógeno. Los ejemplos del grupo protector incluyen un grupo terc-butoxicarbonilo y un grupo N,N-dimetilaminosulfonilo. R₃ es un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de bromo, un átomo de cloro o un átomo de yodo), R₄ es ácido bórico, borato (p. ej., 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il), un grupo trifluorometanosulfonilo o un grupo estanilo con un sustituyente (p. ej., tributilestanilo), y otros símbolos son cada uno como se definieron anteriormente.

En esta reacción, el compuesto (II) se somete a una reacción conocida generalmente como reacción de Suzuki o reacción de Stille o un método similar a las mismas, y el compuesto se somete a una desprotección para remover un grupo protector cuando sea necesario, mediante lo cual se puede producir el compuesto (I).

Esta reacción se realiza preferiblemente en presencia de un catalizador de paladio.

La cantidad de compuesto (III) que ha de usarse es de aproximadamente 1-3 equivalentes con respecto al compuesto (II).

Esta reacción puede realizarse en presencia de una base.

Los ejemplos de la base incluyen carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio. La cantidad de base que ha de usarse es de aproximadamente 2 a 20 equivalentes, con respecto al compuesto (II).

Los ejemplos del catalizador de paladio incluyen el complejo de [1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)-diclorometano y tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0). La cantidad de catalizador de paladio que ha de usarse es de aproximadamente 0,01 a 1 equivalentes, con respecto al compuesto (II).

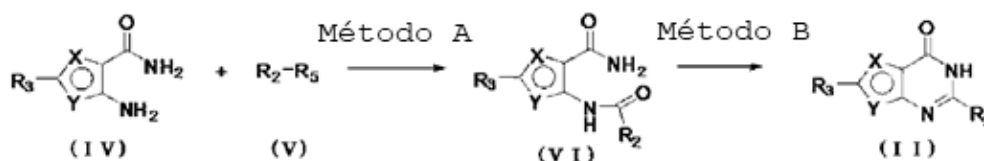
Esta reacción se realiza preferiblemente en un solvente. Los ejemplos del solvente incluyen hidrocarburos aromáticos (p. ej., benceno, tolueno, xileno), éteres (p. ej., tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano), acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona, dimetilsulfóxido, agua y un solvente diclorometano mixto de los mismos.

Esta reacción puede realizarse a temperatura ambiente (de aproximadamente 15 a 30 °C) o bajo calor (de aproximadamente 40 a 150 °C). Por lo general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 1 a 50 h y, preferiblemente, de aproximadamente 1 a 20 h.

El compuesto (III) puede ser un producto disponible en el mercado, o puede producirse de acuerdo con un método conocido de por sí.

El compuesto (II) se obtiene de acuerdo con, por ejemplo, el método que se muestra en el siguiente esquema de reacción o un método análogo al mismo.

(Esquema de reacción 2)



donde R₅ es un grupo de cloruro de carbonilo o un grupo carboxi, y otros símbolos son cada uno como se definieron anteriormente.

(Método A)

En esta reacción, el compuesto (VI) puede producirse al hacer reaccionar el compuesto (IV) con el compuesto (V).

Por lo general, la cantidad de compuesto (V) que ha de usarse en esta reacción es de 1-10 equivalentes, preferiblemente 1-5 equivalentes, con respecto al compuesto (IV).

Esta reacción se realiza preferiblemente en un solvente. Los ejemplos del solvente incluyen éteres (p. ej., tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano), acetonitrilo, amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona) y un solvente mixto de los mismos.

Cuando se usa el compuesto (V), en donde R₅ es un grupo de cloruro de carbonilo, esta reacción se realiza preferiblemente en presencia de una base. Los ejemplos de la base incluyen piridina, N,N-dimetilpiridin-4-amina, trietilamina y N-metil-N-(1-metiletil)propan-2-amina. La cantidad de base que ha de usarse es de 1-100 equivalentes, preferiblemente, 1-10 equivalentes, con respecto al compuesto (IV). Cuando se usa el compuesto (V), en donde R₅ es un grupo carboxi, esta reacción puede realizarse en condiciones de reacción de condensación conocidas. Los ejemplos de las condiciones de reacción de condensación conocidas incluyen una condición en la que se encuentra

presente N,N-dimetilformamida de manera conjunta con hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y N-etil-N-(1-metiletil)propan-2-amina, y una condición conocida por lo general como un método con mezcla de ácido y anhídrido, por ejemplo, una condición en la que se encuentran presentes de manera conjunta clorocarbonato de 2-metilpropilo, trietilamina y tetrahidrofurano.

- 5 Esta reacción puede realizarse a temperatura ambiente (aproximadamente 15-30 °C) o bajo calor (aproximadamente 40-150 °C). Por lo general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 1-50 h, preferiblemente aproximadamente 1-5 h.

El compuesto (IV) y el compuesto (V) pueden ser productos disponibles en el mercado o pueden producirse mediante la aplicación de un método conocido de por sí.

10 (Método B)

En esta reacción, el compuesto (II) se obtiene mediante la ciclización del compuesto (VI) en presencia de una base.

Los ejemplos de la base en esta reacción incluyen hidróxido de sodio. La cantidad de base que ha de usarse es de 1-100 equivalentes, preferiblemente, 1-10 equivalentes, con respecto al compuesto (VI).

- 15 Esta reacción se realiza preferiblemente en un solvente. Los ejemplos del solvente incluyen solventes orgánicos tales como alcoholes (metanol, etanol y similares); éteres (tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares); y similares, agua, y un solvente mixto de los mismos.

Esta reacción puede realizarse a temperatura ambiente (aproximadamente 15-30 °C) o bajo calor (aproximadamente 40-120 °C). Por lo general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 1-20 h, preferiblemente aproximadamente 1-4 h.

- 20 El compuesto (II) en donde R₂ es un grupo metilo sustituido por un grupo amino opcionalmente mono o disustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre

- (a) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno,
- (b) un grupo alquilo C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno,
- (c) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno,

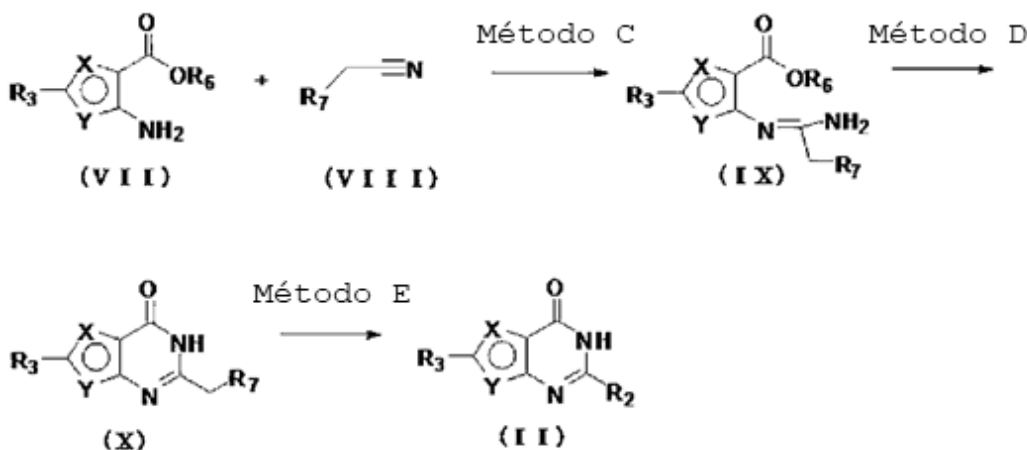
- 25 (d) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ (p. ej., metilsulfonilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno,

- (e) un grupo carbamoilo opcionalmente mono o disustituido por un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno, y

- 30 (f) un grupo heterocíclico aromático (p. ej., tienilo, furilo, piridilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo)

puede producirse de acuerdo con, por ejemplo, el método que se muestra en el siguiente esquema de reacción o un método análogo al mismo.

(Esquema de reacción 3)



en donde R_6 es un grupo alquilo C_{1-6} , R_7 es un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro), y otros símbolos son cada uno como se definieron anteriormente.

(Método C)

5 En esta reacción, el compuesto (IX) puede producirse al hacer reaccionar el compuesto (VII) con el compuesto (VIII) en presencia de un ácido.

Por lo general, la cantidad de compuesto (VIII) que ha de usarse en esta reacción es de 1-10 equivalentes, preferiblemente 1-5 equivalentes, con respecto al compuesto (VII). Los ejemplos del ácido en esta reacción incluyen una solución de ácido clorhídrico/ciclopentilmetiléter. Por lo general, la cantidad de ácido que ha de usarse es de 1-100 equivalentes, preferiblemente 1-10 equivalentes, con respecto al compuesto (VII).

10 Esta reacción se realiza preferiblemente en un solvente. Los ejemplos del solvente incluyen éteres (p. ej., dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano).

Esta reacción puede realizarse a temperatura ambiente (aproximadamente 15-30 °C) o bajo calor (aproximadamente 40-120 °C). Por lo general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 1-20 h, preferiblemente aproximadamente 1-4 h.

15 (Método D)

En esta reacción, el compuesto (X) puede producirse mediante el calentamiento del compuesto (IX) a presión reducida.

Esta reacción puede realizarse bajo calor (aproximadamente 40-100 °C). Por lo general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 1-8 h, preferiblemente aproximadamente 1-4 h. La reacción se realiza a presión reducida (aproximadamente 4-10 Torr). El compuesto (VII) y el compuesto (VIII) pueden ser productos disponibles en el mercado o pueden producirse mediante la aplicación de un método conocido de por sí.

20 (Método E)

En esta reacción, el compuesto (II) puede producirse mediante la sustitución de R_7 del compuesto (X) por amina primaria, amina secundaria, amida, carbamato, sulfonamida o urea correspondiente a un grupo amino opcionalmente mono o disustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre

- 25 (a) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno,
 (b) un grupo alquilo C_{1-6} -carbonilo opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno,
 (c) un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno,
 (d) un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} (p. ej., metilsulfonilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno,
 30 (e) un grupo carbamoilo opcionalmente mono o disustituido por un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno, y
 (f) un grupo heterocíclico aromático (p. ej., tienilo, furilo, piridilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo).

35 Por lo general, la cantidad de amina primaria, amina secundaria, amida, carbamato, sulfonamida o urea que ha de usarse en esta reacción es de 1-10 equivalentes, preferiblemente 1-3 equivalentes, con respecto al compuesto (X).

La reacción puede realizarse en presencia de una base.

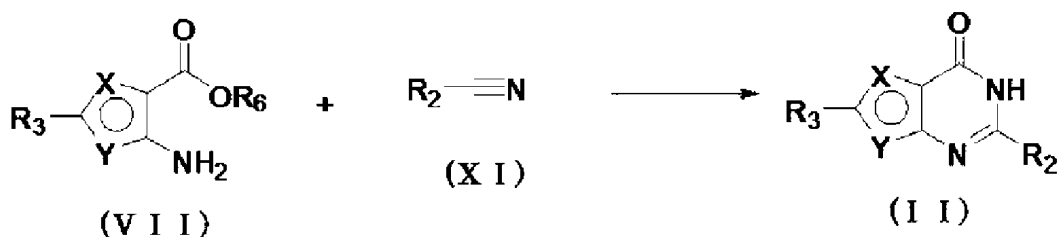
Los ejemplos de la base incluyen carbonato de potasio. Por lo general, la cantidad de base que ha de usarse es de 1-10 equivalentes, preferiblemente 1-5 equivalentes, con respecto al compuesto (X).

40 Esta reacción se realiza preferiblemente en un solvente. Los ejemplos del solvente incluyen éteres (p. ej., tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano), acetonitrilo, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona, dimetilsulfóxido, y un solvente mixto de los mismos.

La reacción puede realizarse a temperatura ambiente (aproximadamente 15-30 °C) o bajo calor (aproximadamente 40-120 °C). Por lo general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 0,5-20 h, preferiblemente aproximadamente 0,5-4 h.

45 El compuesto (II) también puede producirse de acuerdo con, por ejemplo, el método que se muestra en el siguiente esquema de reacción o un método análogo al mismo.

(Esquema de reacción 4)



en donde cada símbolo es como se definió anteriormente.

5 En esta reacción, el compuesto (II) puede producirse al hacer reaccionar el compuesto (VII) con el compuesto (XI) en presencia de un ácido.

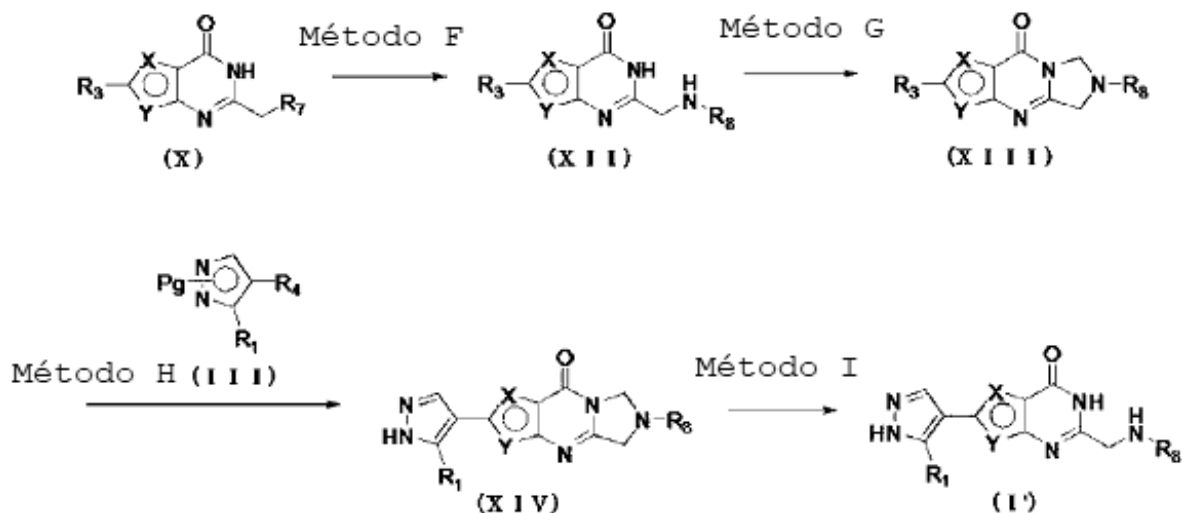
10 Por lo general, la cantidad de compuesto (XI) que ha de usarse en esta reacción es de 1-10 equivalentes, preferiblemente 1-5 equivalentes, con respecto al compuesto (VII). Los ejemplos del ácido en esta reacción incluyen una solución de ácido clorhídrico/ciclopentilmetiléter. Por lo general, la cantidad de ácido que ha de usarse es de 1-100 equivalentes, preferiblemente 1-10 equivalentes, con respecto al compuesto (VII). La reacción se realiza preferiblemente en un solvente. Los ejemplos del solvente en la reacción incluyen éteres (p. ej., dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano).

Esta reacción puede realizarse a temperatura ambiente (aproximadamente 15-30 °C) o bajo calor (aproximadamente 40-120 °C). Por lo general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 1-20 h, preferiblemente aproximadamente 1-4 h.

15 El compuesto (XI) puede ser un producto disponible en el mercado, o puede producirse mediante la aplicación de un medio conocido de por sí.

El compuesto (I) puede producirse de acuerdo con, por ejemplo, un método que se muestra en el siguiente esquema de reacción o un método análogo al mismo.

(Esquema de reacción 5)



20 en donde

R₈ es un grupo alquilo C₁₋₆ (p. ej., un grupo metilo, un grupo etilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre

(i) un grupo arilo C₆₋₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido por de 1 a 3 grupos alcoxi C₁₋₆ (p. ej., metoxi),

(ii) un grupo heterocíclico aromático (p. ej., piridilo), y

25 (iii) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ (p. ej., ciclopropilo) opcionalmente sustituido por un grupo heterocíclico

aromático (p. ej., tienilo), y

otros símbolos son cada uno como se definieron anteriormente.

(Método F)

- 5 En esta reacción, el compuesto (XII) puede producirse mediante la sustitución de R₇ del compuesto (X) por amina primaria de la misma manera que en el método E que se muestra en el esquema de reacción 3. Los ejemplos de la amina primaria incluyen bencilamina.

(Método G)

En esta reacción, el compuesto (XIII) puede producirse al hacer reaccionar el compuesto (XII) con, por ejemplo, formaldehído. Los ejemplos del formaldehído incluyen una solución de formaldehído acuoso al 37 %.

- 10 Por lo general, la cantidad de formaldehído que ha de usarse en esta reacción es de 10-1000 equivalentes, con respecto al compuesto (XII).

Esta reacción se realiza de manera conveniente en un solvente. Los ejemplos del solvente en la reacción incluyen hidrocarburos aromáticos (p. ej., benceno, tolueno, xileno), éteres (p. ej., tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano), y un solvente mixto de los mismos.

- 15 Esta reacción puede realizarse a temperatura ambiente (aproximadamente 15-30 °C) o bajo calor (aproximadamente 40-150 °C). Por lo general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 1-50 h, preferiblemente aproximadamente 1-20 h.

(Método H)

- 20 En esta reacción, el compuesto (XIV) puede producirse a partir del compuesto (XIII) y el compuesto (III) de la misma manera que en el método que se muestra en el esquema de reacción 1.

(Método I)

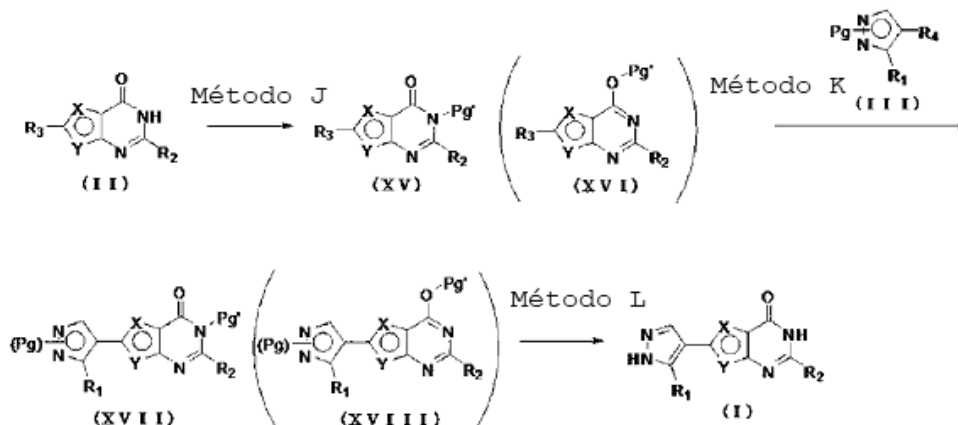
En esta reacción, el compuesto (I') puede producirse mediante el calentamiento del compuesto (XIV) en ácido trifluoroacético en presencia de alcohol. Los ejemplos del alcohol incluyen metanol, etanol, y un solvente mixto de los mismos.

- 25 Por lo general, la cantidad de ácido trifluoroacético que ha de usarse en esta reacción es de 10-1000 equivalentes, con respecto al compuesto (XIV).

La reacción puede realizarse bajo calor (aproximadamente 40-80 °C). Por lo general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 1-20 h, preferiblemente aproximadamente 1-10 h.

- 30 El compuesto (I) puede producirse de acuerdo con, por ejemplo, el método que se muestra en el siguiente esquema de reacción o un método análogo al mismo.

(Esquema de reacción 6)



en donde Pg' es un grupo protector de resto lactama. Los ejemplos del grupo protector incluyen un grupo [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo y un grupo 2,4-dimetoxibencilo. Otros símbolos son cada uno como se definieron anteriormente.

(Método J)

En esta reacción, el compuesto (XV), el compuesto (XVI) o una mezcla del compuesto (XV) y compuesto (XVI) pueden producirse mediante la introducción de un grupo protector en el resto lactama del compuesto (II).

- 5 En una realización del método J, a saber, cuando se introduce un grupo [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo en el resto lactama, el compuesto (XV), el compuesto (XVI) o una mezcla del compuesto (XV) y compuesto (XVI) pueden producirse, por ejemplo, al hacer reaccionar el compuesto (II) con [2-(clorometoxi)etil](trimetil)silano en presencia de una base.

Los ejemplos de la base en esta reacción incluyen hidruro de sodio. Por lo general, la cantidad de base que ha de usarse es de 1-5 equivalentes, preferiblemente 1-2 equivalentes, con respecto al compuesto (II).

- 10 Por lo general, la cantidad de [2-(clorometoxi)etil](trimetil)silano que ha de usarse en esta reacción es de 1-5 equivalentes, preferiblemente 1-2 equivalentes, con respecto al compuesto (II). La reacción puede realizarse bajo frío (aproximadamente 0-10 °C), a temperatura ambiente (aproximadamente 15-30 °C) o bajo calor (aproximadamente 40-80 °C). Por lo general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 1-20 h, preferiblemente aproximadamente 1-3 h. Esta reacción se realiza de manera conveniente en un solvente. Los ejemplos del solvente en la reacción incluyen éteres (p. ej., tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano).

- 15 En otra realización del método J, a saber, cuando un grupo 2,4-dimetoxibencilo se introduce en el resto lactama, el compuesto (XV), el compuesto (XVI) o una mezcla del compuesto (XV) y compuesto (XVI) pueden producirse, por ejemplo, al someter el compuesto (II) y (2,4-dimetoxifenil)metanol a una reacción conocida generalmente como reacción de Mitsunobu, por ejemplo, una reacción con trifenilfosfina y (E)-diazeno-1,2-dicarboxilato de dietilo en un solvente.

- 20 La cantidad de trifenilfosfina que ha de usarse en esta reacción es de aproximadamente 1-5 equivalentes con respecto al compuesto (II).

La cantidad de (E)-diazeno-1,2-dicarboxilato de dietilo que ha de usarse en esta reacción es de aproximadamente 1-5 equivalentes con respecto al compuesto (II).

- 25 La cantidad de (2,4-dimetoxifenil)metanol que ha de usarse en esta reacción es de aproximadamente 1-5 equivalentes con respecto al compuesto (II).

Los ejemplos del solvente en esta reacción incluyen éteres (p. ej., tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano).

La reacción puede realizarse bajo frío (aproximadamente 0-10 °C), a temperatura ambiente (aproximadamente 15-30 °C) o bajo calor (aproximadamente 40-80 °C). Por lo general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 1-20 h, preferiblemente aproximadamente 1-8 h.

- 30 (Método K)

En esta reacción, el compuesto (XVII) puede producirse a partir del compuesto (XV) y el compuesto (III) de la misma manera que en el método que se muestra en el esquema de reacción 1. Además, el compuesto (XVII) puede producirse a partir del compuesto (XVI) y el compuesto (III) de la misma manera. Además, de la misma manera, el compuesto (XVII), el compuesto (XVIII) o una mezcla del compuesto (XVII) y compuesto (XVIII) puede producirse a partir de una

35 mezcla del compuesto (XV) y compuesto (XVI), y el compuesto (III). En ocasiones, el grupo protector en pirazol nitrógeno del compuesto (XVII) y compuesto (XVIII) se remueve durante esta reacción.

(Método L)

En esta reacción, el compuesto (I) puede producirse mediante la remoción de un grupo protector del compuesto (XVII), compuesto (XVIII) o una mezcla del compuesto (XVII) y compuesto (XVIII), de acuerdo con un método convencional.

- 40 En una realización del método L, a saber, cuando el grupo protector en el pirazol nitrógeno es un grupo t-butoxicarbonilo, el grupo t-butoxicarbonilo puede desprotegerse al hacer reaccionar el compuesto (XVII), compuesto (XVIII) o una mezcla del compuesto (XVII) y compuesto (XVIII) con un ácido.

- 45 Los ejemplos del ácido en esta reacción incluyen ácido trifluoroacético, solución de ácido clorhídrico al 10 %/metanol y solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo. La cantidad de ácido que ha de usarse es de aproximadamente 10-5000 equivalentes, con respecto al compuesto (XVII), compuesto (XVIII) o una mezcla del compuesto (XVII) y compuesto (XVIII).

Se puede usar un solvente para esta reacción. Los ejemplos del solvente incluyen alcoholes (p. ej., metanol, etanol). La reacción puede realizarse a temperatura ambiente o bajo calor (aproximadamente 40-80 °C). Por lo general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 0,5-20 h, preferiblemente aproximadamente 0,5-3 h.

- 50 En otra realización del método L, a saber, cuando el grupo protector del resto lactama es un grupo [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo, el grupo [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo puede desprotegerse al someter el compuesto (XVII),

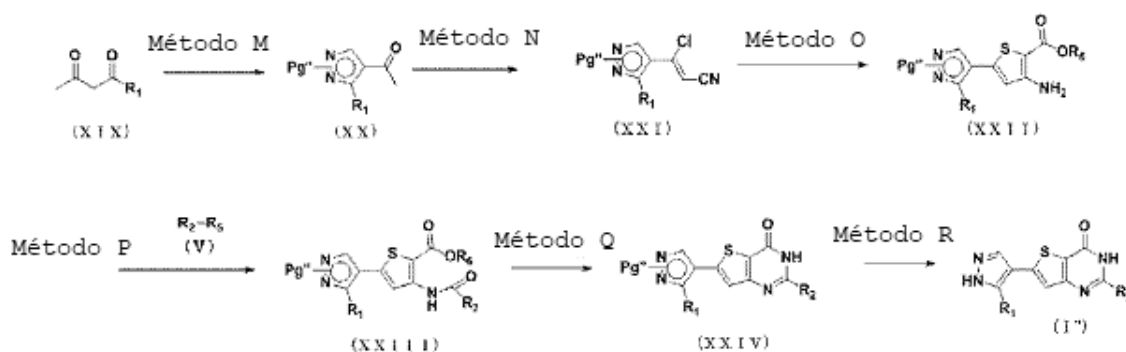
compuesto (XVIII) o una mezcla del compuesto (XVII) y compuesto (XVIII) a un solvente que contenga fluoruro, o una reacción con un ácido.

Los ejemplos de solvente que contiene fluoruro en esta reacción incluyen una solución 1M de fluoruro de N,N,N-tributilbutan-1-amino/tetrahidrofurano. La cantidad de fluoruro que ha de usarse es de aproximadamente 5-50 equivalentes, con respecto al compuesto (XVII), compuesto (XVIII) o una mezcla del compuesto (XVII) y compuesto (XVIII). La reacción se realiza de manera conveniente bajo calor (aproximadamente 40-80 °C). Por lo general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 1-20 h, preferiblemente aproximadamente 1-8 h. Los ejemplos del ácido en esta reacción incluyen ácido trifluoroacético, solución de ácido clorhídrico al 10 %/metanol y solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo. La cantidad de ácido que ha de usarse es de aproximadamente 10-5000 equivalentes con respecto al compuesto (XVII), compuesto (XVIII) o una mezcla del compuesto (XVII) y compuesto (XVIII). La reacción puede realizarse a temperatura ambiente o bajo calor (aproximadamente 40-80 °C). Por lo general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 1-20 h, preferiblemente aproximadamente 1-3 h.

En incluso otra realización del método L, a saber, cuando el grupo protector del resto lactama es un grupo 2,4-dimetoxibencilo, el grupo 2,4-dimetoxibencilo puede desprotegerse mediante reacción con un ácido. Los ejemplos del ácido en esta reacción incluyen ácido trifluoroacético. La cantidad de ácido que ha de usarse es de aproximadamente 10-5000 equivalentes, con respecto al compuesto (XVII), compuesto (XVIII) o una mezcla del compuesto (XVII) y compuesto (XVIII). Se puede usar un solvente para esta reacción. Los ejemplos del solvente incluyen diclorometano y agua. La reacción puede realizarse bajo calor (aproximadamente 40-100 °C). Por lo general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 1-20 h, preferiblemente aproximadamente 1-8 h.

El compuesto (I) puede producirse de acuerdo con, por ejemplo, el método que se muestra en el siguiente esquema de reacción o un método análogo al mismo.

(Esquema de reacción 7)



en donde Pg'' es un grupo protector en pirazol nitrógeno. Los ejemplos del grupo protector incluyen un grupo bencilo, un grupo terc-butilo y un grupo 4-metoxibencilo. Otros símbolos son cada uno como se definieron anteriormente.

25 (Método M)

En esta reacción, se hace reaccionar el compuesto (XIX) con 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (método M-1) y, posteriormente, se hace reaccionar con hidrazina con un grupo Pg'' o una sal suya (método M-2) para proporcionar el compuesto (XX). El compuesto (XIX), 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina e hidrazina con un grupo Pg'' o una sal suya pueden ser productos disponibles en el mercado, o pueden producirse mediante la aplicación de un medio conocido de por sí.

(Método M-1)

Por lo general, la cantidad de 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina que ha de usarse en esta reacción es de 1-10 equivalentes, preferiblemente 1-2 equivalentes, con respecto al compuesto (XIX). La reacción puede realizarse bajo calor (aproximadamente 60-100 °C). Por lo general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 1-50 h, preferiblemente aproximadamente 1-5 h.

(Método M-2)

Por lo general, la cantidad de hidrazina con un grupo Pg'' o una sal suya que ha de usarse en esta reacción es de 1-5 equivalentes, preferiblemente 1-2 equivalentes, con respecto al compuesto (XIX). La reacción se realiza preferiblemente en un solvente. Los ejemplos del solvente incluyen éteres (p. ej., tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano). Esta reacción puede realizarse bajo frío (aproximadamente 0-10 °C), a temperatura ambiente (aproximadamente 15-30 °C) o bajo calor (aproximadamente 40-100 °C). Por lo general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 30 min-5 h, preferiblemente aproximadamente 30 min-1 h.

(Método N)

5 En esta reacción, se hace reaccionar el compuesto (XX) con un reactivo de Vilsmeier (método N-1) y, posteriormente, se hace reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina (método N-2) para proporcionar el compuesto (XXI). El grupo protector en pirazol nitrógeno puede removerse durante la reacción en el método N-2. En este caso, el compuesto (XXI) puede producirse mediante la reacción con haluro con un grupo Pg" en presencia de una base (método N-3).

(Método N-1)

10 Por lo general, la cantidad de reactivo de Vilsmeier que ha de usarse en esta reacción es de 1-10 equivalentes, preferiblemente 1-5 equivalentes, con respecto al compuesto (XX). El reactivo de Vilsmeier puede producirse a partir de N,N-dimetilformamida y oxiclورو de fósforo en una condición conocida generalmente. Por ejemplo, se añade oxiclورو de fósforo a N,N-dimetilformamida bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min-1 h.

La reacción puede realizarse a temperatura ambiente o bajo calor (aproximadamente 40-60 °C). Por lo general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 30 min-2 h, preferiblemente aproximadamente 30 min-1 h.

(Método N-2)

15 Por lo general, la cantidad de clorhidrato de hidroxilamina que ha de usarse en esta reacción es de 5-20 equivalentes, preferiblemente 5-10 equivalentes, con respecto al compuesto (XX). El grupo protector en pirazol nitrógeno puede removerse durante esta reacción. La reacción puede realizarse bajo calor (aproximadamente 50-80 °C). Por lo general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 0,5-8 h, preferiblemente aproximadamente 0,5-2 h.

(Método N-3)

20 Los ejemplos de haluros con un grupo Pg" en esta reacción incluyen (bromometil)benceno y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno. Por lo general, la cantidad de haluros con un grupo Pg" que ha de usarse es de 1-3 equivalentes, preferiblemente 1-2 equivalentes, con respecto al compuesto (XX). Los ejemplos de la base en esta reacción incluyen carbonato de potasio. Por lo general, la cantidad de carbonato de potasio que ha de usarse es de 1-5 equivalentes, preferiblemente 1-3 equivalentes. Esta reacción se realiza preferiblemente en un solvente. Los ejemplos del solvente incluyen N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona, y un solvente mixto de las mismas. La reacción puede realizarse a temperatura ambiente (aproximadamente 15-30 °C) o bajo calor (aproximadamente 40-120 °C). Por lo general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 2-48 h, preferiblemente aproximadamente 6-24 h.

(Método O)

30 En esta reacción, se hace reaccionar el compuesto (XXI) con sulfanilacetato con un grupo R₆ en presencia de una base para proporcionar el compuesto (XXII).

35 Por lo general, la cantidad de sulfanilacetato con un grupo R₆ que ha de usarse en esta reacción es de 1-3 equivalentes, preferiblemente 1-2 equivalentes, con respecto al compuesto (XXI). El sulfanilacetato con un grupo R₆ puede ser un producto disponible en el mercado, o puede producirse mediante la aplicación de un medio conocido de por sí. Los ejemplos de la base en esta reacción incluyen bases inorgánicas (p. ej., hidruro de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio) y bases orgánicas (p. ej., trietilamina, N-etil-N-(1-metiletil)propan-2-amina). Esta reacción se realiza preferiblemente en un solvente. Los ejemplos del solvente incluyen N,N-dimetilformamida. La reacción puede realizarse bajo frío (aproximadamente 0-10 °C), a temperatura ambiente (aproximadamente 15-30 °C) o bajo calor (aproximadamente 40-100 °C). Por lo general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 30 min-5 h, preferiblemente aproximadamente 30 min-2 h.

(Método P)

En esta reacción, el compuesto (XXIII) puede producirse a partir del compuesto (XXII) y el compuesto (V) de la misma manera que en el método A que se muestra en el esquema de reacción 2.

(Método Q)

45 En esta reacción, el compuesto (XXIV) puede producirse a partir del compuesto (XXIII) de la misma manera que en el método B que se muestra en el esquema de reacción 2.

(Método R)

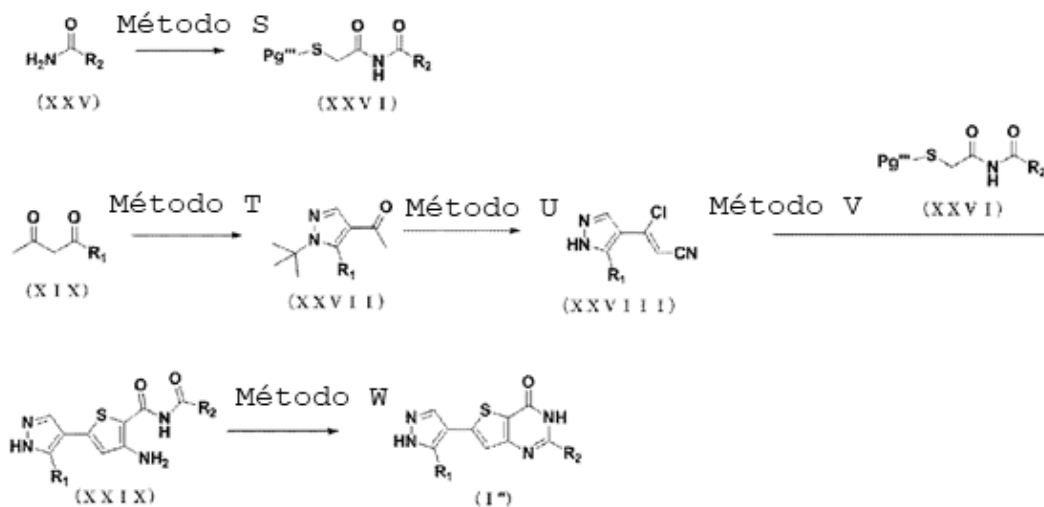
50 En esta reacción, el compuesto (I") puede producirse al someter el compuesto (XXIV) a una desprotección de un grupo Pg". Por ejemplo, el compuesto (XXIV) con un grupo bencilo como un grupo Pg" se hace reaccionar con hidróxido de paladio-carbono en ácido fórmico en una atmósfera de hidrógeno para proporcionar el compuesto (I"). La cantidad de hidróxido de paladio-carbono que ha de usarse en esta reacción es la cantidad catalítica - cantidad de equivalentes, con respecto al compuesto (XXIV). La atmósfera de hidrógeno en esta reacción es de 1-3 atm. La reacción puede

realizarse a temperatura ambiente (aproximadamente 15-30 °C) o bajo calor (aproximadamente 40-100 °C). Por lo general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 2-120 h, preferiblemente aproximadamente 8-24 h.

Además, por ejemplo, el compuesto (XXIV) con un grupo 4-metoxibencilo como un grupo Pg" se calienta en ácido trifluoroacético en presencia de metoxibenceno para proporcionar el compuesto (I"). La cantidad de metoxibenceno que ha de usarse en la reacción es de 1-5 equivalentes. La reacción puede realizarse bajo calor (aproximadamente 40-100 °C). Por lo general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 8-48 h, preferiblemente aproximadamente 8-24 h.

El compuesto (I) puede producirse de acuerdo con, por ejemplo, el método que se muestra en el siguiente esquema de reacción o un método análogo al mismo.

(Esquema de reacción 8)



en donde Pg" es un grupo protector en un átomo de azufre. Los ejemplos del grupo protector incluyen un grupo acetilo. Otros símbolos son cada uno como se definieron anteriormente.

(Método S)

En esta reacción, se hace reaccionar el compuesto (XXV) con cloruro de cloroacetilo (método S-1) y, posteriormente, se hace reaccionar con tiol con un grupo Pg" en presencia de una base (método S-2) para proporcionar el compuesto (XXVI).

(Método S-1)

Por lo general, la cantidad de cloruro de cloroacetilo que ha de usarse en esta reacción es de 2-10 equivalentes, preferiblemente 2-4 equivalentes, con respecto al compuesto (XXV). La reacción puede realizarse a temperatura ambiente (aproximadamente 15-30 °C) o bajo calor (aproximadamente 40-120 °C). Por lo general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 3-24 h, preferiblemente aproximadamente 12-18 h.

(Método S-2)

Por lo general, la cantidad de tiol con un grupo Pg" que ha de usarse en esta reacción es de 1-2 equivalentes, preferiblemente 1-1,1 equivalentes, con respecto al compuesto (XXV). Por lo general, la cantidad de base (p. ej., carbonato de potasio, trietilamina) que ha de usarse en esta reacción es de 1-2 equivalentes, preferiblemente 1-1,1 equivalentes, con respecto al compuesto (XXV). La reacción se realiza preferiblemente en un solvente. Los ejemplos del solvente incluyen tetrahidrofurano. La reacción puede realizarse bajo enfriamiento con hielo (aproximadamente -5-5 °C), o a temperatura ambiente (aproximadamente 15-30 °C). Por lo general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 0,1-1 h, preferiblemente aproximadamente 0,1-0,5 h.

El compuesto (XXV) y el cloruro de cloroacetilo pueden ser productos disponibles en el mercado, o pueden producirse mediante la aplicación de un método conocido de por sí.

(Método T)

En esta reacción, se hace reaccionar el compuesto (XIX) con 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (método T-1) y,

posteriormente, se hace reaccionar con terc-butilhidrazina o una sal de la misma (método T-2) para proporcionar el compuesto (XXVII). El compuesto (XIX) y la terc-butilhidrazina o una sal de la misma pueden ser productos disponibles en el mercado.

(Método T-1)

- 5 Por lo general, la cantidad de 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina que ha de usarse en esta reacción es de 1-10 equivalentes, preferiblemente 1-2 equivalentes, con respecto al compuesto (XIX). La reacción puede realizarse bajo calor (aproximadamente 60-100 °C). Por lo general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 1-50 h, preferiblemente aproximadamente 1-5 h.

(Método T-2)

- 10 Por lo general, la cantidad de terc-butilhidrazina o una sal de la misma que ha de usarse en esta reacción es de 1-5 equivalentes, preferiblemente 1-2 equivalentes, con respecto al compuesto (XIX). La reacción se realiza preferiblemente en un solvente. Los ejemplos del solvente incluyen éteres (p. ej., tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano). La reacción puede realizarse bajo frío (aproximadamente 0-10 °C), a temperatura ambiente (aproximadamente 15-30 °C) o bajo calor (aproximadamente 40-100 °C). Por lo general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 30 min-5 h, preferiblemente aproximadamente 30 min-1 h.

(Método U)

En esta reacción, se hace reaccionar el compuesto (XXVII) con un reactivo de Vilsmeier (método U-1) y, posteriormente, se hace reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina (método U-2) para proporcionar el compuesto (XXVIII).

- 20 (Método U-1)

Por lo general, la cantidad de reactivo de Vilsmeier que ha de usarse en esta reacción es de 1-10 equivalentes, preferiblemente 1-5 equivalentes, con respecto al compuesto (XXVII). El reactivo de Vilsmeier puede prepararse a partir de N,N-dimetilformamida y oxiclورو de fósforo en una condición conocida generalmente (p. ej., se añade oxiclورو de fósforo a N,N-dimetilformamida bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min-1 h).

- 25 Esta reacción puede realizarse a temperatura ambiente o bajo calor (aproximadamente 40-60 °C). Por lo general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 30 min-2 h, preferiblemente aproximadamente 30 min-1 h.

(Método U-2)

- 30 Por lo general, la cantidad de clorhidrato de hidroxilamina que ha de usarse en esta reacción es de 5-20 equivalentes, preferiblemente 5-10 equivalentes, con respecto al compuesto (XXVII). Esta reacción puede realizarse bajo calor (aproximadamente 40-60 °C). Por lo general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 30 min-2 h, preferiblemente aproximadamente 30 min-1 h.

(Método V)

- 35 En esta reacción, el compuesto (XXIX) puede producirse al hacer reaccionar el compuesto (XXVIII) con el compuesto (XXVI) en presencia de una base.

- 40 Por lo general, la cantidad de compuesto (XXVI) que ha de usarse en esta reacción es de 1-1,5 equivalentes, preferiblemente 1-1,1 equivalentes, con respecto al compuesto (XXVIII). Por lo general, la cantidad de base (p. ej., carbonato de potasio, carbonato de cesio) que ha de usarse en esta reacción es de 1-2 equivalentes, preferiblemente 1-1,2 equivalentes, con respecto al compuesto (XXVIII). Esta reacción se realiza preferiblemente en un solvente. Los ejemplos del solvente incluyen tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, y un solvente mixto de los mismos. Esta reacción puede realizarse bajo enfriamiento con hielo (aproximadamente -5-5 °C), o a temperatura ambiente (aproximadamente 15-30 °C). Por lo general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 0,5-5 h, preferiblemente aproximadamente 0,5-2 h.

(Método W)

- 45 En esta reacción, el compuesto (I") puede producirse al hacer reaccionar el compuesto (XXIX) con un ácido o una base.

- 50 Los ejemplos del ácido en esta reacción incluyen ácido trifluoroacético y ácido clorhídrico diluido. Por lo general, la cantidad de ácido que ha de usarse es de 2-20 equivalentes, preferiblemente 5-10 equivalentes, con respecto al compuesto (XXIX). Los ejemplos de la base en esta reacción incluyen solución de hidróxido de sodio acuoso, carbonato de potasio e hidruro de sodio. Por lo general, la cantidad de base que ha de usarse es de 1-10 equivalentes, preferiblemente 2-5 equivalentes, con respecto al compuesto (XXIX). Esta reacción se realiza preferiblemente en un solvente. Los ejemplos del solvente incluyen metanol, N,N-dimetilformamida, y un solvente mixto de los mismos. Esta

reacción puede realizarse a temperatura ambiente (aproximadamente 15-30 °C) o bajo calor (aproximadamente 40-120 °C). Por lo general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 0,2-72 h, preferiblemente aproximadamente 0,2-5 h.

5 Un compuesto dentro del alcance de la presente invención también puede producirse mediante la aplicación de medios conocidos de por sí al compuesto (I) para la conversión del sustituyente (es decir, la introducción del sustituyente y la conversión del grupo funcional).

10 Para la conversión del sustituyente, se puede usar un método convencional conocido. Los ejemplos de esto incluyen la conversión en un grupo carboxi mediante hidrólisis de un éster, la conversión en un grupo carbamilo mediante la amidación de un grupo carboxi, la conversión en un grupo hidroximetilo mediante la reducción de un grupo carboxi, la conversión en un compuesto de alcohol mediante la reducción o alquilación de un grupo carbonilo, la aminación reductiva de un grupo carbonilo, la oximación de un grupo carbonilo, la acilación de un grupo amino, la ureación de un grupo amino, la sulfonilación de un grupo amino, la alquilación de un grupo amino, la sustitución o aminación de un halógeno activo mediante amina, la alquilación de un grupo hidroxilo, la sustitución o aminación de un grupo hidroxilo.

15 Cuando un resto reactivo que provoca una reacción no buscada se encuentra presente durante la introducción de sustituyentes y la conversión de grupos funcionales, se introduce un grupo protector por adelantado según sea necesario en el resto reactivo a través de un medio conocido de por sí, y se remueve el grupo protector a través de un medio conocido de por sí después de la reacción buscada, mediante lo cual también se puede producir el compuesto dentro del alcance de la presente invención.

20 Por ejemplo, cuando el compuesto inicial o el producto intermedio tiene un grupo amino, un grupo carboxilo o un grupo hidroxilo como un sustituyente, estos grupos pueden protegerse mediante un grupo protector que se usa por lo general en la química de péptidos y similares. En este caso, el compuesto objetivo puede obtenerse mediante la remoción del grupo protector según sea necesario después de la reacción.

25 Los ejemplos del grupo protector de amino incluyen un grupo formilo; un grupo alquilo C₁₋₆-carbonilo, un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, un grupo benzoilo, un grupo aralquilo C₇₋₁₀-carbonilo (p. ej., bencilcarbonilo), un grupo aralquilo C₇₋₁₄-carbonilo (p. ej., benciloxycarbonilo, 9-fluorenilmetoxycarbonilo), un grupo tritilo, un grupo ftaloilo, un grupo N,N-dimetilaminometileno, un grupo sililo sustituido (p. ej., trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildietilsililo) y un grupo alqueno C₂₋₆ (p. ej., 1-alilo). Estos grupos son opcionalmente sustituidos por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁₋₆ y un grupo nitro.

30 Los ejemplos del grupo protector de carboxi incluyen un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo aralquilo C₇₋₁₁ (p. ej., bencilo), un grupo fenilo, un tritilo, un grupo sililo sustituido (p. ej., trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildietilsililo) y un grupo alqueno C₂₋₆ (p. ej., 1-alilo). Estos grupos son opcionalmente sustituidos por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁₋₆ y un grupo nitro.

35 Los ejemplos del grupo protector de hidroxilo incluyen un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo fenilo, un grupo tritilo, un grupo aralquilo C₇₋₁₀ (p. ej., bencilo), un grupo formilo, un grupo alquilo C₁₋₆-carbonilo, un grupo benzoilo, un grupo aralquilo C₇₋₁₀-carbonilo (p. ej., bencilcarbonilo), un grupo 2-tetrahidropirano, un grupo 2-tetrahidrofurilo, un grupo sililo sustituido (p. ej., trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildietilsililo) y un grupo alqueno C₂₋₆ (p. ej., 1-alilo). Estos grupos son opcionalmente sustituidos por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆ y un grupo nitro. Para la remoción del grupo protector mencionado anteriormente, se puede emplear un método conocido de por sí, por ejemplo, un método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980). Por ejemplo, se emplea un método que usa un ácido, una base, luz UV, hidrazina, fenilhidrazina, N-metilditiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutilamonio, acetato de paladio, haluro de trialkilsililo (p. ej., yoduro de trimetilsililo y bromuro de trimetilsililo) y similares, reducción y similares.

45 Dependiendo del tipo de sustituyente del compuesto inicial, un compuesto inicial con un sustituyente diferente puede producirse mediante la conversión mencionada anteriormente del sustituyente a partir de, como material inicial, un compuesto producido mediante el método de producido mencionado anteriormente.

El compuesto (I), que es un producto de la reacción mencionada anteriormente, puede producirse como un compuesto individual o como una mezcla.

50 El compuesto (I) obtenido de esa manera puede aislarse y purificarse a través de un medio de separación conocido de por sí, tal como concentración, concentración a presión reducida, extracción de solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

55 Cuando el compuesto (I) se obtiene como una forma libre, puede convertirse en una sal deseada mediante un método conocido de por sí o un método análogo al mismo; por el contrario, cuando el compuesto (I) se obtiene como una sal, puede convertirse en una forma libre u otra sal deseada mediante un método conocido de por sí o un método análogo al mismo.

Cuando el compuesto (I) tiene un isómero, tal como un isómero óptico, un estereoisómero, un regioisómero, un

rotámero y similares, ese isómero y una mezcla de estos también se encuentran comprendidos en el compuesto (I). Por ejemplo, cuando el compuesto (I) tiene un isómero óptico, un isómero óptico resuelto a partir de un racemato también se encuentra comprendido en el compuesto (I). Estos isómeros pueden obtenerse como productos individuales mediante técnicas sintéticas y técnicas de separación conocidas de por sí (p. ej., concentración, extracción de solvente, cromatografía en columna, recristalización).

5 El compuesto (I) puede encontrarse en forma de un cristal, y la forma del cristal puede ser individual o plural, encontrándose comprendidas ambas formas en el compuesto (I). El cristal puede producirse mediante un método de cristalización conocido de por sí.

10 Además, el compuesto (I) puede ser un cocrystal o una sal de cocrystal farmacéuticamente aceptables. Aquí, el cocrystal o la sal de cocrystal implica una sustancia cristalina, que se constituye a partir de dos o más tipos de sólidos específicos, cada uno con diferentes propiedades físicas (p. ej., estructura, punto de fusión, calor de fusión, higroscopicidad y estabilidad) a temperatura ambiente. El cocrystal y la sal de cocrystal pueden producirse de acuerdo con un método de cocrystalización conocido de por sí.

15 El compuesto (I) puede ser un hidrato, un no hidrato, un solvato o un no solvato, todos los cuales se encuentran comprendidos en el compuesto (I).

Un compuesto etiquetado con un isótopo (p. ej., ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{35}S , ^{125}I) y similares también se encuentra comprendido en el compuesto (I).

20 Un profármaco del compuesto (I) de la presente invención hace referencia a un compuesto que se convierte en el compuesto (I) mediante una reacción ocasionada por una enzima, un ácido gástrico, etc., en las condiciones fisiológicas del organismo vivo, es decir, un compuesto que se convierte en el compuesto (I) mediante oxidación, reducción, hidrólisis, etc.; un compuesto que se convierte enzimáticamente en un compuesto (I) mediante hidrólisis, etc., lo cual es ocasionado por un ácido gástrico, etc. Un profármaco del compuesto (I) puede ser un compuesto obtenido al someter un grupo amino en el compuesto (I) a una acilación, alquilación o fosforilación (p. ej., un compuesto obtenido al someter un grupo amino en el compuesto (I) a una eicosanoilación, alanilación, pentilaminocarbonilación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxycarbonilación, tetrahidrofuranilación, pirrolidilmetilación, pivaloiloximetilación o terc-butilación); un compuesto obtenido al someter un grupo hidroxilo en el compuesto (I) a una acilación, alquilación, fosforilación o boración (p. ej., un compuesto obtenido al someter un grupo hidroxilo en el compuesto (I) a una acetilación, palmitoilación, propanoilación, pivaloilación, succinilación, fumarilación, alanilación o dimetilaminometilcarbonilación); un compuesto obtenido al someter un grupo carboxilo en el compuesto (I) a una esterificación o amidación (p. ej., un compuesto obtenido al someter un grupo carboxilo en el compuesto (I) a una esterificación de etilo, esterificación de fenilo, esterificación de carboximetilo, esterificación de dimetilaminometilo, esterificación de pivaloiloximetilo, esterificación de etoxicarboniloxietilo, esterificación de ftalidilo, esterificación de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, esterificación de ciclohexiloxycarboniletilo o metilamidación) y similares. Cualquiera de estos compuestos puede producirse a partir del compuesto (I) mediante un método conocido de por sí.

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

40 El compuesto (I) (que, en la memoria descriptiva, en ocasiones se ha de mencionar como «el compuesto de la presente invención») posee una actividad de inhibición de la Cdc7, que es un agente para la profilaxis o el tratamiento del cáncer, un inhibidor del desarrollo del cáncer y un agente supresor de metástasis de cánceres.

45 Dado que el compuesto de la presente invención presenta una potente actividad de inhibición de la Cdc7 y también es superior en cuanto a la expresión de eficacia, farmacocinética (p. ej., absorción, distribución, metabolismo, excreción), solubilidad (p. ej., solubilidad en agua), interacción con otros productos farmacéuticos (p. ej., acción de inhibición de enzimas que metabolizan fármacos), seguridad (p. ej., toxicidad aguda, toxicidad crónica, toxicidad genética, toxicidad reproductiva, cardiotoxicidad, carcinogenicidad) y estabilidad (p. ej., estabilidad química, estabilidad con respecto a enzimas, etc.), es útil como medicamento.

Dado que el compuesto de la presente invención presenta una actividad de inhibición baja contra proteínas cinasas que no sean la Cdc7, es útil como un agente para la profilaxis o el tratamiento del cáncer, ya que presenta una toxicidad reducida para las células normales.

50 Por consiguiente, el compuesto de la presente invención puede usarse para inhibir la acción excesiva (anormal) de la Cdc7 en mamíferos (p. ej., ratones, ratas, hámsteres, conejos, gatos, perros, vacas, ovejas, monos, seres humanos).

55 El compuesto de la presente invención se usa como medicamento tal como un agente para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades con posible influencia de la Cdc, por ejemplo, cáncer [por ejemplo, cáncer colorrectal (p. ej., cáncer colorrectal, cáncer rectal, cáncer anal, cáncer colorrectal familiar, cáncer colorrectal no polipósico hereditario, tumor estromal gastrointestinal), cáncer pulmonar (p. ej., cáncer pulmonar no microcítico, cáncer pulmonar microcítico, mesotelioma maligno), mesotelioma, cáncer pancreático (p. ej., carcinoma ductal pancreático, tumor endócrino pancreático), cáncer de faringe, cáncer de laringe, cáncer de esófago, cáncer gástrico (p. ej., adenocarcinoma papilar,

adenocarcinoma mucinoso, carcinoma adenoescamoso), cáncer de duodeno, cáncer de intestino delgado, cáncer de mama (p. ej., carcinoma intraductal invasivo, carcinoma intraductal no invasivo, cáncer de mama inflamatorio), cáncer de ovario (p. ej., cáncer epitelial de ovario, tumor extragonadal de células germinales, tumor de ovario de células germinales, tumor de ovario de bajo potencial maligno), tumor testicular, cáncer de próstata (p. ej., cáncer de próstata dependiente de hormonas, cáncer de próstata no dependiente de hormonas), cáncer hepático (p. ej., cáncer hepatocelular, cáncer hepático primario, cáncer extrahepático del ducto biliar), cáncer de tiroides (p. ej., carcinoma tiroideo medular), cáncer renal (p. ej., carcinoma de células renales, carcinoma de células transicionales de pelvis renal y uretra), cáncer uterino (p. ej., cáncer de cuello uterino, cáncer de cuerpo uterino, sarcoma de útero), tumor cerebral (p. ej., meduloblastoma, glioma, astrocitoma pineal, astrocitoma pilocítico, astrocitoma difuso, astrocitoma anaplásico, adenoma pituitario), retinoblastoma, cáncer de piel (p. ej., tumor de células basales, melanoma maligno), sarcoma (p. ej., rhabdomyosarcoma, leiomyosarcoma, sarcoma de tejido blando), tumor óseo maligno, cáncer de vejiga, cáncer hematológico (p. ej., mieloma múltiple, leucemia, linfoma maligno, enfermedad de Hodgkin, enfermedad proliferativa crónica de la médula ósea), cáncer primario desconocido], un inhibidor del desarrollo del cáncer, un agente supresor de metástasis de cánceres, un promotor de la apoptosis, y similares.

15 Particularmente, el compuesto de la presente invención es eficaz para el cáncer hematológico, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer pulmonar, cáncer pancreático y similares.

El compuesto de la presente invención puede administrarse como un medicamento, por vía oral o parenteral tal como se encuentra o en una mezcla con un portador farmacológicamente aceptable, al mamífero mencionado anteriormente.

20 El medicamento que comprende el compuesto de la presente invención (que en ocasiones se ha de mencionar como «el medicamento de la presente invención») se explicará en detalle a continuación.

Los ejemplos de la forma de dosificación del medicamento de la presente invención para la administración oral del compuesto de la presente invención incluyen preparaciones orales tales como comprimidos (lo cual incluye comprimidos con recubrimiento de azúcar, comprimidos con recubrimiento de película, comprimidos sublinguales, comprimidos bucales, comprimidos orales de desintegración rápida), píldoras, gránulos, polvos, cápsulas (lo cual incluye cápsulas blandas, microcápsulas), jarabes, emulsiones, suspensiones y películas (p. ej., películas que se adhieren a la mucosa oral). Los ejemplos de la forma de dosificación del medicamento de la presente invención para la administración parenteral incluyen inyección, impregnación, infusión por goteo, agente transdérmico (p. ej., agente transdérmico de iontoforesis) y supositorio. También es eficaz preparar una preparación de liberación sostenida mediante la combinación del compuesto de la presente invención con una base adecuada (p. ej., polímero de ácido butírico, polímero de ácido glicólico, copolímero de ácido butírico-ácido glicólico, una mezcla de polímero de ácido butírico y polímero de ácido glicólico, éster de ácido graso de poliglicerol).

35 El medicamento de la presente invención puede producirse mediante un método de producción conocido usado por lo general en el campo técnico de las preparaciones farmacéuticas (p. ej., el método descrito en la farmacopea japonesa). Además, el medicamento de la presente invención puede contener de manera adecuada, cuando sea necesario, cantidades adecuadas de aditivos usados por lo general en el campo farmacéutico, tales como excipientes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, endulzantes, tensioactivos, agentes de suspensión, emulsionantes, colorantes, conservantes, aromáticos, correctores, estabilizadores, espesantes y similares.

Los ejemplos del portador farmacológicamente aceptable mencionado anteriormente incluyen estos aditivos.

40 Por ejemplo, el comprimido puede producirse mediante el uso de un excipiente, aglutinante, desintegrante, lubricante y similares, y la píldora y el gránulo pueden producirse mediante el uso de un excipiente, aglutinante y desintegrante. Además, el polvo y la cápsula pueden producirse mediante el uso de un excipiente y similares, el jarabe puede producirse mediante el uso de un endulzante y similares, y una emulsión y suspensión pueden producirse mediante el uso de un agente de suspensión, tensioactivo, emulsionante y similares.

45 Los ejemplos del excipiente incluyen lactosa, azúcar refinado, glucosa, almidón, sacarosa, celulosa cristalina, regaliz en polvo, manitol, hidrogenocarbonato de sodio, fosfato de calcio y sulfato de calcio.

Los ejemplos del aglutinante incluyen pasta líquida de almidón en un 5-10 % en peso, solución de goma arábica o solución de gelatina en un 10-20 % en peso, solución de tragacanto en un 1-5 % en peso, solución de carboximetilcelulosa, solución de alginato de sodio y glicerina.

Los ejemplos del desintegrante incluyen almidón y carbonato de calcio.

50 Los ejemplos del lubricante incluyen estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de calcio y talco purificado.

Los ejemplos del endulzante incluyen glucosa, fructosa, azúcar invertido, sorbitol, xilitol, glicerina y jarabe simple.

Los ejemplos del tensioactivo incluyen lauril sulfato de sodio, polisorbato 80, éster de ácido monograso de sorbitán y estearato de polioxilo 40.

Los ejemplos del agente de suspensión incluyen goma arábica, alginato de sodio, carboximetilcelulosa sódica,

metilcelulosa y bentonita.

Los ejemplos del emulsionante incluyen goma arábica, tragacanto, gelatina y polisorbato 80.

5 Por ejemplo, cuando el medicamento de la presente invención se encuentra en forma de un comprimido, el comprimido puede producirse de acuerdo con un método conocido de por sí, mediante la adición, por ejemplo, de un excipiente (p. ej., lactosa, azúcar refinado, almidón), desintegrante (p. ej., almidón, carbonato de calcio), aglutinante (p. ej., almidón, goma arábica, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa) o lubricante (p. ej., talco, estearato de magnesio, polietilenglicol 6000) al compuesto de la presente invención, el moldeo por compresión de la mezcla y luego, cuando sea necesario, la aplicación de un recubrimiento mediante un método conocido de por sí a los efectos de enmascarar el sabor, realizar un recubrimiento entérico o con fines de sostenibilidad. Los ejemplos del agente de recubrimiento usados para el recubrimiento incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polioxietilenglicol, Tween 80, Pluronic F68, acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroximetilcelulosa, Eudragit (fabricado por Rohm, Alemania, copolímero de ácido metacrílico-ácido acrílico) y tinte (p. ej., óxido de hierro rojo, dióxido de titanio). El comprimido obtenido de esa manera puede ser cualquiera de una preparación de liberación intermedia y preparación de liberación sostenida.

10 Los ejemplos de la inyección mencionada anteriormente incluyen inyección intravenosa, así como inyección subcutánea, inyección intracutánea, inyección intramuscular, instilación y similares.

Esas inyecciones se preparan mediante métodos conocidos de por sí, o mediante la disolución, suspensión o emulsión del compuesto de la presente invención en un líquido oleoso o acuoso esterilizado. Los ejemplos del líquido acuoso incluyen solución isotónica con solución salina, glucosa y otros agentes auxiliares (p. ej., D-SORBITOL, D-manitol, cloruro de sodio) y similares. El líquido acuoso puede contener agentes solubilizantes, por ejemplo, alcohol (p. ej., etanol), polialcohol (p. ej., propilenglicol, polietilenglicol) y tensioactivo no iónico (p. ej., polisorbato 80, HCO-50). Los ejemplos del líquido oleoso incluyen aceite de sésamo, aceite de soja y similares. El líquido oleoso puede contener agentes solubilizantes adecuados. Los ejemplos de los agentes solubilizantes incluyen benzoato de bencilo, alcohol bencílico y similares. Además, la inyección puede contener agentes amortiguadores (p. ej., solución amortiguadora de fosfato, solución amortiguadora de acetato de sodio), agentes suavizantes (p. ej., cloruro de benzalconio, clorhidrato de procaína), estabilizantes (p. ej., albúmina sérica humana, polietilenglicol), conservantes (p. ej., alcohol bencílico, fenol) y similares. Se llena una ampolla con una inyección preparada.

20 Si bien el contenido del compuesto de la presente invención en el medicamento de la presente invención varía dependiendo de la forma de la preparación farmacéutica, por lo general es de aproximadamente 0,01 a 100 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 2 a 85 % en peso, más preferiblemente de aproximadamente 5 a 70 % en peso, con respecto a la preparación en su totalidad.

35 Si bien el contenido del aditivo en el medicamento de la presente invención varía dependiendo de la forma de la preparación farmacéutica, es por lo general de aproximadamente 1 a 99,9 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 10 a 90 % en peso, con respecto a la preparación en su totalidad.

El compuesto de la presente invención es estable y tiene una toxicidad baja, y puede usarse de manera segura. Si bien la dosis diaria varía dependiendo de la condición y el peso corporal de los pacientes, el tipo de compuesto, la vía de administración y similares, en el caso de, por ejemplo, administración oral a pacientes para el tratamiento del cáncer, la dosis diaria a un adulto (peso corporal de aproximadamente 60 kg) es de aproximadamente 1 a 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 3 a 300 mg, más preferiblemente de aproximadamente 10 a 200 mg, como el compuesto de la invención, que puede proporcionarse en una sola administración o administrarse en 2 o 3 partes por día.

45 Cuando el compuesto de la invención se administra por vía parenteral, por lo general se administra en forma de líquido (p. ej., inyección). Si bien la dosis varía dependiendo del sujeto de la administración, el órgano objetivo, el síntoma, el método de administración y similares, esta es, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg, más preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 mg, con respecto a 1 kg de peso corporal, que se administran preferiblemente mediante inyección intravenosa.

50 El compuesto de la presente invención puede usarse de manera simultánea con otros fármacos. Específicamente, el compuesto de la presente invención puede usarse junto con medicamentos, tales como agentes terapéuticos hormonales, agentes quimioterapéuticos, agentes inmunoterapéuticos, fármacos que inhiban la acción de los factores de crecimiento celular o receptores de los mismos, y similares. De aquí en más, los fármacos que pueden usarse en combinación con el compuesto de la presente invención se mencionarán como fármacos concomitantes.

55 Los ejemplos de «agentes terapéuticos hormonales» incluyen fosfestrol, dietilstilbestrol, clorotrianiseno, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de clormadinona, acetato de ciproterona, danazol, alilestrenol, gestrinona, mepartricina, raloxifeno, ormeloxifeno, levormeloxifeno, antiestrógenos (p. ej., citrato de tamoxifeno, citrato de toremifeno), preparaciones de píldoras, mepitiostano, testrolactona, aminoglutetimida, agonistas de LH-RH (p. ej., acetato de goserelina, buserelina, leuprorelina), droloxifeno, epitioestanol, sulfonato de etinilestradiol, inhibidores de la

- aromatasa (p. ej., clorhidrato de fadrozol, anastrozol, retrozol, exemestano, vorozol, formestano), antiandrógenos (p. ej., flutamida, bicartamida, nilutamida), inhibidores de la 5 α -reductasa (p. ej., finasterida, epristerida), fármacos hormonales adrenocorticales (p. ej., dexametasona, prednisolona, betametasona, triamcinolona), inhibidores de la síntesis de andrógenos (p. ej., abiratorona), retinoides y fármacos que retardan el metabolismo de los retinoides (p. ej., liarozol), hormonas tiroideas y preparaciones de DDS (sistema de suministro de fármacos) de los mismos.
- 5 Los ejemplos de «agentes quimioterapéuticos» incluyen agentes de alquilación, antimetabolitos, antibióticos contra el cáncer y agentes contra el cáncer derivados de plantas.
- Los ejemplos de «agentes de alquilación» incluyen mostaza de nitrógeno, clorhidrato de mostaza-N-óxido de nitrógeno, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, tiotepa, carbocina, tosilato de improsulfano, busulfano, clorhidrato de nimustina, mitobronitol, melfalán, dacarbazina, ranimustina, fosfato de estramustina sódica, trietilenmelamina, carmustina, lomustina, estreptozocina, pipobromán, etoglúcido, carboplatino, cisplatino, miboplatino, nedaplatino, oxaliplatino, altretamina, ambamustina, clorhidrato de dibrospidio, fotemustina, prednimustina, pumitepa, ribomustina, temozolomida, treosulfán, trofosfamida, estilámero de zinaostatina, adozelesina, cistemustina, bizelesina y preparaciones de DDS de los mismos.
- 10 Los ejemplos de «antimetabolitos» incluyen mercaptopurina, ribósido de 6-mercaptopurina, tioinosina, metotrexato, pemetrexed, encitabina, citarabina, ocfosfato de citarabina, clorhidrato de ancitabina, fármacos de 5-FU (p. ej., fluorouracilo, tegafur, UFT, doxifluridina, carmofur, galocitabina, emitefur, capecitabina), aminopterina, nelzarabina, leucovorina cálcica, tabloide, butocina, folinato cálcico, levofolinato cálcico, cladribina, emitefur, fludarabina, gemcitabina, hidroxycarbamida, pentostatina, piritrexim, idoxuridina, mitoguazona, tiazofrina, ambamustina, bendamustina y preparaciones de DDS de los mismos.
- 15 Los ejemplos de «antibióticos contra el cáncer» incluyen actinomicina D, actinomicina C, mitomicina C, cromomicina A3, clorhidrato de bleomicina, sulfato de bleomicina, sulfato de peplomicina, clorhidrato de daunorrubicina, clorhidrato de doxorubicina, clorhidrato de aclarrubicina, clorhidrato de pirarrubicina, clorhidrato de epirubicina, neocarzinostatina, mitramicina, sarcomicina, carzinofilina, mitotano, clorhidrato de zorrubicina, clorhidrato de mitoxantrona, clorhidrato de idarrubicina, y preparaciones de DDS de los mismos.
- 20 Los ejemplos de «agentes contra el cáncer derivados de plantas» incluyen etopósido, fosfato de etopósido, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, sulfato de vindesina, tenipósido, paclitaxel, docetaxel, vinorelbina, y preparaciones de DDS de los mismos.
- Los ejemplos de «agentes inmunoterapéuticos» incluyen picibanilo, krestina, sizofirano, lentinano, ubenimex, interferones, interleucinas, factor de estimulación de colonias de macrófagos, factor de estimulación de colonias de granulocitos, eritropoyetina, linfotóxina, vacuna contra la BCG, *Corynebacterium parvum*, levamisol, polisacárido K, procodazol y anticuerpos anti-CTLA4.
- 30 Los ejemplos de «factor de crecimiento celular» en los «fármacos que inhiben la acción de factores de crecimiento celular o receptores de los mismos» incluyen cualquier sustancia que promueva la proliferación celular, que normalmente son péptidos con un peso molecular de no más de 20 000 que son capaces de presentar su actividad en concentraciones bajas mediante la unión con un receptor, y ejemplos específicos de los mismos incluyen (1) el EGF (factor de crecimiento epidérmico) o sustancias que poseen sustancialmente su misma actividad [p. ej., TGF- α], (2) la insulina o sustancias que poseen sustancialmente su misma actividad [p. ej., insulina, IGF (factor de crecimiento similar a la insulina)-1, IGF-2], (3) el FGF (factor de crecimiento de fibroblastos) o sustancias que poseen sustancialmente la misma actividad que el FGF [p. ej., FGF ácido, FGF básico, KGF (factor de crecimiento de queratinocitos), FGF-10] y (4) otros factores de crecimiento celular [p. ej., CSF (factor de estimulación de colonias), EPO (eritropoyetina), IL-2 (interleucina-2), NGF (factor de crecimiento de nervios), PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas), TGF β (factor de crecimiento transformante β), HGF (factor de crecimiento de hepatocitos), VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), herregulina, angiopoyetina].
- 35 Los ejemplos de «receptores de factores de crecimiento celular» incluyen cualquier receptor capaz de unirse a los factores de crecimiento celular mencionados anteriormente y específicamente incluyen el receptor del EGF, receptor de la herregulina (HER3, etc.), receptor de la insulina, receptor del IGF 1, receptor del IGF 2, receptor del FGF 1 o receptor del FGF 2, receptor del VEGF, receptor de la angiopoyetina (Tie2, etc.), receptor del PDGF, y similares.
- 40 Los ejemplos de «fármacos que inhiben la acción de factores de crecimiento celular o receptores de los mismos» incluyen el inhibidor de EGF, inhibidor de TGF α , inhibidor de herregulina, inhibidor de insulina, inhibidor de IGF, inhibidor de FGF, inhibidor de KGF, inhibidor de CSF, inhibidor de EPO, inhibidor de IL-2, inhibidor de NGF, inhibidor de PDGF, inhibidor de TGF β , inhibidor de HGF, inhibidor de VEGF, inhibidor de angiopoyetina, inhibidor del receptor del EGF, inhibidor de HER2, inhibidor de HER4, inhibidor del receptor de insulina, inhibidor del receptor del IGF-1, inhibidor del receptor del IGF-2, inhibidor del receptor del FGF-1, inhibidor del receptor del FGF-2, inhibidor del receptor del FGF-3, inhibidor del receptor del FGF-4, inhibidor del receptor del VEGF, inhibidor de Tie-2, inhibidor del receptor del PDGF, inhibidor de Abl, inhibidor de Raf, inhibidor de FLT3, inhibidor de c-Kit, inhibidor de Src, inhibidor de PKC, inhibidor de Trk, inhibidor de Ret, inhibidor de mTOR, inhibidor de Aurora, inhibidor de PLK, inhibidor de MEK (MEK1/2), inhibidor de MET, inhibidor de CDK, inhibidor de Akt, inhibidor de ERK y similares. Ejemplos más específicos
- 50
- 55

de los mismos incluyen el anticuerpo anti-VEGF (p. ej., Bevacizumab), anticuerpo anti-HER2 (p. ej., Trastuzumab, Pertuzumab), anticuerpo anti-EGFR (p. ej., Cetuximab, Panitumumab, Matuzumab, Nimotuzumab), anticuerpo anti-VEGFR, anticuerpo anti-HGF, mesilato de Imatinib, Erlotinib, Gefitinib, Sorafenib, Sunitinib, Dasatinib, Lapatinib, Vatalanib, 4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-6-metoxi-7-[3-(1-pirrolidinil)propoxi]quinazolina (AZD-2171), Lestaurtinib, Pazopanib, Canertinib, Tandutinib, 3-(4-bromo-2,6-difluorobenciloxi)-5-[3-[4-(1-pirrolidinil)butil]ureido]isotiazol-4-carboxamida (CP-547632), Axitinib, N-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-(piridin-4-ilmetilamino)piridin-3-carboxamida (AMG-706), Nilotinib, 6-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)fenil]-N-[1(R)-feniletil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (AEE-788), Vandetanib, Temsirolimus, Everolimus, Enzastaurina, N-[4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-6-(3-metil-1H-pirazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilsulfanil]fenil]ciclopropanocarboxamida (VX-680), fosfato de 2-[N-[3-[4-[5-[N-(3-fluorofenil)carbamoilmetil]-1H-pirazol-3-ilamino]quinazolin-7-iloxi]propil]-N-etilamino]etilo (AZD-1152), ácido 4-[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-primido[5,4-d][2]benzazepin-2-ilamino]benzoico (MLN-8054), sal de sodio de N-[2-metoxi-5-[(E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinilsulfonilmetil]fenil]glicina (ON-1910Na), 4-[8-ciclopentil-7(R)-etil-5-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidropteridin-2-ilamino]-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (BI-2536), 5-(4-bromo-2-clorofenilamino)-4-fluoro-1-metil-1H-benzimidazol-6-carbohidroxamato de 2-hidroxi-etilo (AZD-6244), N-[2(R),3-dihidroxi]propoxi]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)benzamida (PD-0325901), everolimus (RAD001) y similares.

Además de los fármacos mencionados anteriormente, también se puede usar como fármacos concomitantes L-asparaginasa, aceglatona, clorhidrato de procarbazona, sal de complejo de protoporfirina-cobalto, hematoporfirina de mercurio-sodio, inhibidor de la topoisomerasa I (p. ej., irinotecán, topotecán), inhibidor de la topoisomerasa II (p. ej., sobuzoxano), inductor de la diferenciación (p. ej., retinoide, vitamina D), otro inhibidor de la angiogénesis (p. ej., fumagilina, extracto de tiburón, inhibidor de COX-2), bloqueador α (p. ej., clorhidrato de tamsulosina), ácido bifosfónico (p. ej., pamidronato, zoledronato), talidomida, 5-azacitidina, decitabina, inhibidor de proteasoma (p. ej., bortezomib), anticuerpo antitumoral tal como anticuerpo anti-CD20 y similares, anticuerpo etiquetado con toxina y similares.

Al combinar el compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante, se puede lograr un efecto superior tal como

- (1) la dosis puede reducirse en comparación con una sola administración del compuesto de la presente invención o un fármaco concomitante,
- (2) el fármaco que ha de combinarse con el compuesto de la presente invención puede seleccionarse de acuerdo con la condición de los pacientes (caso leve, caso grave y similares),
- (3) el período de tratamiento puede prolongarse,
- (4) se puede diseñar un efecto de tratamiento sostenido,
- (5) se puede proporcionar un efecto sinérgico mediante un uso combinado del compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante, y similares.

En adelante en la presente memoria, se hará referencia al compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante usados en combinación como «agente de combinación de la presente invención».

Para usar el agente de combinación de la presente invención, el tiempo de administración del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante no se encuentra restringido, y el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante pueden administrarse al sujeto de administración de manera simultánea, o pueden administrarse en momentos diferentes. Para la administración de manera escalonada, la diferencia de tiempo varía dependiendo del ingrediente activo que se ha de administrar, la forma de dosificación y el método de administración. Por ejemplo, cuando se administra primero un fármaco concomitante, el compuesto de la presente invención puede administrarse de 1 min a 3 días, preferiblemente de 10 min a 1 día, más preferiblemente de 15 min a 1 h, después de la administración del fármaco concomitante. Cuando se administra primero el compuesto de la presente invención, el fármaco concomitante puede administrarse de 1 min a 1 día, preferiblemente de 10 min a 6 h, más preferiblemente de 15 min a 1 h, después de la administración del compuesto de la presente invención. La dosificación del fármaco concomitante puede determinarse de acuerdo con la dosis usada clínicamente y puede seleccionarse de manera adecuada dependiendo del sujeto de administración, la vía de administración, la enfermedad, la combinación y similares.

Los ejemplos del modo de administración del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante incluyen los siguientes:

- (1) la administración de una preparación única obtenida mediante el procesamiento simultáneo del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante,
- (2) la administración simultánea de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, producidos por separado, mediante la misma vía de administración,
- (3) la administración de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco

concomitante, producidos por separado, mediante la misma vía de administración de manera escalonada,

(4) la administración simultánea de dos tipos de preparación del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, producidos por separado, mediante vías de administración diferentes,

5 (5) la administración de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, producidos por separado, mediante vías de administración diferentes de manera escalonada (p. ej., la administración en el orden de compuesto de la presente invención y fármaco concomitante, o el orden inverso) y similares.

10 La dosis del fármaco concomitante se determina de manera adecuada de acuerdo con su dosis clínica. La relación del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se determina de manera adecuada dependiendo del sujeto de administración, la vía de administración, la enfermedad objetivo, el síntoma, la combinación, y similares. Por ejemplo, cuando el sujeto de administración es un ser humano, el fármaco concomitante se usa en de 0,01 a 100 (partes en peso), con respecto a 1 parte en peso del compuesto de la presente invención.

15 El fármaco de combinación de la presente invención es de toxicidad baja y puede administrarse de manera segura por vía o parenteral (p. ej., tópica, rectal, intravenosa), por ejemplo, después de la mezcla del compuesto de la presente invención y/o el fármaco concomitante mencionado anteriormente con un portador farmacológicamente aceptable para proporcionar una composición farmacéutica tal como comprimidos (lo cual incluye comprimidos con recubrimiento de azúcar y comprimidos con recubrimiento de película), polvos, gránulos, cápsulas (lo cual incluye cápsulas blandas), líquidos, inyecciones, supositorios y agentes de liberación sostenida, de acuerdo con un método conocido de por sí, a un mamífero (p. ej., ratón, rata, hámster, conejo, gato, perro, vaca, oveja, mono, ser humano). La inyección puede administrarse mediante administración intravenosa, intramuscular, subcutánea o intraorgánica o directamente en la lesión.

Los ejemplos del portador farmacológicamente aceptable que se usa para preparar el agente de combinación de la presente invención incluyen aquellos similares a los portadores farmacológicamente aceptables mencionados anteriormente que se usan para la preparación del medicamento de la presente invención.

25 La relación de mezcla del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante en el fármaco de combinación de la presente invención puede determinarse de manera adecuada de acuerdo con el sujeto de administración, la vía de administración, la enfermedad y similares.

30 Por ejemplo, el contenido del compuesto de la presente invención en el fármaco de combinación de la presente invención varía dependiendo de la forma de preparación y es habitualmente de aproximadamente 0,01 % en peso a 100 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,1 % en peso a 50 % en peso, más preferiblemente de aproximadamente 0,5 % en peso a 20 % en peso, con respecto al total de la preparación.

35 El contenido del fármaco concomitante en el fármaco de combinación de la presente invención varía dependiendo de la forma de preparación y es habitualmente de aproximadamente 0,01 % en peso a 90 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,1 % en peso a 50 % en peso, más preferiblemente de aproximadamente 0,5 % en peso a 20 % en peso, con respecto al total de la preparación.

El contenido de aditivo en el fármaco de combinación de la presente invención varía dependiendo de la forma de preparación y es habitualmente de aproximadamente 1 % en peso a 99,99 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 10 % en peso a 90 % en peso, con respecto al total de la preparación.

40 Cuando el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se formulan por separado, se pueden adoptar los mismos contenidos.

El fármaco de combinación de la presente invención puede producirse mediante un método conocido de por sí, que se usa por lo general en el campo técnico de preparaciones farmacéuticas.

45 Preferiblemente, el compuesto de la presente invención se moldea en una preparación para administración oral tal como una preparación sólida (p. ej., polvo, gránulo, comprimido, cápsula) y similares, o se moldea en una preparación para administración rectal tal como un supositorio. Particularmente, una preparación para administración oral es preferible.

El fármaco concomitante puede elaborarse en la forma de dosificación mencionada anteriormente dependiendo del tipo de fármaco.

50 La dosis del fármaco de combinación de la presente invención difiere dependiendo del tipo del compuesto de la presente invención; edad, peso corporal, condición del paciente; forma de dosificación, método de administración, período de administración, etc., y por ejemplo, para un paciente con cáncer (adulto, peso corporal: aproximadamente 60 kg), el fármaco de combinación se administra por vía intravenosa, en una dosis de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1000 mg/kg/día, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg/día, más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg/día, particularmente de

aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg/día, especialmente de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 30 mg/kg/día, en cuanto al compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante, respectivamente, una o varias veces por día en partes divididas. Desde luego, dado que la dosis como se describió anteriormente varía dependiendo de varias condiciones, en ocasiones puede ser suficiente administrar cantidades más pequeñas que la dosificación mencionada anteriormente y, además, puede ser necesario en ocasiones administrar cantidades más grandes que esa.

La cantidad del fármaco concomitante puede fijarse en cualquier valor a menos que los efectos secundarios sean problemáticos. La dosis diaria en cuanto al fármaco de combinación difiere dependiendo de la gravedad de los síntomas, la edad, el sexo, el peso corporal, la diferencia en la sensibilidad del sujeto, el período e intervalo de administración, la propiedad, la prescripción y el tipo de preparación farmacéutica, el tipo de ingrediente efectivo, etc., y no se encuentra particularmente limitada; por ejemplo, en el caso de la administración oral, la dosis del fármaco es habitualmente de aproximadamente 0,001 mg a 2000 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg a 500 mg, preferiblemente de manera adicional de aproximadamente 0,1 mg a 100 mg, por cada 1 kg de peso corporal de un mamífero, que habitualmente se administran de una a cuatro veces por día en partes divididas.

Además, el compuesto de la presente invención o el agente de combinación de la presente invención pueden usarse de manera simultánea con una terapia no farmacológica. Más precisamente, el compuesto de la presente invención o el agente de combinación de la presente invención pueden combinarse con una terapia no farmacológica, tal como (1) cirugía, (2) quimioterapia hipertensiva mediante el uso de angiotensina II, etc., (3) terapia genética, (4) termoterapia, (5) crioterapia, (6) cauterización láser y (7) radioterapia.

Por ejemplo, mediante el uso del compuesto de la presente invención o el agente de combinación de la presente invención antes y después de la operación mencionada anteriormente y similares, o mediante el uso antes y después de un tratamiento que combine dos o tres de los tipos mencionados anteriormente, se pueden obtener efectos de prevención de la expresión de resistencia, alargamiento de la supervivencia sin enfermedad, la supresión de metástasis o recurrencia de cánceres, apotanasia y similares.

Además, un tratamiento con el compuesto de la presente invención o el agente de combinación de la presente invención puede combinarse con una terapia de apoyo [(i) administración de antibióticos (p. ej., tipo β -lactamas, tal como pansporina y similares, macrólidos tales como claritromicina y similares) para complicaciones con diversas enfermedades infecciosas, (ii) administración de infusión de calorías elevadas, preparación de aminoácidos o preparación general de vitaminas para mejorar la malnutrición, (iii) administración de morfina para mitigar el dolor, (iv) administración de un medicamento para mejorar los efectos secundarios, tales como náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, leucopenia, trombocitopenia, disminución de la concentración de hemoglobina, pérdida del cabello, hepatopatía, renopatía, DIC; fiebre, y similares, y (v) administración de un medicamento para suprimir la resistencia a múltiples fármacos del cáncer, etc.].

Preferiblemente, el compuesto de la presente invención o el agente de combinación de la presente invención se administra por vía oral (incluidas las preparaciones de liberación sostenida), intravenosa (incluidos los bolos, las infusiones y los clatratos), subcutánea e intramuscular (incluidos los bolos, las infusiones y las preparaciones de liberación sostenida), transdérmica, intratumoral o proximal antes o después de la realización de la terapia de apoyo descrita anteriormente.

En caso de administrar el compuesto de la presente invención o el agente de combinación de la presente invención antes de la cirugía, etc., por ejemplo, el compuesto de la presente invención o el agente de combinación de la presente invención pueden administrarse una vez de aproximadamente 30 min a 24 h antes de la cirugía, etc., o de una a tres veces en partes divididas de aproximadamente 3 a 6 meses antes de la cirugía, etc. De esta manera, la cirugía, etc., puede realizarse fácilmente ya que, por ejemplo, un tejido con cáncer puede reducirse mediante la administración del compuesto de la presente invención o el agente de combinación de la presente invención antes de la cirugía, y similares.

En caso de administrar el compuesto de la presente invención o el agente de combinación de la presente invención después de la cirugía y similares, por ejemplo, puede administrarse de manera repetida de aproximadamente 30 min a 24 h después de la cirugía, y similares, en una unidad de varias semanas a 3 meses. De esta manera, el efecto de la cirugía y similares puede mejorarse al administrar el compuesto de la presente invención o el agente de combinación de la presente invención después de la cirugía y similares.

Ejemplos

La presente invención se explicará en más detalle a continuación al hacer referencia a Ejemplos, Ejemplos experimentales y Ejemplos de formulación.

En los Ejemplos que siguen, la «temperatura ambiente» hace referencia, por lo general, a de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 35 °C. Las relaciones para los solventes mixtos son relaciones de mezcla de volúmenes, a menos que se especifique de otro modo. A menos que se especifique de otro modo, el % es % en peso.

En una cromatografía en columna de gel de sílice, la cromatografía en columna de gel de sílice básica significa el uso

de gel de sílice con unión a aminopropilsilano. El ^1H NMR (espectro de resonancia magnética nuclear de protones) se midió mediante NMR de transformada de Fourier. No se describen picos muy leves de protones en un grupo hidroxilo, un grupo amino y similares.

5 Las abreviaturas en los Ejemplos y Ejemplos experimentales siguen ejemplos generales usados actualmente en este campo técnico y tienen, por ejemplo, los siguientes significados.

s: singlete

d: doblete

t: triplete

q: cuarteto

10 dd: doblete doble

m: multiplete

brs: singlete amplio

J: constante de acoplamiento

DMSO: dimetilsulfóxido

15 Hz: hercios

CDCl_3 : deuteriocloroformo

^1H -NMR: resonancia magnética nuclear de protones

SDS: dodecil sulfato de sodio

PAGE: electroforesis en gel de poliacrilamida

20 PVDF: fluoruro de polivinilideno

HRP: peroxidasa de rábano picante

Las SEQ ID NO en el listado de secuencias de la presente memoria muestra las siguientes secuencias.

(SEQ ID NO: 1) secuencia base de cebador usada en el Ejemplo experimental 1

(SEQ ID NO: 2) secuencia base de cebador usada en el Ejemplo experimental 1

25 (SEQ ID NO: 3) secuencia base de cebador usada en el Ejemplo experimental 1

(SEQ ID NO: 4) secuencia base de cebador usada en el Ejemplo experimental 1

Ejemplo 1

Producción de 2-(2-clorofenil)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de 3-[(trifluoroacetil)amino]tiofeno-2-carboxilato de metilo

30 A una solución de 3-aminotiofeno-2-carboxilato de metilo (50 g) en acetonitrilo (650 mL), se añadió piridina (31 mL) y anhídrido trifluoroacético (58,6 mL) mientras se agitaba bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min. Después de agitarse, se dejó que el sistema de reacción se calentara hasta temperatura ambiente y, 10 min después, se vertió en agua helada (6 L). Después de 20 min de agitación, el precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título (80 g) como un sólido marrón pálido.

35 ^1H -NMR(DMSO- d_6) δ 3,86(3H,s), 7,72(1H,d,J=5,4Hz), 8,03(1H,d,J=5,4Hz), 11,17(1H,brs).

B) Producción de 5-bromo-3-[(trifluoroacetil)amino]tiofeno-2-carboxilato de metilo

40 A una solución de diisopropilamina (20 mL) en tetrahidrofurano (200 mL), se añadió solución 1,6 M de n-butillitio/hexano (82,4 mL) mientras se agitaba bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min. Después de agitarse, el sistema de reacción se enfrió hasta -78 °C, y se añadió por goteo una solución de 3-[(trifluoroacetil)amino]tiofeno-2-carboxilato de metilo (10 g) en tetrahidrofurano (50 mL). Una vez completada la adición por goteo, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h, y se añadió 1,2-dibromoetano (20,6 mL). Después de 30 min de agitación a la misma temperatura, se dejó que el sistema de reacción se calentara hasta temperatura

ambiente, y se agitó de manera adicional durante 30 min. El sistema de reacción se vertió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (600 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (5,3 g) como un sólido amarillo.

¹H-NMR(CDCI₃) δ 3,94(3H,s), 8,11(1H,s), 11,15(1H,brs).

C) Producción de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxilato de metilo

Una mezcla de 5-bromo-3-[(trifluoroacetil)amino]tiofeno-2-carboxilato de metilo (5,3 g), carbonato de potasio (10 g), metanol (100 mL) y agua (25 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El sistema de reacción se concentró a presión reducida y se le vertió acetato de etilo y agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (3,3 g) como un sólido amarillo.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 3,70(3H,s), 6,68(2H,brs), 6,75(1H,s).

D) Producción de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida

Una mezcla de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxilato de metilo (5,76 g), hidróxido de sodio (2,94 g), agua (25 mL) y metanol (100 mL) se agitó a 70 °C durante la noche. El sistema de reacción se enfrió con hielo, se añadió ácido clorhídrico 6 M (8,17 mL), y la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió cloruro de amonio (26,3 g), trietilamina (49,7 g) y N,N-dimetilformamida (230 mL) al residuo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Al sistema de reacción, se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (28,2 g) y 1-hidroxibenzotriazol (19,9 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. El sistema de reacción se vertió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (700 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (700 mL), se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (4,1 g) como un sólido amarillo.

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 6,56(2H,brs), 6,70(1H,s), 6,91(2H,brs).

E) Producción de 6-bromo-2-(2-clorofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

Una mezcla de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (100 mg), 2-clorobenzoilcloruro (57 µL), N,N-dimetilpiridin-4-amina (55 mg), piridina (1,0 mL) y N,N-dimetilformamida (2,0 mL) se agitó a 70 °C durante 1,5 h. El sistema de reacción se concentró a presión reducida, se añadió solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M, y la mezcla se calentó hasta 120 °C. Después de 1 h, el material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M. El precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título (120 mg) como un sólido anaranjado oscuro.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 7,44-7,67(4H,m), 7,69(1H,s), 13,04(1H,brs).

F) Producción de 2-(2-clorofenil)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

Se colocó 6-bromo-2-(2-clorofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (157 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (425 mg), carbonato de sodio (138 mg), 1,2-dimetoxietano (4,0 mL) y agua (2,0 mL) en un matraz, y la atmósfera en el matraz se purgó con argón. Se añadió un complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (38 mg), y la atmósfera en el matraz se purgó nuevamente con argón. El sistema de reacción se agitó a 100 °C durante 1 h, se añadió solución 8 M de hidróxido de sodio acuoso (1 mL), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 30 min. Después de agitarse, la mezcla se extrajo con una mezcla de acetato de etilo/tetrahidrofurano, y el extracto se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y el sólido amarillo pálido obtenido se cristalizó a partir de metanol/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (43 mg) como un sólido amarillo.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 2,43(3H,brs), 7,43-7,69(5H,m), 7,92(0,6H,brs), 8,30(0,4H,brs), 12,78(1H,brs), 13,03(1H,brs).

Ejemplo 2

Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de 6-bromo-2-(clorometil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

Una mezcla de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxilato de metilo (15 g) producido en el Ejemplo 1, etapa C, cloroacetnitrilo (12 mL) y solución 4 M de ácido clorhídrico/ciclopentilmetiléter (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se agitó a 70 °C durante 1 h. El sistema de reacción se concentró a presión reducida y se

añadió hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado al residuo. El precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con agua. El sólido obtenido se secó a 80 °C durante 8 h a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (18 g) como un sólido marrón pálido.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 4,51(2H,s), 7,56(1H,s), 13,00(1H,brs).

5 B) Producción de 6-bromo-2-(pirrolidin-1-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A una mezcla de pirrolidina (2,2 mL), carbonato de potasio (2,5 g), yoduro de sodio (134 mg) y N,N-dimetilformamida (40 mL), se añadió 6-bromo-2-(clorometil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (2,5 g), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 30 min. El material insoluble se removió mediante filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se lavó con una pequeña cantidad de acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (1,5 g) como un sólido amarillo pálido. El filtrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (metanol/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (0,87 g) como un sólido amarillo pálido. El rendimiento total del compuesto fue de 2,37 g.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,65-1,77(4H,m), 2,52-2,60(4H,m), 3,57(2H,s), 7,60(1H,s), 12,24(1H,brs).

C) Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

15 Se colocó 6-bromo-2-(pirrolidin-1-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (100 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (294 mg), carbonato de sodio (95 mg), 1,2-dimetoxietano (3,0 mL) y agua (1,5 mL) en un matraz, y la atmósfera en el matraz se purgó con argón. Se añadió un complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (26 mg), y la atmósfera en el matraz se purgó nuevamente con argón. El sistema de reacción se agitó a 100 °C durante 3 h, se añadió solución 8 M de hidróxido de sodio acuoso (1 mL), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 30 min. Después de agitarse, la mezcla se extrajo con una mezcla de acetato de etilo/tetrahidrofurano, y el extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/hexano y metanol/acetato de etilo) y el sólido amarillo pálido obtenido se cristalizó a partir de metanol/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (44 mg) como un sólido amarillo pálido.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,65-1,78(4H,m), 2,45(3H,s), 2,53-2,59(4H,m), 3,57(2H,s), 7,37(1H,s), 8,00(1H,brs), 11,84-13,16(2H,m).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 316.

MS(ESI+), se encontró: 316.

30 Ejemplo 3

Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-feniltieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de 6-bromo-2-feniltieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa E, el compuesto del título (111 mg) se obtuvo como un sólido amarillo a partir de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (120 mg) y cloruro de benzoilo (0,063 mL), N,N-dimetilpiridin-4-amina (66 mg), piridina (1,0 mL) y N,N-dimetilformamida (2,0 mL).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 7,50-7,61(3H,m), 7,70(1H,s), 8,07-8,14(2H,m), 12,87(1H,brs).

B) Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-feniltieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

40 De la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa F, el compuesto del título (51 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de 6-bromo-2-feniltieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (110 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (331 mg), carbonato de sodio (107 mg), 1,2-dimetoxietano (3,0 mL), agua (1,5 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (29 mg).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 2,49(3H,brs), 7,49(1H,s), 7,51-7,65(3H,m), 7,94(0,6H,brs), 8,10-8,20(2H,m), 8,29(0,4H,brs), 12,65(1H,brs), 13,02(1H,brs).

45 Ejemplo 4

Producción de 2-[[[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de 6-bromo-2-[[[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa B, el compuesto del título (197 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de 6-bromo-2-(clorometil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (200 mg) producida en el Ejemplo 2, etapa A,

clorhidrato de (3S)-3-fluoropirrolidina (270 mg), carbonato de potasio (494 mg), yoduro de sodio (10 mg) y N,N-dimetilformamida (4,0 mL).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1,75-2,28(2H,m), 2,44-2,54(1H,m), 2,67-2,98(3H,m), 3,61(2H,s), 4,96-5,48(1H,m), 7,62(1H,s), 12,42(1H,brs).

5 B) Producción de 2-[[[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, el compuesto del título (93 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de 6-bromo-2-[[[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (192 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (392 mg), carbonato de sodio (139 mg), 1,2-dimetoxietano (4,0 mL), agua (2,0 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (47 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1,75-2,30(2H,m), 2,45(3H,brs), 2,48-2,55(1H,m), 2,69-3,04(3H,m), 3,61(2H,s), 4,97-5,45(1H,m), 7,38(1H,s), 7,89(1H,brs), 12,19 (1H,brs), 12,99 (1H,brs).

Ejemplo 5

Producción de 2-[[[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

15 A) Producción de 6-bromo-2-[[[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa B, el compuesto del título (192 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de 6-bromo-2-(clorometil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (200 mg) producida en el Ejemplo 2, etapa A, clorhidrato de (3R)-3-fluoropirrolidina (270 mg), carbonato de potasio (494 mg), yoduro de sodio (10 mg) y N,N-dimetilformamida (4,0 mL).

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1,75-2,26(2H,m), 2,41-2,51(1H,m), 2,67-2,97(3H,m), 3,60(2H,s), 5,03-5,37(1H,m), 7,61(1H,s), 12,44 (1H,brs).

B) Producción de 2-[[[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

25 De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, el compuesto del título (68 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de 6-bromo-2-[[[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (192 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (392 mg), carbonato de sodio (139 mg), 1,2-dimetoxietano (4,0 mL), agua (2,0 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (47 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1,75-2,27(2H,m), 2,45(3H,brs), 2,48-2,57(1H,m), 2,69-3,01(3H,m), 3,61(2H,s), 5,03-5,38(1H,m), 7,38(1H,s), 7,97(1H,brs), 12,17(1H,brs), 12,98(1H,brs).

30 Ejemplo 6

Producción de 2-[[[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de 6-bromo-2-[[[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

35 De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa B, el compuesto del título (129 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de 6-bromo-2-(clorometil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (180 mg) producida en el Ejemplo 2, etapa A, (3R)-pirrolidin-3-ol (0,16 mL), carbonato de potasio (178 mg), yoduro de sodio (9,7 mg) y N,N-dimetilformamida (3,0 mL).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1,40-1,67(1H,m), 1,88-2,11(1H,m), 2,39-2,49(2H,m), 2,65-2,80(2H,m), 3,58(2H,s), 4,11-4,22(1H,m), 4,85(1H,brs), 7,60(1H,s), 12,27(1H,brs).

B) Producción de 2-[[[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

40 De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, el compuesto del título (20 mg) se obtuvo como un sólido marrón a partir de 6-bromo-2-[[[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (125 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (257 mg), carbonato de sodio (91 mg), 1,2-dimetoxietano (3,0 mL), agua (1,5 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (31 mg).

45 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1,48-1,65(1H,m), 1,92-2,12(1H,m), 2,41-2,49(5H,m), 2,68-2,82(2H,m), 3,58(2H,s), 4,11-4,25(1H,m), 7,35(1H,s), 8,02(1H,brs), 12,22-13,36(2H,m).

Ejemplo 7

Producción de 2-[[[(3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de 6-bromo-2-[[[(3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

5 De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa B, el compuesto del título (99 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de 6-bromo-2-(clorometil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (180 mg) producida en el Ejemplo 2, etapa A, (3S)-pirrolidin-3-ol (0,16 mL), carbonato de potasio (178 mg), yoduro de sodio (9,7 mg) y N,N-dimetilformamida (3,0 mL).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ 1,49-1,66(1H,m), 1,90-2,11(1H,m), 2,39-2,49(2H,m), 2,65-2,82(2H,m), 3,59(2H,s), 4,10-4,24(1H,m), 4,85(1H,brs), 7,60(1H,s), 12,11(1H,brs).

10 B) Producción de 2-[[[(3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

15 De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, el compuesto del título (36 mg) se obtuvo como un sólido marrón a partir de 6-bromo-2-[[[(3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (95 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (195 mg), carbonato de sodio (69 mg), 1,2-dimetoxietano (2,0 mL), agua (1,0 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (24 mg).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ 1,46-1,67(1H,m), 1,92-2,09(1H,m), 2,40-2,48(5H,m), 2,69-2,83(2H,m), 3,57(2H,s), 4,11-4,25(1H,m), 7,33(1H,s), 8,00(1H,brs), 12,49-13,20(2H,m).

Ejemplo 8

Producción de 2-[[[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

20 A) Producción de 6-bromo-2-[[[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa B, el compuesto del título (162 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de 6-bromo-2-(clorometil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (180 mg) producida en el Ejemplo 2, etapa A, clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina (277 mg), carbonato de potasio (445 mg), yoduro de sodio (9,7 mg) y N,N-dimetilformamida (3,0 mL).

25 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ 2,13-2,36 (2H,m), 2,83(2H,t,J=7,0Hz), 3,04(2H,t,J=13,5Hz), 3,62(2H,s), 7,62(1H,s), 12,51(1H,brs).

B) Producción de 2-[[[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

30 De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, el compuesto del título (103 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de 6-bromo-2-[[[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (162 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (314 mg), carbonato de sodio (111 mg), 1,2-dimetoxietano (3,0 mL), agua (1,5 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (38 mg).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ 2,18-2,35(2H,m), 2,46(3H,brs), 2,85(2H,t,J=6,9Hz), 3,06(2H,t,J=13,4Hz), 3,63(2H,s), 7,39(1H,s), 7,90(0,6H,brs), 8,26(0,4H,brs), 12,25(1H,brs), 12,98(1H,brs).

35 Ejemplo 9

Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(piperidin-1-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de 6-bromo-2-(piperidin-1-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

40 De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa B, el compuesto del título (175 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de 6-bromo-2-(clorometil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (180 mg) producida en el Ejemplo 2, etapa A, piperidina (0,19 mL), carbonato de potasio (178 mg), yoduro de sodio (9,7 mg) y N,N-dimetilformamida (3,0 mL).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ 1,31-1,42(2H,m), 1,45-1,56(4H,m), 2,35-2,46(4H,m), 3,40(2H,s), 7,61(1H,s), 12,20(1H,brs).

B) Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(piperidin-1-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

45 De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, el compuesto del título (56 mg) se obtuvo como un sólido marrón pálido a partir de 6-bromo-2-(piperidin-1-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (175 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (361 mg), carbonato de sodio (128 mg), 1,2-dimetoxietano (4,0 mL), agua (2,0 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (44 mg).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,30-1,44(2H,m), 1,44-1,60(4H,m), 2,40-2,48(7H,m), 3,42(2H,s), 7,38(1H,s), 8,04(1H,brs), 12,61(2H,brs).

Ejemplo 10

Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(morfolin-4-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

5 A) Producción de 6-bromo-2-(morfolin-4-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa B, el compuesto del título (110 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 6-bromo-2-(clorometil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (180 mg) producida en el Ejemplo 2, etapa A, morfolina (0,17 mL), carbonato de potasio (178 mg), yoduro de sodio (9,7 mg) y N,N-dimetilformamida (3,0 mL).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 2,44-2,49(4H,m), 3,44(2H,s), 3,54-3,64(4H,m), 7,61(1H,s), 12,40(1H,brs).

10 B) Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(morfolin-4-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, el compuesto del título (34 mg) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de 6-bromo-2-(morfolin-4-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (110 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (226 mg), carbonato de sodio (80 mg), 1,2-dimetoxietano (3,0 mL), agua (1,5 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (27 mg).

15 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 2,39-2,48(7H,m), 3,45(2H,s), 3,54-3,64(4H,m), 7,38(1H,s), 7,88(0,6H,brs), 8,23(0,4H,brs), 12,11(1H,brs), 12,96(1H,brs).

Ejemplo 11

Producción de monotrifluoroacetato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S)-pirrolidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de (2S)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 20 Una solución de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (300 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, 1-(terc-butoxicarbonil)-L-prolina (700 mg), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1,55 g) y N-etil-N-(1-metiletil)propan-2-amina (0,713 mL) en N,N-dimetilformamida (8 mL) se agitó a 90 °C durante 16 h. Se añadió acetato de etilo (40 mL) e hidrogenocarbonato de sodio acuoso (20 mL) a la mezcla de reacción, y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar una mezcla inseparable de (2S)-2-[(5-bromo-2-carbamoiitiofen-3-il)carbamoi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo y 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (material inicial) como un aceite amarillo. A una solución de la mezcla de (2S)-2-[(5-bromo-2-carbamoiitiofen-3-il)carbamoi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo y 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida producida anteriormente en etanol (6 mL), se añadió solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (2,04 mL), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 4 h. Se añadió ácido clorhídrico 6 M (1 mL), acetato de etilo (20 mL) e hidrogenocarbonato de sodio acuoso (10 mL) a la mezcla de reacción, y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (5 mL×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (175 mg) como un sólido incoloro.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,12(9H,s,mayor), 1,37(9H,s,menor), 1,73-2,04(3H,m), 2,18-2,36(1H,m), 3,32-3,43(1H,m), 3,48-3,59(1H,m), 4,56(1H,dd,J=7,6,4,8Hz,mayor), 4,60-4,66(1H,m,menor), 7,60(1H,s,menor), 7,63(1H,s,mayor), 12,63(1H,brs,menor), 12,72(1H,brs,mayor). La relación de los isómeros observados fue 2:1.

40 B) Producción de monotrifluoroacetato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S)-pirrolidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

- Se colocó (2S)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (173 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (266 mg), carbonato de cesio (282 mg), 1,2-dimetoxietano (5 mL) y agua (0,5 mL) en un matraz, y la atmósfera en el matraz se purgó con argón. Se añadió un complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1, 71 mg), la atmósfera en el matraz se purgó nuevamente con argón, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. Se añadió acetato de etilo (20 mL) y agua (5 mL) a la mezcla de reacción, y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (5 mL×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano), y la fracción objetivo se concentró a presión reducida para proporcionar una mezcla de 4-{2-[(2S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-6-il}-3-metil-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo y (2S)-2-[6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo. Una solución de la mezcla de 4-{2-[(2S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-6-il}-3-metil-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-

butilo y (2S)-2-[6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo que se produjo anteriormente en ácido trifluoroacético (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de metanol/acetato de etilo (1 mL/4 mL) para proporcionar el compuesto del título (129 mg) como un sólido marrón pálido.

5 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 1,93-2,15(3H,m), 2,38-2,44(1H,m), 2,46(3H,brs), 3,35-3,50(2H,m), 4,66(1H,t,J=7,2Hz), 7,37(1H,s), 7,85-8,48(1H,m), 8,99(1H,brs), 9,52(1H,brs), 12,80(1H,brs), 13,06(1H,brs).

MS(ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 302.

MS(ESI+), se encontró: 302.

Ejemplo 12

10 Producción de monotrifluoroacetato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2R)-pirrolidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de (2R)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

De la misma manera que en el Ejemplo 11, etapa A, el compuesto del título (176 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (300 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, 1-(terc-butoxicarbonil)-D-prolina (878 mg), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (2,06 g),
15 N-etil-N-(1-metiletil)propan-2-amina (0,95 mL) y N,N-dimetilformamida (8 mL).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 1,12(9H,s,mayor), 1,37(9H,s,menor), 1,77-2,02(3H,m), 2,19-2,34(1H,m), 3,34-3,43(1H,m), 3,47-3,59(1H,m), 4,56(1H,dd,J=7,6,4,8Hz,mayor), 4,62(1H,dd,J=7,7,3,4Hz,menor), 7,59(1H,s,menor), 7,62(1H,s,mayor), 12,70(1H,brs). La relación de los isómeros observados fue 2:1.

20 B) Producción de monotrifluoroacetato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2R)-pirrolidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 11, etapa B, el compuesto del título (121 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de (2R)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (173 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (266 mg), carbonato de cesio (282 mg), 1,2-dimetoxietano (5 mL), agua (0,5 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (71 mg).

25 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 1,94-2,15(3H,m), 2,39-2,47(1H,m), 2,46(3H,s), 3,27-3,43(2H,m), 4,66(1H,t,J=7,1Hz), 7,37(1H,s), 8,09(1H,brs), 8,98(1H,brs), 9,55(1H,brs), 12,80(1H,brs).

Ejemplo 13

Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-pirrolidin-1-iletil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

30 A) Producción de 6-bromo-2-(2-pirrolidin-1-iletil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A una mezcla de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (120 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, trietilamina (0,083 mL) y tetrahidrofurano (3,0 mL), se añadió cloruro de 3-cloropropanoilo (0,057 mL) con agitación a temperatura ambiente. Después de 10 min, se añadió pirrolidina (0,23 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. El sistema de reacción se concentró a presión reducida, se añadió solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso
35 (1,0 mL) al residuo, y la mezcla se agitó con calentamiento a 120 °C durante 1 h. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (131 mg) como un sólido amarillo pálido.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 1,63-1,70(4H,m), 2,43-2,49(4H,m), 2,78-2,82(4H,m), 7,57(1H,s), 12,61(1H,brs).

40 B) Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-pirrolidin-1-iletil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa F, el compuesto del título (66 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de 6-bromo-2-(2-pirrolidin-1-iletil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (125 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (352 mg), carbonato de sodio (114 mg), 1,2-dimetoxietano (3,0 mL), agua (1,5 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (31 mg).

45 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 1,51-1,78(4H,m), 2,40-2,49(7H,m), 2,75-2,89(4H,m), 7,34(1H,s), 8,02(1H,brs), 11,93-13,36(2H,m).

Ejemplo 14

Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de 6-bromo-2-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa B, el compuesto del título (180 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de 6-bromo-2-(clorometil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (180 mg) producida en el Ejemplo 2, etapa A, 1-fenilpiperazina (0,29 mL), carbonato de potasio (178 mg), yoduro de sodio (9,7 mg) y N,N-dimetilformamida (3,0 mL).

- 5 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 2,60-2,70(4H,m), 3,05-3,19(4H,m), 3,52(2H,s), 6,72-6,81(1H,m), 6,92(2H,d,J=7,9Hz), 7,13-7,26(2H,m), 7,63(1H,s), 12,36(1H,brs).

B) Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

- 10 De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, el compuesto del título (86 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 6-bromo-2-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (180 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (410 mg), carbonato de sodio (133 mg), 1,2-dimetoxietano (3,0 mL), agua (1,5 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (36 mg).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 2,39-2,48(3H,m), 2,60-2,70(4H,m), 3,08-3,23(4H,m), 3,53(2H,s), 6,77(1H,t,J=7,2Hz), 6,92(2H,d,J=7,2Hz), 7,12-7,26(2H,m), 7,40(1H,s), 7,89(0,6H,brs), 8,26(0,4H,brs), 12,18(1H,brs), 13,00(1H,brs).

15 Ejemplo 15

Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(4-fenilpiperidin-1-il)metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de 6-bromo-2-[(4-fenilpiperidin-1-il)metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

- 20 De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa B, el compuesto del título (241 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de 6-bromo-2-(clorometil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (240 mg) producida en el Ejemplo 2, etapa A, 4-fenilpiperidina (415 mg), carbonato de potasio (237 mg), yoduro de sodio (13 mg) y N,N-dimetilformamida (4,0 mL).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 1,53-1,82(4H,m), 2,14-2,32(2H,m), 2,43-2,48(1H,m), 2,93-3,03(2H,m), 3,50(2H,s), 7,10-7,35(5H,m), 7,62(1H,s), 12,24(1H,brs).

B) Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(4-fenilpiperidin-1-il)metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

- 25 De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, el compuesto del título (138 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de 6-bromo-2-[(4-fenilpiperidin-1-il)metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (240 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (549 mg), carbonato de sodio (178 mg), 1,2-dimetoxietano (4,0 mL), agua (2,0 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (49 mg).

- 30 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 1,61-1,83(4H,m), 2,14-2,33(2H,m), 2,40-2,50(4H,m), 2,90-3,08(2H,m), 3,50(2H,s), 7,10-7,34(5H,m), 7,39(1H,s), 7,96(1H,brs), 12,08(1H,brs), 12,97(1H,brs).

Ejemplo 16

Producción de diclorhidrato de 2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de 6-bromo-2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

- 35 De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa B, el compuesto del título (112 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de 6-bromo-2-(clorometil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (180 mg) producida en el Ejemplo 2, etapa A, (2S)-pirrolidin-2-ilmetanol (0,19 mL), carbonato de potasio (178 mg), yoduro de sodio (9,7 mg) y N,N-dimetilformamida (3,0 mL).

- 40 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 1,49-1,92(4H,m), 2,21-2,41(1H,m), 2,59-2,72(1H,m), 2,82-3,00(1H,m), 3,19-3,54(3H,m), 4,01(1H,d,J=14,7Hz), 4,74(1H,brs), 7,60(1H,s), 12,04(1H,brs).

B) Producción de diclorhidrato de 2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

- 45 De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, el compuesto del título (90 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de 6-bromo-2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (112 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg), carbonato de sodio (78 mg), 1,2-dimetoxietano (3,0 mL), agua (1,5 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (27 mg).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 1,67-2,22(4H,m), 2,47(3H,s), 3,33-3,50(1H,m), 3,63-3,91(4H,m), 4,37-4,51(1H,m), 4,65-4,78(1H,m), 7,41(1H,s), 8,10(1H,s), 10,27(1H,brs), 12,77(1H,brs).

Ejemplo 17

Producción de diclorhidrato de 2-[[[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de 6-bromo-2-[[[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

- 5 De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa B, el compuesto del título (122 mg) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de 6-bromo-2-(clorometil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (180 mg) producida en el Ejemplo 2, etapa A, (2R)-pirrolidin-2-ilmetanol (0,19 mL), carbonato de potasio (178 mg), yoduro de sodio (9,7 mg) y N,N-dimetilformamida (3,0 mL).

10 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 1,53-1,91(4H,m), 2,23-2,38(1H,m), 2,61-2,71(1H,m), 2,83-2,98(1H,m), 3,20-3,55(3H,m), 4,01(1H,d,J=14,7Hz), 4,33-5,67(1H,m), 7,60(1H,s), 11,13-12,68 (1H,m).

B) Producción de diclorhidrato de 2-[[[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

- 15 De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, el compuesto del título (96 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de 6-bromo-2-[[[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (122 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (327 mg), carbonato de sodio (85 mg), 1,2-dimetoxietano (3,0 mL), agua (1,5 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (29 mg).

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 1,69-2,23(4H,m), 2,47(3H,s), 3,31-3,52(1H,m), 3,63-3,94(4H,m), 4,35-4,54(1H,m), 4,62-4,82(1H,m), 7,40(1H,s), 8,09(1H,s), 10,29(1H,brs), 12,76(1H,brs).

20 Ejemplo 18

Producción de 2-[[[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de 6-bromo-2-[[[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

- 25 De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa B, el compuesto del título (152 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de 6-bromo-2-(clorometil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (180 mg) producida en el Ejemplo 2, etapa A, clorhidrato de (3S)-3-metoxipirrolidina (265 mg), carbonato de potasio (445 mg), yoduro de sodio (9,7 mg) y N,N-dimetilformamida (3,0 mL).

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 1,59-1,76(1H,m), 1,90-2,07(1H,m), 2,52-2,59(2H,m), 2,60-2,71(1H,m), 2,75-2,85(1H,m), 3,15(3H,s), 3,55(2H,s), 3,82-3,95 (1H,m), 7,61(1H,s), 12,36(1H,brs).

B) Producción de 2-[[[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

- 30 De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, el compuesto del título (56 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de 6-bromo-2-[[[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (150 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (403 mg), carbonato de sodio (105 mg), 1,2-dimetoxietano (4,0 mL), agua (2,0 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (36 mg).

35 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 1,60-1,74(1H,m), 1,92-2,07(1H,m), 2,45(3H,s), 2,52-2,61(2H,m), 2,63-2,73(1H,m), 2,77-2,87(1H,m), 3,16(3H,s), 3,56(2H,s), 3,81-4,02(1H,m), 7,38(1H,s), 7,97(1H,brs), 12,10(1H,brs), 12,96(1H,brs).

Ejemplo 19

Producción de 2-[[[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de 6-bromo-2-[[[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

- 40 De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa B, el compuesto del título (150 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de 6-bromo-2-(clorometil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (180 mg) producida en el Ejemplo 2, etapa A, clorhidrato de (3R)-3-metoxipirrolidina (265 mg), carbonato de potasio (445 mg), yoduro de sodio (9,7 mg) y N,N-dimetilformamida (3,0 mL).

45 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 1,57-1,74(1H,m), 1,91-2,07(1H,m), 2,52-2,59(2H,m), 2,61-2,71(1H,m), 2,75-2,85(1H,m), 3,15(3H,s), 3,55(2H,s), 3,81-3,96 (1H,m), 7,61(1H,s), 12,36(1H,brs).

B) Producción de 2-[[[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, el compuesto del título (71 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de 6-bromo-2-[[[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (150 mg), 3-metil-4-

(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (403 mg), carbonato de sodio (105 mg), 1,2-dimetoxietano (4,0 mL), agua (2,0 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (36 mg).

5 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 1,60-1,74(1H,m), 1,92-2,07(1H,m), 2,45(3H,s), 2,52-2,61(2H,m), 2,62-2,72(1H,m), 2,77-2,86(1H,m), 3,16(3H,s), 3,56(2H,s), 3,81-3,97 (1H,m), 7,38(1H,s), 8,00(1H,brs), 12,21(1H,brs), 12,92(1H,brs).

Ejemplo 20

Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(1-pirrolidin-1-iletil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de 6-bromo-2-(1-pirrolidin-1-iletil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

10 A una mezcla de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (221 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, trietilamina (0,15 mL) y tetrahidrofurano (5,0 mL), se añadió 2-bromopropanoilcloruro (0,11 mL) con agitación a temperatura ambiente. Después de 10 min, se añadió pirrolidina (0,42 mL), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 1 h. El sistema de reacción se concentró a presión reducida, se añadió solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (1,0 mL) al residuo, y la mezcla se agitó con calentamiento a 120 °C durante 2 h. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/hexano y metanol/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (276 mg) como un sólido amarillo pálido.

15 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 1,38(3H,d,J=6,8Hz), 1,69(4H,brs), 2,40-2,48(2H,m), 2,55-2,66(2H,m), 3,49(1H,q,J=6,8Hz), 7,59(1H,s), 12,14(1H,brs).

B) Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(1-pirrolidin-1-iletil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

20 De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, el compuesto del título (145 mg) se obtuvo como un sólido marrón pálido a partir de 6-bromo-2-(1-pirrolidin-1-iletil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (270 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (761 mg), carbonato de sodio (198 mg), 1,2-dimetoxietano (6,0 mL), agua (3,0 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (67 mg).

25 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 1,39(3H,d,J=6,8Hz), 1,64-1,75(4H,m), 2,40-2,48(5H,m), 2,55-2,65(2H,m), 3,49(1H,q,J=6,8Hz), 7,37(1H,s), 8,02(1H,brs), 12,00-13,09(2H,m).

Ejemplo 21

Producción de diclorhidrato de 6-(5-etil-1H-pirazol-4-il)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de N,N-dimetil-1H-pirazol-1-sulfonamida

30 Se añadió hidruro de sodio (50 %, 8,46 g) a una solución de pirazol (12 g) en tetrahidrofurano (200 mL) mientras se agitaba a 0 °C. Después de 20 min, se añadió por goteo cloruro de dimetilsulfamilo (17 mL), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h y se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 1 h. El sistema de reacción se vertió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (25,3 g) como un aceite incoloro.

35 $^1\text{H-NMR(300MHz,CDCl}_3\text{)}$ δ 2,95(6H,s), 6,40(1H,m), 7,75(1H,m), 7,99(1H,d,J=2,7Hz).

B) Producción de 5-etil-N,N-dimetil-1H-pirazol-1-sulfonamida

40 Se añadió por goteo solución 1,6 M de n-butillitio/hexano (99 mL) a una solución en agitación (200 mL) de N,N-dimetil-1H-pirazol-1-sulfonamida (25,3 g) en tetrahidrofurano a -78 °C. Después de 30 min de haberse completado la adición por goteo, se añadió por goteo yodoetano (12,8 mL). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min y se dejó que el sistema de reacción se calentara hasta temperatura ambiente. Después de 1 h, se añadió tetrahidrofurano (200 mL) para facilitar la agitación del sistema de reacción, y la mezcla se agitó de manera adicional durante 2 h. El sistema de reacción se vertió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (600 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (400 mL \times 2) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y la fracción objetivo se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (19,8 g) como un aceite incoloro.

45 $^1\text{H-NMR(300MHz,CDCl}_3\text{)}$ δ 1,30(3H,t,J=7,8Hz), 2,94(2H,dd,J=15,0,7,5Hz), 3,03(6H,s), 6,13(1H,brs), 7,55(1H,brs).

50 C) Producción de 4-bromo-5-etil-N,N-dimetil-1H-pirazol-1-sulfonamida

Se añadió 1-bromopirrolidin-2,5-diona (20,8 g) a una solución en agitación (300 mL) de 5-etil-N,N-dimetil-1H-pirazol-1-sulfonamida (19,8 g) en tetrahidrofurano a temperatura ambiente. El sistema de reacción se calentó hasta 50 °C, se agitó durante 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo se vertió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (26,2 g) como un aceite amarillo.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1,24(3H,t,J=7,5Hz), 2,97(2H,dd,J=15,0Hz,7,8Hz), 3,06(6H,s), 7,54(1H,s).

D) Producción de 5-etil-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-sulfonamida

Se colocó 4-bromo-5-etil-N,N-dimetil-1H-pirazol-1-sulfonamida (13,0 g), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (12,3 g), acetato de potasio (13,6 g) y 1,2-dimetoxietano (300 mL) en un matraz, y la atmósfera en el matraz se purgó con argón. Se añadió un complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1, 3,76 g), la atmósfera en el matraz se purgó nuevamente con argón, y la mezcla se agitó a 90 °C durante la noche. Se dejó que el sistema de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Una mezcla de acetato de etilo y hexano (1:1) se añadió al residuo, el material insoluble se removió nuevamente mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (6,32 g) como un sólido blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1,25(3H,t,J=7,5Hz), 1,31(12H,s), 3,03(6H,s), 3,17(2H,dd,J=15,0,7,5Hz), 7,75(1H,s).

E) Producción de diclorhidrato de 6-(5-etil-1H-pirazol-4-il)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

Se colocó 6-bromo-2-(pirrolidin-1-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (100 mg), 5-etil-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-sulfonamida (210 mg), carbonato de cesio (311 mg), 1,2-dimetoxietano (5 mL) y agua (1 mL) en un matraz, y la atmósfera en el matraz se purgó con argón. Se añadió un complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (26,0 mg), la atmósfera en el matraz se purgó nuevamente con argón, y la mezcla se agitó a 90 °C durante 3 h. Se dejó que el sistema de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se añadió carbonato de sodio (169 mg), 5-etil-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-sulfonamida (210 mg), agua (1 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (26,0 mg). La atmósfera en el matraz se purgó nuevamente con argón, y la mezcla se agitó a 90 °C durante la noche. El sistema de reacción se vertió en salmuera y la mezcla se extrajo con una mezcla de acetato de etilo y tetrahidrofurano (3:1) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice básica (metanol/acetato de etilo) y la fracción objetivo se concentró a presión reducida. Se añadió solución 1 M de ácido clorhídrico/dietiléter (5 mL) y metanol (5 mL) al residuo, y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. Se dejó que el sistema de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y el precipitado se recolectó mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (95,9 mg) como un sólido blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1,26(3H,t,J=7,5Hz), 1,99(4H,m), 2,84-2,92(2H,m), 3,17-3,25(2H,m), 3,64-3,77(2H,m), 4,51(2H,s), 7,38 (1H,s), 8,09(1H,s), 10,61(1H,brs), 12,80(1H,brs).

Ejemplo 22

Producción de diclorhidrato de 2-[(2S)-4,4-difluoropirrolidin-2-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de (2S)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-4,4-difluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

De la misma manera que en el Ejemplo 11, etapa A, el compuesto del título (286 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (250 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, 1-(terc-butoxicarbonil)-4,4-difluoro-L-prolina (568 mg), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1,29 g), N-etil-N-(1-metiletil)propan-2-amina (0,592 mL) y N,N-dimetilformamida (5 mL).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1,14(9H,s,mayor), 1,39(9H,s,menor), 2,55-2,71(1H,m), 2,86-2,97(1H,m), 3,80-4,03(2H,m), 4,74-4,90(1H,m), 7,60(1H,s,menor), 7,63(1H,s,mayor), 12,84(1H,brs). La relación del isómero observado fue 3:2.

B) Producción de diclorhidrato de 2-[(2S)-4,4-difluoropirrolidin-2-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 11, etapa B, el compuesto del título (163 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de (2S)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-4,4-difluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (286 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (404 mg), carbonato de cesio (427 mg), 1,2-dimetoxietano (7 mL), agua (0,7 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-

bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (107 mg).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 2,46(3H,s), 2,75-2,95(1H,m), 3,01-3,21(1H,m), 3,89(2H,t,J=12,3Hz), 5,05(1H,t,J=8,5Hz), 7,41(1H,s), 8,11(1H,s), 10,32(1H,brs), 12,87(1H,brs).

Ejemplo 23

5 Producción de diclorhidrato de 2-[(2S,4R)-4-fluoropirrolidin-2-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de (2S,4R)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

10 De la misma manera que en el Ejemplo 11, etapa A, el compuesto del título (239 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (250 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, (4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-fluoro-L-prolina (568 mg), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1,29 g), N-etil-N-(1-metiletil)propan-2-amina (0,592 mL) y N,N-dimetilformamida (5 mL).

15 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,11(9H,s,mayor), 1,37(9H,s,menor), 2,09-2,35(1H,m), 2,54-2,67(1H,m), 3,63-3,86(2H,m), 4,64-4,76(1H,m), 5,38(1H,d,J=53,4Hz), 7,58(1H,s,menor), 7,61(1H,s,mayor), 12,79(1H,brs). La relación de los isómeros observados fue 2:1.

B) Producción de diclorhidrato de 2-[(2S,4R)-4-fluoropirrolidin-2-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

20 De la misma manera que en el Ejemplo 11, etapa B, el compuesto del título (139 mg) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de (2S,4R)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (237 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (348 mg), carbonato de cesio (368 mg), 1,2-dimetoxietano (5 mL), agua (0,5 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (92,3 mg).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 2,29-2,45(1H,m), 2,46(3H,s), 2,76-2,93(1H,m), 3,50-3,70(2H,m), 4,80-4,96(1H,m), 5,45-5,69(1H,m), 7,37(1H,s), 8,10(1H,s), 9,38(1H,brs), 10,44(1H,brs), 12,85(1H,brs).

25 Ejemplo 24

Producción de diclorhidrato de 2-[(2S,4S)-4-fluoropirrolidin-2-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de (2S,4S)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

30 De la misma manera que en el Ejemplo 11, etapa A, el compuesto del título (106 mg) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (250 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, (4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-fluoro-L-prolina (568 mg), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1,29 g), N-etil-N-(1-metiletil)propan-2-amina (0,592 mL) y N,N-dimetilformamida (5 mL).

35 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,18(9H,s,mayor), 1,42(9H,s,menor), 2,19-2,38(1H,m), 2,55-2,82(1H,m), 3,57-3,83(2H,m), 4,71-4,86(1H,m), 5,16-5,41(1H,m), 7,59(1H,s,menor), 7,62(1H,s,mayor), 12,61(1H,brs). La relación de los isómeros observados fue 2:1.

B) Producción de diclorhidrato de 2-[(2S,4S)-4-fluoropirrolidin-2-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

40 De la misma manera que en el Ejemplo 11, etapa B, el compuesto del título (102 mg) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de (2S,4S)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (180 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (265 mg), carbonato de cesio (281 mg), 1,2-dimetoxietano (5 mL), agua (0,5 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (70,3 mg).

45 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 2,46(3H,s), 2,71-2,96(1H,m), 3,47-3,77(3H,m), 4,87(1H,brs), 5,37-5,61(1H,m), 7,37(1H,s), 8,10(1H,s), 9,40(1H,brs), 10,34(1H,brs), 12,87(1H,brs).

Ejemplo 25

Producción de 2-[(3,3-difluoroazetidín-1-il)metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

50 De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa B y etapa C, el compuesto del título (93 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 6-bromo-2-(clorometil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (160 mg) producida en el Ejemplo 2, etapa A, 3,3-difluoroazetidínclorhidrato (200 mg), carbonato de potasio (158 mg), yoduro de sodio (8,6 mg), N,N-

dimetilacetamida (4,0 mL), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (353 mg), carbonato de cesio (373 mg), 1,2-dimetoxietano (4,0 mL), agua (1 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (26 mg).

5 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 2,42-2,47(3H,m), 3,71-3,82(6H,m), 7,36-7,38(1H,m), 7,88(0,6H,brs), 8,25(0,4H,brs), 12,28(1H,brs), 12,97(1H,brs).

Ejemplo 26

Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[[3(3R)-3-metilpirrolidin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de 6-bromo-2-[[3(3R)-3-metilpirrolidin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

10 De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa B, el compuesto del título (171 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de 6-bromo-2-(clorometil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (180 mg) producida en el Ejemplo 2, etapa A, clorhidrato de (3R)-3-metilpirrolidina (235 mg), carbonato de potasio (445 mg), yoduro de sodio (9,7 mg) y N,N-dimetilformamida (3,0 mL).

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 0,98(3H,d,J=6,6Hz), 1,17-1,37(1H,m), 1,85-2,02(1H,m), 2,03-2,26(2H,m), 2,53-2,61(1H,m), 2,62-2,71(1H,m), 2,77-2,86 (1H,m), 3,55(2H,s), 7,59(1H,s), 12,30(1H,brs).

15 B) Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[[3(3R)-3-metilpirrolidin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

20 De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, el compuesto del título (36 mg) se obtuvo como un sólido marrón pálido a partir de 6-bromo-2-[[3(3R)-3-metilpirrolidin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (170 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (479 mg), carbonato de sodio (124 mg), 1,2-dimetoxietano (4,0 mL), agua (2,0 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (42 mg).

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 0,98(3H,d,J=6,6Hz), 1,21-1,37(1H,m), 1,87-2,02(1H,m), 2,06-2,26(2H,m), 2,45(3H,brs), 2,53-2,61(1H,m), 2,62-2,73(1H,m), 2,77-2,89(1H,m), 3,55(2H,s), 7,37(1H,s), 8,03(1H,brs), 12,13-12,91(2H,m).

Ejemplo 27

Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[[3(3S)-3-metilpirrolidin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

25 A) Producción de 6-bromo-2-[[3(3S)-3-metilpirrolidin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa B, el compuesto del título (186 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de 6-bromo-2-(clorometil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (180 mg) producida en el Ejemplo 2, etapa A, clorhidrato de (3S)-3-metilpirrolidina (235 mg), carbonato de potasio (445 mg), yoduro de sodio (9,7 mg) y N,N-dimetilformamida (3,0 mL).

30 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 0,98(3H,d,J=6,6Hz), 1,21-1,36(1H,m), 1,86-2,03(1H,m), 2,05-2,25(2H,m), 2,53-2,61(1H,m), 2,61-2,74(1H,m), 2,76-2,88(1H,m), 3,55(2H,s), 7,59(1H,s), 12,19(1H,brs).

B) Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[[3(3S)-3-metilpirrolidin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

35 De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, el compuesto del título (37 mg) se obtuvo como un sólido marrón pálido a partir de 6-bromo-2-[[3(3S)-3-metilpirrolidin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (180 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (507 mg), carbonato de sodio (132 mg), 1,2-dimetoxietano (4,0 mL), agua (2,0 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (45 mg).

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 0,98(3H,d,J=6,6Hz), 1,20-1,37(1H,m), 1,88-2,03(1H,m), 2,05-2,25(2H,m), 2,45(3H,s), 2,53-2,62(1H,m), 2,62-2,72(1H,m), 2,78-2,86(1H,m), 3,55(2H,s), 7,37(1H,s), 8,02(1H,brs), 11,97-13,06(2H,m).

40 Ejemplo 28

Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[[3-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de 6-bromo-2-[[3-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

45 De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa B, el compuesto del título (220 mg) se obtuvo como un sólido marrón pálido a partir de 6-bromo-2-(clorometil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (200 mg) producida en el Ejemplo 2, etapa A, clorhidrato de 3-trifluorometilpirrolidina (377 mg), trietilamina (0,595 mL), yoduro de sodio (10,7 mg) y N,N-dimetilformamida (4,0 mL).

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 1,70-1,84(1H,m), 1,95-2,10(1H,m), 2,55-2,72(3H,m), 2,91(1H,t,J=9,3Hz), 3,02-3,19(1H,m), 3,58(2H,s), 7,58(1H,s), 12,37(1H,brs).

B) Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[[3-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, el compuesto del título (57,3 mg) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de 6-bromo-2-[[3-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (218 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (351 mg), carbonato de cesio (371 mg), 1,2-dimetoxietano (5,0 mL), agua (0,5 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (93 mg).

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 1,71-1,86(1H,m), 1,96-2,12(1H,m), 2,45(3H,s), 2,57-2,78(3H,m), 2,93(1H,t,J=9,2Hz), 3,01-3,21(1H,m), 3,60(2H,s), 7,38(1H,s), 7,70-8,39(1H,m), 12,16(1H,brs), 12,97(1H,brs).

Ejemplo 29

10 Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[[2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de 6-bromo-2-[[2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa B, el compuesto del título (35,8 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de 6-bromo-2-(clorometil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (200 mg) producida en el Ejemplo 2, etapa A, 2-trifluorometilpirrolidina (0,247 mL), trietilamina (0,298 mL), yoduro de sodio (10,7 mg) y N,N-dimetilformamida (4,0 mL).

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 1,68-1,89(3H,m), 2,02-2,17(1H,m), 2,75-2,86(1H,m), 3,03-3,13(1H,m), 3,78-3,85(1H,m), 3,87(2H,d,J=3,8Hz), 7,57(1H,s), 12,42(1H,brs).

B) Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[[2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, el compuesto del título (8,3 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 6-bromo-2-[[2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (34 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (54,8 mg), carbonato de cesio (58,0 mg), 1,2-dimetoxietano (3,0 mL), agua (0,3 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (14,5 mg).

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 1,66-1,92(3H,m), 2,06-2,23(1H,m), 2,46(3H,s), 2,75-2,87(1H,m), 3,06-3,16(1H,m), 3,80-3,89(1H,m), 3,90(2H,s), 7,39(1H,s), 7,85-8,32(1H,m), 12,16(1H,brs), 12,99(1H,brs).

Ejemplo 30

Producción de diclorhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S,4R)-4-fenoxipirrolidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

30 A) Producción de (2S,4R)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-4-fenoxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una solución de hexafluorofosfato de (4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-fenoxi-L-prolina (1,04 g), O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1,29 g) y N-etil-N-(1-metiletil)propan-2-amina (0,692 mL) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla de reacción, se añadió 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (250 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, y la mezcla se agitó a 90 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió acetato de etilo (20 mL) e hidrogenocarbonato de sodio acuoso (10 mL) al residuo obtenido, y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar una mezcla inseparable de (2S,4R)-2-[(5-bromo-2-carbamoyltiofen-3-il)carbamoyl]-4-fenoxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo e impureza con una estructura no determinada como un sólido amarillo pálido. A una solución de la mezcla inseparable de (2S,4R)-2-[(5-bromo-2-carbamoyltiofen-3-il)carbamoyl]-4-fenoxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo producido anteriormente e impureza con una estructura no determinada en etanol (5 mL), se añadió solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (1,70 mL), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. Se añadió ácido clorhídrico 6 M (0,60 mL) a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó sucesivamente con agua (5 mL), etanol (5 mL) y dietil éter (5 mL) para proporcionar el compuesto del título (440 mg) como un sólido incoloro.

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 1,11(9H,s,mayor), 1,34(9H,s,menor), 2,24-2,37(1H,m), 2,43-3,58(1H,m), 3,56-3,67(1H,m), 3,79-3,91(1H,m), 4,67-4,81(1H,m), 5,07-5,15(1H,m), 6,93-7,02(3H,m), 7,27-7,37(2H,m), 7,60(1H,s,menor), 7,63(1H,s,mayor), 12,77(1H,brs). La relación del isómero observado fue 2:1.

50 B) Producción de diclorhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S,4R)-4-fenoxipirrolidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 11, etapa B, el compuesto del título (310 mg) se obtuvo como un sólido incoloro

a partir de (2S,4R)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-4-fenoxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (450 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (564 mg), carbonato de cesio (596 mg), 1,2-dimetoxietano (10 mL), agua (1,0 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (149 mg).

- 5 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 2,36-2,46(1H,m), 2,47(3H,s), 2,79(1H,dd,J=14,0,6,8Hz), 3,42-3,54(1H,m), 3,78-3,92(1H,m), 4,84-4,97(1H,m), 5,28(1H,t,J=4,5Hz), 6,99-7,08(3H,m), 7,32-7,38(2H,m), 7,39(1H,s), 8,11(1H,s), 9,42(1H,brs), 10,67(1H,brs), 12,83(1H,brs).

Ejemplo 31

Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2- morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

- 10 A) Producción de 6-bromo-2-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

Una mezcla de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxilato de metilo (200 mg) producido en el Ejemplo 1, etapa C, morfolin-4-carbonitrilo (0,17 mL) y solución 4 M de ácido clorhídrico/ciclopentilmetiléter (3,0 mL) se agitó a 110 °C durante 4 h. El sistema de reacción se concentró a presión reducida y se añadió hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado al residuo. El precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con agua. El sólido marrón pálido obtenido se lavó con un solvente mixto de acetato de etilo/hexano (1:1) para proporcionar el compuesto del título (144 mg) como un sólido amarillo pálido.

- 15 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 3,51-3,60(4H,m), 3,61-3,71(4H,m), 7,29(1H,s), 11,50 (1H,brs).

B) Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2- morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

20 De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, el compuesto del título (81 mg) se obtuvo como un sólido marrón pálido a partir de 6-bromo-2-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (140 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (410 mg), carbonato de sodio (106 mg), 1,2-dimetoxietano (3,0 mL), agua (1,5 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (36 mg).

- 25 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 2,33-2,47(3H,m), 3,50-3,61(4H,m), 3,61-3,72(4H,m), 7,11(1H,s), 7,83(0,6H,brs), 8,19(0,4H,brs), 11,35 (1H,brs), 12,79-13,07 (1H,m).

Ejemplo 32

Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(tetrahidrofuran-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de tetrahidrofuran-2-carbonilcloruro

30 Una mezcla de ácido tetrahidrofuran-2-carboxílico (0,19 mL) y etanodioildicloruro (0,42 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El sistema de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (241 mg) como un líquido amarillo pálido.

- $^1\text{H-NMR(CDCl}_3\text{)}$ δ 2,14-2,46(2H,m), 3,50-3,63(1H,m), 3,77-4,06(3H,m), 4,06-4,16(1H,m).

B) Producción de 6-bromo-2-(tetrahidrofuran-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

35 A una mezcla de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (120 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, trietilamina (0,083 mL) y tetrahidrofurano (3,0 mL), se añadió tetrahidrofuran-2-carbonilcloruro (80 mg) con agitación a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y el sistema de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (1,0 mL) al residuo, y la mezcla se agitó con calentamiento a 120 °C durante 2 h. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (160 mg) como un sólido amarillo pálido.

- 40 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 2,04-2,33(2H,m), 3,22-3,34(1H,m), 3,67-3,89(3H,m), 3,93-4,01(1H,m), 7,32(1H,s).

C) Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(tetrahidrofuran-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

45 De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, el compuesto del título (59 mg) se obtuvo como un sólido marrón pálido a partir de 6-bromo-2-(tetrahidrofuran-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (160 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (491 mg), carbonato de sodio (128 mg), 1,2-dimetoxietano (3,0 mL), agua (1,5 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (43 mg).

- $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 2,18-2,31(2H,m), 2,38-2,48(3H,m), 3,38-3,52(1H,m), 3,72-3,94(3H,m), 3,99-4,06(1H,m), 7,38(1H,s), 7,89(0,6H,brs), 8,25(0,4H,brs), 12,38(1H,brs), 12,87-13,06(1H,m).

Ejemplo 33

Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[[{(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de 6-bromo-2-[[{(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

- 5 De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa B, el compuesto del título (205 mg) se obtuvo como un sólido amarillo a partir de 6-bromo-2-(clorometil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (180 mg) producida en el Ejemplo 2, etapa A, clorhidrato de (2R)-2-metilpirrolidina (235 mg), carbonato de potasio (445 mg), yoduro de sodio (9,7 mg) y N,N-dimetilformamida (3,0 mL).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 1,04(3H,d,J=6,0Hz), 1,28-1,42(1H,m), 1,56-1,74(2H,m), 1,80-1,97(1H,m), 2,21-2,35(1H,m), 2,52-2,57(1H,m), 2,88-3,04(1H,m), 3,32(1H,d,J=14,2Hz), 3,81(1H,d,J=14,2Hz), 7,61(1H,s), 12,18(1H,brs).

- 10 B) Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[[{(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

- 15 De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, el compuesto del título (13 mg) se obtuvo como un sólido amarillo a partir de 6-bromo-2-[[{(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (200 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (564 mg), carbonato de sodio (146 mg), 1,2-dimetoxietano (4,0 mL), agua (2,0 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (50 mg).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 1,06(3H,d,J=6,0Hz), 1,27-1,47(1H,m), 1,57-1,76(2H,m), 1,85-2,00(1H,m), 2,24-2,37(1H,m), 2,45(3H,s), 2,52-2,60(1H,m), 2,93-3,04(1H,m), 3,33(1H,d,J=14,0Hz), 3,81(1H,d,J=14,0Hz), 7,37(1H,s), 8,03(1H,brs), 11,92-13,20(2H,m).

Ejemplo 34

- 20 Producción de 2-(etoximetil)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de etoxiacetilcloruro

Una mezcla de ácido etoxiacético (0,19 mL) y etanodioildicloruro (0,42 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El sistema de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (220 mg) como un líquido amarillo pálido.

- 25 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1,26 (3H, t, J=7,0Hz), 3,65(2H,q, J=7,0Hz), 4,41(2H,s).

B) Producción de 6-bromo-2-(etoximetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 32, etapa B, el compuesto del título (140 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (120 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, trietilamina (0,083 mL) y tetrahidrofurano (3,0 mL) y etoxiacetilcloruro (74 mg).

- 30 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 1,14(3H,t,J=7,0Hz), 3,53(2H,q,J=7,0Hz), 4,30(2H,s), 7,48(1H,s), 12,60(1H,brs).

C) 2-(etoximetil)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

- 35 De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, el compuesto del título (59 mg) se obtuvo como un sólido marrón pálido a partir de 6-bromo-2-(etoximetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (140 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (448 mg), carbonato de sodio (116 mg), 1,2-dimetoxietano (3,0 mL), agua (1,5 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (40 mg).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 1,17(3H,t,J=7,0Hz), 2,38-2,50(3H,m), 3,56(2H,q,J=7,0Hz), 4,38(2H,s), 7,39(1H,s), 7,89(0,6H,brs), 8,26(0,4H,brs), 12,34(1H,brs), 12,77-13,18(1H,m).

Ejemplo 35

- 40 Producción de diclorhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[[{(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

- 45 De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa B y etapa C, el compuesto del título (104 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 6-bromo-2-(clorometil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (140 mg) producida en el Ejemplo 2, etapa A, clorhidrato de (S)-2-metilpirrolidina (182 mg), carbonato de potasio (276 mg), yoduro de sodio (7,5 mg), N,N-dimetilacetamida (4,0 mL), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (308 mg), carbonato de sodio (265 mg), 1,2-dimetoxietano (4,0 mL), agua (1 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (26 mg).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 1,41-1,43(3H,m), 1,62-1,74(1H,m), 1,93-2,03(2H,m), 2,17-2,27(1H,m), 2,46(3H,s), 3,28-

3,38(3H,m), 4,25-4,64(2H,m), 7,40(1H,s), 8,10(1H,s), 10,24(1H,brs), 12,80(1H,brs).

Ejemplo 36

Resolución óptica de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(1-pirrolidin-1-ilet)itieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

5 Se fraccionó 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(1-pirrolidin-1-ilet)itieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (106 mg) mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (columna: CHIRALPAK AD (50 mm i.d.×500 mm L, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), fase móvil: hexano/etanol/dietilamina (500/500/1), velocidad de flujo: 60 mL/min, temperatura de columna: 30 °C). En las condiciones de cromatografía líquida de alto rendimiento mencionadas anteriormente, la solución de fracción que contenía una forma ópticamente activa con un tiempo de retención más corto se concentró para proporcionar una forma ópticamente activa de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(1-pirrolidin-1-ilet)itieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (53 mg, tiempo de retención: 10,6 min, 99,3 %ee).

10 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,39(3H,d,J=6,6Hz), 1,63-1,77(4H,m), 2,38-2,48(5H,m), 2,55-2,65(2H,m), 3,49(1H,q,J=6,6Hz), 7,37(1H,s), 8,02(1H,brs), 12,09-12,93(2H,m).

15 Además, la solución de fracción que contenía una forma ópticamente activa con un tiempo de retención más largo se concentró para proporcionar una forma ópticamente activa de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(1-pirrolidin-1-ilet)itieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (39 mg, tiempo de retención: 12,1 min, >99,9 %ee).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,39(3H,d,J=6,8Hz), 1,60-1,75(4H,m), 2,37-2,48(5H,m), 2,54-2,66(2H,m), 3,49(1H,q,J=6,8Hz), 7,37(1H,s), 8,02(1H,brs), 12,12-13,00(2H,m).

20 El análisis se realizó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (columna: CHIRALPAK AD (4,6 mm i.d.×250 mm L, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), fase móvil: hexano/etanol/dietilamina (500/500/1), velocidad de flujo: 0,5 mL/min, temperatura de columna: 30 °C, detección 220 nm).

Ejemplo 37

Producción de diclorhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S)-pirrolidin-2-il]itieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

25 De la misma manera que en el Ejemplo 83, etapa C, que se mencionará más adelante, el compuesto del título (1,39 g) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de (2S)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,27 g) producido en el Ejemplo 11, etapa A, 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (2,94 g), carbonato de cesio (3,11 g), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (779 mg), 1,2-dimetoxietano (50 mL), agua (5 mL), solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo (10 mL) y metanol (50 mL).

30 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,93-2,16(3H,m), 2,37-2,47(1H,m), 2,46(3H,s), 3,23-3,48(2H,m), 4,61-4,74(1H,m), 7,37(1H,s), 8,10(1H,s), 8,98(1H,brs), 10,05(1H,brs), 12,85(1H,brs).

Ejemplo 38

Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(3-fenoxipirrolidin-1-il)metil]itieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de 6-bromo-2-[(3-fenoxipirrolidin-1-il)metil]itieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

35 De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa B, el compuesto del título (212 mg) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de 6-bromo-2-(clorometil)itieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (180 mg) producida en el Ejemplo 2, etapa A, clorhidrato de 3-fenoxipirrolidina (385 mg), carbonato de potasio (445 mg), yoduro de sodio (9,7 mg) y N,N-dimetilformamida (3,0 mL).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,72-1,88(1H,m), 2,20-2,37(1H,m), 2,54-2,64(1H,m), 2,69-2,77(1H,m), 2,77-2,87(1H,m), 2,96-3,06(1H,m), 3,54-3,67(2H,m), 4,83-4,93(1H,m), 6,82-6,95(3H,m), 7,19-7,33(2H,m), 7,61(1H,s), 12,45(1H,brs).

40 B) Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(3-fenoxipirrolidin-1-il)metil]itieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

45 De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, el compuesto del título (46 mg) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de 6-bromo-2-[(3-fenoxipirrolidin-1-il)metil]itieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (210 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (478 mg), carbonato de sodio (124 mg), 1,2-dimetoxietano (3,0 mL), agua (1,5 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (42 mg).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,73-1,88(1H,m), 2,22-2,37(1H,m), 2,45(3H,brs), 2,55-2,67(1H,m), 2,70-2,79(1H,m), 2,79-2,90(1H,m), 2,96-3,11(1H,m), 3,53-3,69(2H,m), 4,81-4,98(1H,m), 6,80-6,97(3H,m), 7,20-7,33(2H,m), 7,38(1H,s), 7,90(0,6H,brs), 8,22 (0,4H,brs), 12,20(1H,brs), 12,97(1H,brs).

Ejemplo 39

Producción de 2-(1,4-dioxa-7-azaespiro[4.4]non-7-ilmetil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de 1,4-dioxa-7-azaespiro[4.4]nonan-7-carboxilato de bencilo

5 Una mezcla de 3-oxopirrolidin-1-carboxilato de bencilo (2,00 g), etano-1,2-diol (2,85 mL), monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (10 mg) y tolueno (20 mL) se agitó con calentamiento en un aparato de Dean-Stark a 120 °C durante 6 h. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (10 mL), se lavó sucesivamente con agua (5 mL×2) y salmuera (5 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (2,1 g) como un aceite amarillo pálido.

¹H-NMR(CDCI₃) δ 2,00-2,13(2H,m), 3,42-3,49(2H,m), 3,51-3,62(2H,m), 3,93-4,02(4H,m), 5,13(2H,s), 7,28-7,41(5H,m).

B) Producción de 1,4-dioxa-7-azaespiro[4.4]nonano

15 A una solución de 1,4-dioxa-7-azaespiro[4.4]nonano-7-carboxilato de bencilo (1,1 g) en metanol (30 mL), se añadió hidróxido de paladio(II) (100 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2,5 h en una atmósfera de hidrógeno (0,4 MPa). El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (540 mg) como un líquido anaranjado oscuro.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,76 (2H, t, J=7,1Hz), 2,71 (2H, s), 2,81(2H, t, J=7,1Hz), 3,81(4H, s).

C) Producción de 6-bromo-2-(1,4-dioxa-7-azaespiro[4.4]non-7-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

20 De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa B, el compuesto del título (422 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de 6-bromo-2-(clorometil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (390 mg) producida en el Ejemplo 2, etapa A, 1,4-dioxa-7-azaespiro[4.4]nonano (540 mg), carbonato de potasio (384 mg), yoduro de sodio (21 mg) y N,N-dimetilformamida (3,0 mL).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,87-1,97(2H,m), 2,63-2,71(4H,m), 3,53(2H,s), 3,73-3,87(4H,m), 7,61(1H,s), 11,63(1H,brs).

D) Producción de 2-(1,4-dioxa-7-azaespiro[4.4]non-7-ilmetil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

25 De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, el compuesto del título (203 mg) se obtuvo como un sólido marrón pálido a partir de 6-bromo-2-(1,4-dioxa-7-azaespiro[4.4]non-7-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (422 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (1,05 g), carbonato de sodio (271 mg), 1,2-dimetoxietano (5,0 mL), agua (2,5 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (92 mg).

30 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,94(2H,t,J=6,9Hz), 2,45(3H,brs), 2,63-2,75(4H,m), 3,54(2H,s), 3,74-3,88(4H,m), 7,38(1H,s), 7,89(0,6H,brs), 8,19(0,4H,brs), 12,17 (1H,brs), 12,98 (1H,brs).

Ejemplo 40

Producción de monohidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S,5R)-5-fenilpirrolidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de (2S,5R)-2-[(5-bromo-2-carbamoyltiofen-3-il)carbamoyl]-5-fenilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

De la misma manera que en el Ejemplo 11, etapa A, el compuesto del título (434 mg) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (250 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, (5R)-1-(terc-butoxicarbonil)-5-fenil-L-prolina (988 mg), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1,28 g), N-etil-N-(1-metiletil)propan-2-amina (0,692 mL) y N,N-dimetilformamida (5 mL).

40 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,11(9/2H,brs), 1,24(9/2H,brs), 1,69-1,86(1H,m), 2,01(1H,brs), 2,13-2,42(2H,m), 4,28-4,45(1H,m), 4,64-4,96(1H,m), 7,16-7,25(1H,m), 7,25-7,34(2H,m), 7,56(2H,d,J=7,4Hz), 7,74(2H,brs), 8,13(1H,s), 11,51(1H,brs).

* Se observó como una mezcla 1:1 de rotámeros.

B) Producción de (2S,5R)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-5-fenilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

45 A una solución de (2S,5R)-2-[(5-bromo-2-carbamoyltiofen-3-il)carbamoyl]-5-fenilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (430 mg) producido anteriormente en etanol (5 mL), se añadió solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (1,31 mL), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 6 M (0,45 mL) bajo enfriamiento con hielo y se añadió por goteo agua (4 mL) a temperatura ambiente. El sólido precipitado se

recolectó mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (342 mg) como un sólido blanco.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 0,94-1,22(9H,m), 1,78-2,12(2H,m), 2,17-2,41(2H,m), 4,62-4,98(2H,m), 7,17-7,27(1H,m), 7,37(2H,t,J=7,6Hz), 7,68(1H,brs), 7,74-7,86(2H,m), 12,76 (1H,brs).

5 C) Producción de monohidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S,5R)-5-fenilpirrolidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 83, etapa C, que se mencionará más adelante, se obtuvo 4-{2-[(2S,5R)-1-(terc-butoxicarbonil)-5-fenilpirrolidin-2-il]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-6-il}-3-metil-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido incoloro a partir de (2S,5R)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-5-fenilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (340 mg) producido anteriormente, 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (440 mg), carbonato de cesio (466 mg), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (117 mg), 1,2-dimetoxietano (5 mL) y agua (0,5 mL). A una solución de 4-{2-[(2S,5R)-1-(terc-butoxicarbonil)-5-fenilpirrolidin-2-il]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-6-il}-3-metil-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo producido anteriormente en metanol (10 mL), se añadió solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo (2 mL), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se cristalizó a partir de metanol/agua (10 mL/10 mL) para proporcionar el compuesto del título (126 mg) como un sólido incoloro.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 2,20-2,47(3H,m), 2,47 (3H,brs), 2,53-2,62(1H,m), 4,79(1H,dd,J=10,8,6,6Hz), 4,88(1H, dd, J=8,5, 4,2Hz), 7,42(1H,s), 7,43-7,56(3H,m), 7,62-7,70(2H,m), 7,86-8,44(1H,m), 8,80(1/2H,brs), 10,91(1/2H,brs), 12,46-13,35(2H,m).

20 Ejemplo 41

Producción de diclorhidrato de 2-[(dimetilamino)metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa B y etapa C, el compuesto del título (66 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 6-bromo-2-(clorometil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (140 mg) producida en el Ejemplo 2, etapa A, clorhidrato de N-metilmetanamina (203 mg), N,N-dimetilformamida (3,0 mL), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (380 mg), carbonato de sodio (265 mg), 1,2-dimetoxietano (4,0 mL), agua (2 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (41 mg).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 2,47(3H,s), 2,95(6H,s), 4,40(2H,s), 7,40(1H,s), 8,10(1H,s), 10,40(1H,brs), 12,82(1H,brs).

Ejemplo 42

30 Producción de 2-[(dietilamino)metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

Se añadió sucesivamente solución 0,57 M de dietilamina/N,N-dimetilacetamida (0,7 mL), solución 0,15 M de yoduro de sodio/N,N-dimetilacetamida (0,2 mL) y solución 0,12 M de 6-bromo-2-(clorometil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona/N,N-dimetilacetamida (1,0 mL) a carbonato de potasio (33,2 mg), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2,5 h. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento {columna: YMC CombiPrep Pro C18 RS (20 mm i.d. x 50 mm L), fase móvil: solución de acetonitrilo/formiato de amonio acuoso al 10 %}. El compuesto obtenido se disolvió en 1,2-dimetoxietano (0,5 mL), solución 0,48 M de 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo/DME (0,5 mL), solución 0,96 M de carbonato de calcio acuoso (0,5 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (10 mg) se añadió, y la mezcla se agitó a 100 °C durante 4 h en una atmósfera de nitrógeno. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento {columna: YMC CombiPrep Pro C18 RS (20 mm i.d. x 50 mm L), fase móvil: solución de acetonitrilo/formiato de amonio acuoso al 10 %} para proporcionar el compuesto del título (8,5 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 318.

MS(ESI+), se encontró: 318.

45 Ejemplo 43

Producción de 2-[(4-hidroxipiperidin-1-il)metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 42, con la excepción de que se usó una solución 0,57 M de piperidin-4-ol/N,N-dimetilacetamida (0,7 mL) en lugar de la solución 0,57 M de dietilamina/N,N-dimetilacetamida (0,7 mL), se obtuvo el compuesto del título (12 mg).

50 MS(ESI+): [M+H]⁺ 346.

MS(ESI+), se encontró: 346.

Ejemplo 44

Producción de 2-[(3-hidroxipiperidin-1-il)metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

5 De la misma manera que en el Ejemplo 42, con la excepción de que se usó una solución 0,57 M de piperidin-3-ol/N,N-dimetilacetamida (0,7 mL) en lugar de la solución 0,57 M de dietilamina/N,N-dimetilacetamida (0,7 mL), se obtuvo el compuesto del título (20,5 mg).

MS(ESI+): [M+H]⁺ 346.

MS(ESI+), se encontró: 346.

Ejemplo 45

Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-tiomorfolin-4-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

10 De la misma manera que en el Ejemplo 42, con la excepción de que se usó una solución 0,57 M de tiomorfolina/N,N-dimetilacetamida (0,7 mL) en lugar de la solución 0,57 M de dietilamina/N,N-dimetilacetamida (0,7 mL), se obtuvo el compuesto del título (9,7 mg).

MS(ESI+): [M+H]⁺ 348.

MS(ESI+), se encontró: 348.

15 Ejemplo 46

Producción de 2-[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 42, con la excepción de que se usó una solución 0,57 M de (2R)-2-(metoximetil)pirrolidina/N,N-dimetilacetamida (0,7 mL) en lugar de la solución 0,57 M de dietilamina/N,N-dimetilacetamida (0,7 mL), se obtuvo el compuesto del título (17,6 mg).

20 MS(ESI+): [M+H]⁺ 360.

MS(ESI+), se encontró: 360.

Ejemplo 47

Producción de 2-[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

25 De la misma manera que en el Ejemplo 42, con la excepción de que se usó una solución 0,57 M de (2S)-2-(metoximetil)pirrolidina/N,N-dimetilacetamida (0,7 mL) en lugar de la solución 0,57 M de dietilamina/N,N-dimetilacetamida (0,7 mL), se obtuvo el compuesto del título (17,6 mg).

MS(ESI+): [M+H]⁺ 360.

MS(ESI+), se encontró: 360.

Ejemplo 48

30 Producción de 2-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilmetil)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 42, con la excepción de que se usó una solución 0,57 M de 2,3-dihidro-1H-isoindol/N,N-dimetilacetamida (0,7 mL) en lugar de la solución 0,57 M de dietilamina/N,N-dimetilacetamida (0,7 mL), se obtuvo el compuesto del título (12,5 mg).

MS(ESI+): [M+H]⁺ 364.

35 MS(ESI+), se encontró: 364.

Ejemplo 49

Producción de 2-[[bencil(metil)amino]metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

40 De la misma manera que en el Ejemplo 42, con la excepción de que se usó una solución 0,57 M de N-metil-1-fenilmetanamina/N,N-dimetilacetamida (0,7 mL) en lugar de la solución 0,57 M de dietilamina/N,N-dimetilacetamida (0,7 mL), se obtuvo el compuesto del título (14,1 mg).

MS(ESI+): [M+H]⁺ 366.

MS(ESI+), se encontró: 366.

Ejemplo 50

Producción de 2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilmetil)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

5 De la misma manera que en el Ejemplo 42, con la excepción de que se usó una solución 0,57 M de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina/N,N-dimetilacetamida (0,7 mL) en lugar de la solución 0,57 M de dietilamina/N,N-dimetilacetamida (0,7 mL), se obtuvo el compuesto del título (3,6 mg).

MS(ESI+): [M+H]⁺ 378.

MS(ESI+), se encontró: 378.

Ejemplo 51

10 Producción de 1-[[6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]metil]piperidin-3-carboxilato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 42, con la excepción de que se usó una solución 0,57 M de piperidin-3-carboxilato de etilo/N,N-dimetilacetamida (0,7 mL) en lugar de la solución 0,57 M de dietilamina/N,N-dimetilacetamida (0,7 mL), se obtuvo el compuesto del título (23,8 mg).

MS(ESI+): [M+H]⁺ 402.

15 MS(ESI+), se encontró: 402.

Ejemplo 52

Producción de 1-[[6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]metil]-4-fenilpiperidin-4-carbonitrilo

20 De la misma manera que en el Ejemplo 42, con la excepción de que se usó una solución 0,57 M de monoclóridato de 4-fenilpiperidin-4-carbonitrilo/N,N-dimetilacetamida (0,7 mL) en lugar de la solución 0,57 M de dietilamina/N,N-dimetilacetamida (0,7 mL), se obtuvo el compuesto del título (1,4 mg).

MS(ESI+): [M+H]⁺ 431.

MS(ESI+), se encontró: 431.

Ejemplo 53

25 Producción de 2-[(4-acetil-4-fenilpiperidin-1-il)metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 42, con la excepción de que se usó una solución 0,57 M de monoclóridato de 1-(4-fenilpiperidin-4-il)etanona/N,N-dimetilacetamida (0,7 mL) en lugar de la solución 0,57 M de dietilamina/N,N-dimetilacetamida (0,7 mL), se obtuvo el compuesto del título (13,1 mg).

MS(ESI+): [M+H]⁺ 448.

30 MS(ESI+), se encontró: 448.

Ejemplo 54

Producción de 1-[[6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]metil]-L-prolina

35 De la misma manera que en el Ejemplo 42, con la excepción de que se usó una solución 0,57 M de monoclóridato de L-prolinato de bencilo/N,N-dimetilacetamida (0,7 mL) en lugar de la solución 0,57 M de dietilamina/N,N-dimetilacetamida (0,7 mL), se obtuvo el compuesto del título (20,6 mg).

MS(ESI+): [M+H]⁺ 360.

MS(ESI+), se encontró: 360.

Ejemplo 55

Producción de 2-[[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

40 De la misma manera que en el Ejemplo 42, con la excepción de que se usó una solución 0,57 M de N,N-dimetilpirrolidin-3-amina/N,N-dimetilacetamida (0,7 mL) en lugar de la solución 0,57 M de dietilamina/N,N-dimetilacetamida (0,7 mL), se obtuvo el compuesto del título (10,3 mg).

MS(ESI+): [M+H]⁺ 359.

MS(ESI+), se encontró: 359.

Ejemplo 56

Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

5 De la misma manera que en el Ejemplo 42, con la excepción de que se usó una solución 0,57 M de 4-(pirrolidin-1-il)piperidina/N,N-dimetilacetamida (0,7 mL) en lugar de la solución 0,57 M de dietilamina/N,N-dimetilacetamida (0,7 mL), se obtuvo el compuesto del título (22,2 mg).

MS(ESI+): [M+H]⁺ 399.

MS(ESI+), se encontró: 399.

Ejemplo 57

10 Producción de 2-[(1-bencilpirrolidin-3-il)(metil)amino]metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 42, con la excepción de que se usó una solución 0,57 M de 1-bencil-N-metilpirrolidin-3-amina/N,N-dimetilacetamida (0,7 mL) en lugar de la solución 0,57 M de dietilamina/N,N-dimetilacetamida (0,7 mL), se obtuvo el compuesto del título (16,2 mg).

MS(ESI+): [M+H]⁺ 435.

15 MS(ESI+), se encontró: 435.

Ejemplo 58

Producción de 2-[[4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il]metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

20 De la misma manera que en el Ejemplo 42, con la excepción de que se usó una solución 0,57 M de 1-(2-fluorofenil)piperazina/N,N-dimetilacetamida (0,7 mL) en lugar de la solución 0,57 M de dietilamina/N,N-dimetilacetamida (0,7 mL), se obtuvo el compuesto del título (1 mg).

MS(ESI+):[M+H]⁺425.

MS(ESI+), se encontró: 425.

Ejemplo 59

25 Producción de N-[[6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]metil]-N-(piridin-2-ilmetil)glicinato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 42, con la excepción de que se usó una solución 0,57 M de N-(piridin-2-ilmetil)glicinato de etilo/N,N-dimetilacetamida (0,7 mL) en lugar de la solución 0,57 M de dietilamina/N,N-dimetilacetamida (0,7 mL), se obtuvo el compuesto del título (1,1 mg).

MS(ESI+): [M+H]⁺ 439.

30 MS(ESI+), se encontró: 439.

Ejemplo 60

Producción de 2-[[bis(piridin-3-ilmetil)amino]metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

35 De la misma manera que en el Ejemplo 42, con la excepción de que se usó una solución 0,57 M de 1-(piridin-3-il)-N-(piridin-3-ilmetil)metanamina/N,N-dimetilacetamida (0,7 mL) en lugar de la solución 0,57 M de dietilamina/N,N-dimetilacetamida (0,7 mL), se obtuvo el compuesto del título (4,5 mg).

MS(ESI+): [M+H]⁺ 444.

MS(ESI+), se encontró: 444.

Ejemplo 61

Producción de 2-[[4-(difenilmetil)piperazin-1-il]metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

40 De la misma manera que en el Ejemplo 42, con la excepción de que se usó una solución 0,57 M de 1-(difenilmetil)piperazina/N,N-dimetilacetamida (0,7 mL) en lugar de la solución 0,57 M de dietilamina/N,N-dimetilacetamida (0,7 mL), se obtuvo el compuesto del título (7,3 mg).

MS(ESI+): [M+H]⁺ 497.

MS(ESI+), se encontró: 497.

Ejemplo 62

Producción de 2-[[3,5-dimetoxifenil]amino]metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

- 5 De la misma manera que en el Ejemplo 42, con la excepción de que se usó una solución 0,57 M de 3,5-dimetoxianilina/N,N-dimetilacetamida (0,7 mL) en lugar de la solución 0,57 M de dietilamina/N,N-dimetilacetamida (0,7 mL), se obtuvo el compuesto del título (1,4 mg).

MS(ESI+): [M+H]⁺ 398.

MS(ESI+), se encontró: 398.

10 Ejemplo 63

Producción de 2-[[2,4-dimetoxifenil]amino]metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 42, con la excepción de que se usó una solución 0,57 M de 2,4-dimetoxianilina/N,N-dimetilacetamida (0,7 mL) en lugar de la solución 0,57 M de dietilamina/N,N-dimetilacetamida (0,7 mL), se obtuvo el compuesto del título (2,1 mg).

- 15 MS(ESI+): [M+H]⁺ 398.

MS(ESI+), se encontró: 398.

Ejemplo 64

Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2-feniltiomorfolin-4-il)metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

- 20 De la misma manera que en el Ejemplo 42, con la excepción de que se usó una solución 0,57 M de 2-feniltiomorfolina/N,N-dimetilacetamida (0,7 mL) en lugar de la solución 0,57 M de dietilamina/N,N-dimetilacetamida (0,7 mL), se obtuvo el compuesto del título (10,8 mg).

MS(ESI+): [M+H]⁺ 424.

MS(ESI+), se encontró: 424.

Ejemplo 65

- 25 Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2-fenilpirrolidin-1-il)metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 42, con la excepción de que se usó una solución 0,57 M de 2-fenilpirrolidina/N,N-dimetilacetamida (0,7 mL) en lugar de la solución 0,57 M de dietilamina/N,N-dimetilacetamida (0,7 mL), se obtuvo el compuesto del título (10,8 mg).

MS(ESI+): [M+H]⁺ 392.

- 30 MS(ESI+), se encontró: 392.

Ejemplo 66

Producción de 2-[[3-(4-metilbencil)pirrolidin-1-il]metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

- 35 De la misma manera que en el Ejemplo 42, con la excepción de que se usó una solución 0,57 M de monoclóhidrato de 3-(4-metilbencil)pirrolidina/N,N-dimetilacetamida (0,7 mL) en lugar de la solución 0,57 M de dietilamina/N,N-dimetilacetamida (0,7 mL), se obtuvo el compuesto del título (3,5 mg).

MS(ESI+): [M+H]⁺ 420.

MS(ESI+), se encontró: 420.

Ejemplo 67

- 40 Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[[4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)piperidin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 42, con la excepción de que se usó una solución 0,57 M de 1-(piperidin-4-il)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona/N,N-dimetilacetamida (0,7 mL) en lugar de la solución 0,57 M de dietilamina/N,N-

dimetilacetamida (0,7 mL), se obtuvo el compuesto del título (10,6 mg).

MS(ESI+): [M+H]⁺ 428.

MS(ESI+), se encontró: 428.

Ejemplo 68

5 Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(((1-(tiofen-2-il)ciclopropil)metil)amino)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de 1-(tiofen-2-il)ciclopropanocarbonitrilo

10 A una suspensión de hidruro de sodio (19,1 g) en DMSO (200 mL), se añadió por goteo una solución de tiofen-2-ilacetronitrilo (25 g) en DMSO (20 mL) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó durante 0,5 h. A la mezcla de reacción obtenida, se añadió por goteo una solución de 1-bromo-2-cloroetano (25 mL) en DMSO (20 mL) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón pálido (29,2 g).

15 ¹H-NMR(CDCl₃) δ 1,39-1,46(2H,m), 1,71-1,78(2H,m), 6,94(1H,dd,J=5,1,3,6Hz), 7,06(1H,dd,J=3,6,1,1Hz), 7,19(1H,dd,J=5,2,1,2Hz).

B) Monoclorhidrato de 1-[1-(tiofen-2-il)ciclopropil]metanamina

20 A una solución de 1-(tiofen-2-il)ciclopropanocarbonitrilo (14,9 g) en tetrahidrofurano (100 mL), se añadió complejo de borano-tetrahidrofurano 1,1 M (100 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. Se añadió cuidadosamente solución 6 M de ácido clorhídrico acuoso (20 mL) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a 60 °C durante 0,5 h. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y el tetrahidrofurano se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con agua y se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se basificó con solución 8 M de hidróxido de sodio acuoso, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo, se añadió solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo (30 mL), y el solvente se evaporó a presión reducida. El sólido obtenido se recristalizó a partir de etanol-acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (10,5 g) como cristales blancos con forma de agujas.

30 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 0,92-1,00(2H,m), 1,11-1,22(2H,m), 3,08(2H,s), 6,98(1H,dd,J=5,1,3,4Hz), 7,08(1H, dd, J=3,5, 1,2Hz), 7,40(1H,dd,J=5,1,1,3Hz), 8,05(3H,s).

C) Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(((1-(tiofen-2-il)ciclopropil)metil)amino)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

35 De la misma manera que en el Ejemplo 42, con la excepción de que se usó una solución 0,57 M de monoclorhidrato de 1-[1-(tiofen-2-il)ciclopropil]metanamina/N,N-dimetilacetamida (0,7 mL) en lugar de la solución 0,57 M de dietilamina/N,N-dimetilacetamida (0,7 mL), se obtuvo el compuesto del título (1,9 mg).

MS(ESI+): [M+H]⁺ 397.

MS(ESI+), se encontró: 397.

Ejemplo 69

40 Producción de 7-metil-1'-[[6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]metil]tetrahidro-5H-espiro[1,3-oxazolo[3,4-a]pirazin-1,4'-piperidin]-3-ona

A) Producción de 4-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo

45 Una mezcla de 1-metilpiperazina (15 g), trietilamina (22,7 mL) y tetrahidrofurano (300 mL) se enfrió hasta 0 °C y se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (22 g) con agitación. Posteriormente, el sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió solución 4 M de hidróxido de sodio acuoso (100 mL) al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (300 mL). El extracto se lavó con agua (200 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (25,5 g) como un aceite amarillo.

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1,40(9H,s), 2,25(3H,s), 2,31(4H,t,J=4,8Hz), 3,40(4H,t,J=4,8Hz).

50 B) Producción de 1'-bencil-7-metiltetrahidro-5H-espiro[1,3-oxazolo[3,4-a]pirazina-1,4'-piperidin]-3-ona

Una mezcla de 4-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (24,2 g), N,N,N',N'-tetrametiletano-1,2-diamina (21 g) y tetrahydrofurano (500 mL) se enfrió hasta -78 °C en una atmósfera de nitrógeno, y se añadió por goteo sec-butillitio (184 mL, solución 1,3 M de ciclohexano) durante 1,5 h mientras se agitaba. Además, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h, el sistema de reacción se calentó hasta 30 °C y la mezcla se agitó durante 1,5 h. Posteriormente, el sistema de reacción se enfrió nuevamente hasta -78 °C, y se añadió por goteo una solución de 1-bencilpiperidin-4-ona (28,3 g) en tetrahydrofurano (50 mL) durante 1 h. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se añadió solución de cloruro de amonio acuoso saturado (100 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (300 mL), y el extracto se lavó con agua (300 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (17,6 g) como un aceite marrón.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1,62-1,89(6H,m), 2,21(3H,s), 2,31-2,40(2H,m), 2,62(1H,m), 2,96(1H,m), 3,31(1H,m), 3,42(2H,m), 3,67(1H,m), 7,20-7,28 (5H,m).

C) Producción de monoclorhidrato de 7-metiltetrahydro-5H-espiro[1,3-oxazolo[3,4-a]pirazin-1,4'-piperidin]-3-ona

Una mezcla de 1'-bencil-7-metiltetrahydro-5H-espiro[1,3-oxazolo[3,4-a]pirazin-1,4'-piperidin]-3-ona (14,6 g), Pd al 10 %/C (2 g) y etanol (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 72 h en una atmósfera de hidrógeno. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (75 mL), se añadió solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo (15 mL), y la mezcla se trató durante 4 h. El compuesto del título (10,45 g) se recolectó mediante filtración como un sólido blanco.

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 2,14-2,18(2H,m), 2,19-2,31(2H,m), 3,03(3H,s), 3,19-3,37(4H,m), 3,48-3,59(4H,m), 3,75(1H,m), 4,03-4,13(2H,m).

D) Producción de 7-metil-1'-{[6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]metil}tetrahydro-5H-espiro[1,3-oxazolo[3,4-a]pirazin-1,4'-piperidin]-3-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 42, con la excepción de que se usó una solución 0,57 M de monoclorhidrato de 7-metiltetrahydro-5H-espiro[1,3-oxazolo[3,4-a]pirazin-1,4'-piperidin]-3-ona/N,N-dimetilacetamida (0,7 mL) en lugar de la solución 0,57 M de dietilamina/N,N-dimetilacetamida (0,7 mL), se obtuvo el compuesto del título (4,1 mg).

MS(ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 470.

MS(ESI+), se encontró: 470.

Ejemplo 70

Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[[3-(fenilsulfonil)pirrolidin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 42, con la excepción de que se usó una solución 0,57 M de 3-(fenilsulfonil)pirrolidina/N,N-dimetilacetamida (0,7 mL) en lugar de la solución 0,57 M de dietilamina/N,N-dimetilacetamida (0,7 mL), se obtuvo el compuesto del título (11,8 mg).

MS(ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 456.

MS(ESI+), se encontró: 456.

Ejemplo 71

Producción de diclorhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(piperidin-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de 2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de ácido (2S)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-2-carboxílico (518 mg) y trietilamina (0,392 mL) en tetrahydrofurano (5 mL), se añadió clorocarbonato de 2-metilpropilo (0,309 mL) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla de reacción, se añadió una solución de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (250 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, en tetrahydrofurano (5 mL), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 15 h. Se añadió acetato de etilo (20 mL) e hidrogenocarbonato de sodio acuoso (10 mL) a la mezcla de reacción, y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 2-[(5-bromo-2-carbamoiiltiofen-3-il)carbamoiil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo pálido. A una solución de 2-[(5-bromo-2-carbamoiiltiofen-3-il)carbamoiil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo producido anteriormente en etanol (5 mL), se añadió solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (1,70 mL), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 6 M (0,6 mL) bajo enfriamiento con hielo y se añadió por goteo agua (5 mL) a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (240 mg) como un sólido amarillo pálido.

La pureza óptica fue de 2,9 %ee. El análisis se realizó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (columna: CHIRALPAK AD-H (4,6 mm i.d.×250 mm L, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), fase móvil: hexano/2-propanol/dietilamina (700/300/1), velocidad de flujo: 1 mL/min, temperatura de columna: 30 °C, detección 220 nm).

- 5 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,16-1,58(3H,m), 1,30(9H,brs), 1,59-1,86(2H,m), 1,98-2,13(1H,m), 3,36-3,53(1H,m), 3,76-3,88(1H,m), 4,90-5,07(1H,m), 7,57(1H,s), 12,64(1H,brs).

B) Producción de diclorhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(piperidin-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

- De la misma manera que en el Ejemplo 83, etapa C, que se mencionará más adelante, el compuesto del título (97,4 mg) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de 2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (232 mg) producido anteriormente, 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (345 mg), carbonato de cesio (395 mg), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (91,5 mg), 1,2-dimetoxietano (5 mL), agua (0,5 mL), solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo (1 mL) y metanol (8 mL).

- 15 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,47-1,94(5H,m), 2,23-2,35(1H,m), 2,46(3H,s), 2,96-3,12(1H,m), 3,28-3,41(1H,m), 4,16-4,28(1H,m), 7,34(1H,s), 8,12(1H,s), 9,07-9,26(1H,m), 9,34-9,46(1H,m), 12,82(1H,brs).

Ejemplo 72

Producción de diclorhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(morfolin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de 3-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo

- De la misma manera que en el Ejemplo 71, etapa A, el compuesto del título (271 mg) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (250 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, ácido (3S)-4-(terc-butoxicarbonil)morfolin-3-carboxílico (548 mg), clorocarbonato de 2-metilpropilo (0,309 mL), trietilamina (0,392 mL), tetrahidrofurano (5 mL), solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (1,70 mL) y etanol (5 mL).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,12-1,55(9H,m), 3,39-3,52(1H,m), 3,53-3,95(3H,m), 3,76(1H,dd,J=12,3,4,2Hz), 4,09-4,29(1H,m), 4,72(1H,brs), 7,58(1H,s), 12,74(1H,brs).

- 25 B) Producción de diclorhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(morfolin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

- De la misma manera que en el Ejemplo 83, etapa C, que se mencionará más adelante, el compuesto del título (103 mg) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de 3-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (268 mg) producido anteriormente, 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (397 mg), carbonato de cesio (420 mg), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (105 mg), 1,2-dimetoxietano (5 mL), agua (0,5 mL), solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo (1 mL) y metanol (3 mL).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 2,46(3H,s), 3,17-3,42(2H,m), 3,68(1H,dd,J=12,1,10,2Hz), 3,72-3,85(1H,m), 3,93-4,04(1H,m), 4,33(1H, dd, J=12,4, 3,3Hz), 4,44-4,56(1H,m), 7,37(1H, s), 8,12(1H,s), 9,69(1H,brs), 10,00 (1H,brs), 12,92(1H,brs).

Ejemplo 73

- 35 Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(3-oxopirrolidin-1-il)metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

- Una mezcla de 2-(1,4-dioxa-7-azaespiro[4.4]non-7-ilmetil)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (150 mg) producida en el Ejemplo 39, etapa D, ácido clorhídrico 6 M (3 mL) y propan-2-ol (3 mL) se agitó con calentamiento a 90 °C durante 5 h. Se añadió hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (20 mL) a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó sucesivamente con acetato de etilo (3 mL) y agua (3 mL). El sólido marrón pálido obtenido se cristalizó a partir de metanol/propan-2-ol/hexano para proporcionar el compuesto del título (115 mg) como un sólido marrón pálido.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 2,37(2H,t,J=6,9Hz), 2,46(3H,brs), 3,01(2H,t,J=6,9Hz), 3,08(2H,s), 3,71(2H,s), 7,39(1H,s), 7,89(0,6H,brs), 8,26(0,4H,brs), 12,22 (1H,brs), 12,99(1H,brs).

Ejemplo 74

- 45 Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[fenil(pirrolidin-1-il)metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de 5-bromo-3-[[fenil(pirrolidin-1-il)acetil]amino]tiofeno-2-carboxamida

- A una mezcla de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (221 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, trietilamina (0,153 mL) y tetrahidrofurano (5,0 mL), se añadió cloro(fenil)acetilcloruro (0,174 mL) con agitación a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y se añadió pirrolidina (0,42 mL). La mezcla de reacción se agitó con calentamiento a 70 °C durante 1 h y el sistema de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo, se

añadió solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (1,5 mL), y la mezcla de reacción se agitó con calentamiento a 120 °C durante 2 h. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/hexano). El sólido amarillo obtenido se lavó con acetato de etilo (2 mL) para proporcionar el compuesto del título (330 mg) como un sólido amarillo.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,67-1,80(4H,m), 2,32-2,44(2H,m), 2,44-2,49(2H,m), 3,96(1H,s), 7,26-7,45(5H,m), 7,70(2H,brs), 7,99(1H,s), 12,24(1H,s).

B) Producción de 6-bromo-2-[fenil(pirrolidin-1-il)metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

Una mezcla de 5-bromo-3-[[fenil(pirrolidin-1-il)acetil]amino]tiofeno-2-carboxamida (320 mg), solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (3 mL) y 1,2-dimetoxietano (1 mL) se agitó con calentamiento en un reactor de microondas a 150 °C durante 30 min. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/hexano y metanol/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (292 mg) como un sólido amarillo pálido.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,65-1,85(4H,m), 2,34-2,47(4H,m), 4,35(1H,s), 7,22-7,40(3H,m), 7,55-7,65(3H,m), 12,47(1H,brs).

C) Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[fenil(pirrolidin-1-il)metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, el compuesto del título (235 mg) se obtuvo como un sólido marrón pálido a partir de 6-bromo-2-[fenil(pirrolidin-1-il)metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (320 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (758 mg), carbonato de sodio (197 mg), 1,2-dimetoxietano (4,0 mL), agua (2,0 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (67 mg).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,65-1,85(4H,m), 2,34-2,48(7H,m), 4,34(1H,s), 7,20-7,46(4H,m), 7,62(2H,d,J=7,2Hz), 7,78-8,26(1H,m), 12,26(1H,brs), 12,94(1H,brs).

Ejemplo 75

Producción de 2-(3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilmetil)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de 6-bromo-2-(3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa B, el compuesto del título (169 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de 6-bromo-2-(clorometil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (180 mg) producida en el Ejemplo 2, etapa A, 1,2,3,6-tetrahidropiridina (0,18 mL), carbonato de potasio (178 mg), yoduro de sodio (9,7 mg) y N,N-dimetilformamida (3,0 mL).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 2,04-2,16(2H,m), 2,57-2,65(2H,m), 2,96-3,04(2H,m), 3,51(2H,s), 5,54-5,78(2H,m), 7,61(1H,s), 12,36 (1H,brs).

B) Producción de 2-(3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilmetil)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, el compuesto del título (81 mg) se obtuvo como un sólido marrón pálido a partir de 6-bromo-2-(3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (169 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (479 mg), carbonato de sodio (124 mg), 1,2-dimetoxietano (3,0 mL), agua (1,5 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (42 mg).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 2,03-2,18(2H,m), 2,45(3H,brs), 2,63(2H,t,J=5,7Hz), 2,97-3,09(2H,m), 3,52(2H,s), 5,47-5,90(2H,m), 7,38(1H,s), 8,02(1H,brs), 12,18(1H,brs), 12,91(1H,brs).

Ejemplo 76

Producción de 2-[(2S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de (5S)-5-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-2,2-dimetilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

De la misma manera que en el Ejemplo 71, etapa A, el compuesto del título (431 mg) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (250 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, 1-(terc-butoxicarbonil)-5,5-dimetil-L-prolina (577 mg), clorocarbonato de 2-metilpropilo (0,324 mL), trietilamina (0,392 mL), tetrahidrofurano (5 mL), solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (2,83 mL) y etanol (5 mL).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,11(9H,s,mayor), 1,30-1,43(6H,m), 1,57(9H,s,menor), 1,66-1,88(2H,m), 1,90-2,25(2H,m),

4,67(1H,dd,J=8,3,3,6Hz,mayor), 4,70-4,77(1H,m,menor), 7,54(1H,s,menor), 7,57(1H,s,mayor), 12,68(1H,brs).

* Se observó como una mezcla 7:4 de rotámeros.

** Solamente se observó un pico en condiciones de análisis quiral. El análisis se realizó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (columna: CHIRALPAK AD-H (4,6 mm i.d.×250 mm L, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), fase móvil: hexano/2-propanol/dietilamina (800/200/1), velocidad de flujo: 1 mL/min, temperatura de columna: 30 °C, detección 220 nm).

B) Producción de 2-[(2S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 83, etapa C, se obtuvo 4-{2-[(2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-6-il}-3-metil-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amorfo amarillo pálido a partir de (5S)-5-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-2,2-dimetilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (423 mg) producido anteriormente, 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (610 mg), carbonato de cesio (644 mg), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (162 mg), 1,2-dimetoxietano (5 mL) y agua (0,5 mL). A una solución de 4-{2-[(2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-6-il}-3-metil-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo producido anteriormente en metanol (4 mL), se añadió solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo (1 mL), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h. Se añadió acetato de etilo (50 mL) e hidrogenocarbonato de sodio acuoso (10 mL) a la mezcla de reacción, y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se cristalizó a partir de metanol/acetato de etilo (0,5 mL/4 mL) para proporcionar el compuesto del título (176 mg) como un sólido incoloro.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,17(3H,s), 1,19(3H,s), 1,60(2H,t,J=7,4Hz), 1,92-2,05(1H,m), 2,23-2,38(1H,m), 2,45(3H,s), 4,24(1H,dd,J=8,6, 6,3Hz), 7,37(1H,s), 8,02(1H,brs).

Ejemplo 77

Producción de 2-[(2S)-azetidín-2-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de (2S)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

De la misma manera que en el Ejemplo 71, etapa A, el compuesto del título (335 mg) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (267 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, ácido (2S)-1-(terc-butoxicarbonil)azetidín-2-carboxílico (510 mg), clorocarbonato de 2-metilpropilo (0,346 mL), trietilamina (0,419 mL), tetrahidrofurano (5 mL), solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (2,83 mL) y etanol (5 mL).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,04-1,51(9H,m), 2,20-2,35(1H,m), 2,44-2,57(1H,m), 3,84(1H,brs), 3,91-4,02(1H,m), 5,01(1H,dd,J=8,6, 5,6Hz), 7,64(1H,s), 12,74(1H,brs).

* Solamente se observó un pico en condiciones de análisis quiral. El análisis se realizó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (columna: CHIRALPAK AD-3 (4,6 mm i.d.×250 mm L, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), fase móvil: hexano/etanol/dietilamina (700/300/1), velocidad de flujo: 1 mL/min, temperatura de columna: 30 °C, detección 220 nm).

A) Producción de 2-[(2S)-azetidín-2-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 76, etapa B, el compuesto del título (42,1 mg) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de (2S)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (328 mg) producido anteriormente, 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (523 mg), carbonato de cesio (554 mg), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (139 mg), 1,2-dimetoxietano (10 mL), agua (1 mL), solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo (1 mL) y metanol (5 mL).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 2,41-2,61(2H,m), 2,45(3H,s), 3,30-3,38(1H,m), 3,61(1H,q,J=7,9Hz), 4,73(1H,t,J=7,8Hz), 7,38(1H,s), 8,03(1H,brs).

Ejemplo 78

Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S,3aS,7aS)-octahidro-1H-indol-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de (2S,3aS,7aS)-2-[(5-bromo-2-carbamoyltiofen-3-il)carbamoyl]octahidro-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de ácido (2S,3aS,7aS)-1-(terc-butoxicarbonil)octahidro-1H-indol-2-carboxílico (638 mg) y trietilamina (0,392 mL) en tetrahidrofurano (5 mL), se añadió clorocarbonato de 2-metilpropilo (0,324 mL) a 0 °C, y la mezcla se

5 agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Posteriormente, al sistema de reacción, se añadió una solución de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (250 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, en tetrahidrofurano (5 mL), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 26 h. Se añadió acetato de etilo (20 mL) e hidrogenocarbonato de sodio acuoso (10 mL) a la mezcla de reacción, y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y la fracción objetivo se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (345 mg) como un sólido amorfo amarillo pálido.

10 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,07-1,49(13H,m), 1,53-1,67(3H,m), 1,85-2,06(2H,m), 2,07-2,20(1H,m), 2,22-2,36(1H,m), 3,70-3,81(1H,m), 4,14(1H,dd,J=9,7,7,5Hz), 7,72(2H,brs), 8,11(1H,s), 11,61(1H,brs).

B) Producción de (2S,3aS,7aS)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)octahidro-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo

15 De la misma manera que en el Ejemplo 40, etapa B, el compuesto del título (273 mg) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de (2S,3aS,7aS)-2-[(5-bromo-2-carbamoiltiofen-3-il)carbamoil]octahidro-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (340 mg) producido anteriormente, solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (2,83 mL) y etanol (5 mL).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,06-1,48(3H,m), 1,09(9H,s,mayor), 1,34(9H,s,menor), 1,53-1,78(4H,m), 1,92-2,18(2H,m), 2,29-2,41(1H,m), 3,40-3,49(1H,m,mayor), 3,67-3,79(1H,m), 4,35(1H,t,J=5,0Hz,menor), 4,50-4,62(1H,m), 7,55(1H,s,menor), 7,60(1H,s,mayor), 12,71(1H,brs).

* Se observó como una mezcla 2:1 de rotámeros.

20 C) Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S,3aS,7aS)-octahidro-1H-indol-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

25 De la misma manera que en el Ejemplo 76, etapa B, el compuesto del título (84,0 mg) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de (2S,3aS,7aS)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)octahidro-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (263 mg) producido anteriormente, 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (357 mg), carbonato de cesio (377 mg), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (94,7 mg), 1,2-dimetoxietano (10 mL), agua (1 mL), solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo (1 mL) y metanol (5 mL).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,10-1,66(8H,m), 1,76-1,88(1H,m), 1,95-2,10(1H,m), 2,25-2,39(1H,m), 2,45(3H,s), 3,23(1H, q, J=5,2Hz), 4,19(1H,dd,J=10,0,5,5Hz), 7,38(1H,s), 7,89-8,29(1H,m).

Ejemplo 79

30 Producción de 2-(azepan-2-il)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de 2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)azepan-1-carboxilato de terc-butilo

35 De la misma manera que en el Ejemplo 71, etapa A, se obtuvo 2-[(5-bromo-2-carbamoiltiofen-3-il)carbamoil]azepan-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo a partir de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (237 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, ácido 1-(terc-butoxicarbonil)azepan-2-carboxílico (547 mg), clorocarbonato de 2-metilpropilo (0,306 mL), trietilamina (0,371 mL) y tetrahidrofurano (5 mL). A una solución de 2-[(5-bromo-2-carbamoiltiofen-3-il)carbamoil]azepan-1-carboxilato de terc-butilo producido anteriormente en etanol (5 mL), se añadió solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (2,68 mL), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 3 h. Se añadió acetato de etilo (20 mL), ácido clorhídrico 6 M (1 mL) y agua (5 mL) a la mezcla de reacción, y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y la fracción objetivo se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (438 mg) como un sólido amorfo amarillo pálido.

45 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,12-1,46(12H,m), 1,58-1,99(4H,m), 2,11-2,35(1H,m), 3,16-3,29(1H,m), 3,77-3,88(1H,m,menor), 3,97(1H,dd,J=14,8,5,2Hz,mayor), 4,65(1H,dd,J=12,0,4,8Hz,mayor), 4,83(1H,dd,J=12,1,5,9Hz,menor), 7,58(1H,s,menor), 7,60(1H,s,mayor), 12,61(1H,brs).

* Se observó como una mezcla 5:4 de rotámeros.

A) Producción de 2-(azepan-2-il)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

50 De la misma manera que en el Ejemplo 76, etapa B, el compuesto del título (21,8 mg) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de 2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)azepan-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg) producido anteriormente, 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (215 mg), carbonato de cesio (228 mg), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (57,2 mg), 1,2-dimetoxietano (5 mL), agua (0,5 mL), solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de

etilo (1 mL) y metanol (3 mL).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 1,41-1,89(7H,m), 2,07-2,20(1H,m), 2,45(3H,s), 2,75-2,97(2H,m), 3,74-3,87(1H,m), 7,34(1H,s), 8,00(1H,brs).

Ejemplo 80

5 Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(3-fenilpirrolidin-1-il)metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de 6-bromo-2-[(3-fenilpirrolidin-1-il)metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa B, el compuesto del título (182 mg) se obtuvo como un sólido amarillo a partir de 6-bromo-2-(clorometil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (180 mg) producida en el Ejemplo 2, etapa A, clorhidrato de 3-fenilpirrolidina (355 mg), carbonato de potasio (445 mg), yoduro de sodio (9,7 mg) y N,N-dimetilformamida (3,0 mL).

10 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 1,71-1,85(1H,m), 2,18-2,32(1H,m), 2,55-2,63(1H,m), 2,75-2,85(2H,m), 3,04(1H,t,J=8,4Hz), 3,26-3,40(1H,m), 3,65(2H,s), 7,14-7,22(1H,m), 7,24-7,34(4H,m), 7,61(1H,s), 12,39(1H,brs).

B) Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(3-fenilpirrolidin-1-il)metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, el compuesto del título (106 mg) se obtuvo como cristales amarillos a partir de 6-bromo-2-[(3-fenilpirrolidin-1-il)metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (182 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (431 mg), carbonato de sodio (112 mg), 1,2-dimetoxietano (4,0 mL), agua (2,0 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (38 mg).

20 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 1,72-1,87(1H,m), 2,19-2,33(1H,m), 2,45(3H,brs), 2,55-2,64(1H,m), 2,76-2,87(2H,m), 3,02-3,11(1H,m), 3,27-3,41(1H,m), 3,65(2H,s), 7,13-7,22(1H,m), 7,25-7,34(4H,m), 7,38(1H,s), 8,03(1H,brs), 11,92-13,34(2H,m).

Ejemplo 81

Producción de 2-[[3-hidroxi-3-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

25 A) Producción de 3-(trifluorometil)pirrolidin-3-ol

Una mezcla de 3-oxopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (600 mg), trimetil(trifluorometil)silano (0,57 mL), solución 1 M de fluoruro de N,N,N-tributilbutano-1-aminio/tetrahidrofurano (0,50 mL) y tetrahidrofurano (6 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió solución de cloruro de amonio acuoso saturado (2 mL) y solución de fluoruro de 1M N,N,N-tributilbutano-1-aminio/tetrahidrofurano (1 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar un sólido marrón pálido. El sólido obtenido se disolvió en metanol (1 mL) y se añadió solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo (2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y el sistema de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (1 mL) al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo/tetrahidrofurano y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (260 mg) como un sólido marrón.

30 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1,80-1,91(1H,m), 2,14-2,25(1H,m), 2,93-3,10(2H,m), 3,12-3,29(2H,m).

40 B) Producción de 6-bromo-2-[[3-hidroxi-3-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa B, el compuesto del título (163 mg) se obtuvo como un sólido marrón a partir de 6-bromo-2-(clorometil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (180 mg) producida en el Ejemplo 2, etapa A, 3-(trifluorometil)pirrolidin-3-ol (260 mg), carbonato de potasio (356 mg), yoduro de sodio (9,7 mg) y N,N-dimetilformamida (3,0 mL).

45 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 1,77-1,93(1H,m), 2,04-2,17(1H,m), 2,59-2,69(1H,m), 2,71-2,80(1H,m), 2,81-2,99(2H,m), 3,62(2H,s), 6,28(1H,brs), 7,61(1H,s), 12,35(1H,brs).

C) Producción de 2-[[3-hidroxi-3-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, el compuesto del título (102 mg) se obtuvo como cristales de color amarillo pálido a partir de 6-bromo-2-[[3-hidroxi-3-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (160

mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (371 mg), carbonato de sodio (96 mg), 1,2-dimetoxietano (4,0 mL), agua (2,0 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (33 mg).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,79-1,93(1H,m), 2,05-2,20(1H,m), 2,46(3H,brs), 2,60-2,71(1H,m), 2,72-2,83(1H,m), 2,83-3,00(2H,m), 3,63(2H,s), 6,28(1H,brs), 7,38(1H,s), 7,90(0,6H,brs), 8,26(0,4H,brs), 12,16(1H,brs), 12,99(1H,brs).

Ejemplo 82

Producción de diclorhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-metilpirrolidin-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de 2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla de 1-(terc-butoxicarbonil)-2-metilprolina (425 mg), trietilamina (0,425 mL) y tetrahidrofurano (10 mL), se añadió clorocarbonato de 2-metilpropilo (0,2 mL) con agitación a temperatura ambiente. Después de 1 h, se añadió 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (337 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, y la mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. Posteriormente, la mezcla se agitó en un reactor de microondas a 120 °C durante 4 h. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se vertió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (5 mL), se añadió solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (2,04 mL), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h y a 80 °C durante 1 h. Se añadió etanol (4 mL) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a 100 °C durante 4 h. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se vertió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con una mezcla de acetato de etilo/tetrahidrofurano. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/hexano y metanol/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (109 mg) como un sólido amarillo.

MS (ESI+): [M+H]⁺ 414.

MS (ESI+), se encontró: 414.

B) Producción de diclorhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-metilpirrolidin-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 11, etapa B, el compuesto del título (64 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (109 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (162 mg), carbonato de cesio (400 mg), 1,2-dimetoxietano (4 mL), agua (0,5 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (21 mg).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,75(3H,s), 1,84-2,40(4H,m), 2,46(3H,s), 3,30-3,42(2H,m), 7,37(1H,s), 8,10(1H,brs), 9,21(1H,brs), 9,75(1H,brs), 12,82(1H,brs).

Ejemplo 83

Producción de diclorhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S)-piperidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de (2S)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de ácido (2S)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-2-carboxílico (5,00 g) y trietilamina (3,16 mL) en tetrahidrofurano (45 mL), se añadió clorocarbonato de 2-metilpropilo (2,84 mL) a 10 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Posteriormente, a la mezcla de reacción se añadió una solución de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (2,19 g) producida en el Ejemplo 1, etapa D, en tetrahidrofurano (5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 días. Se añadió acetato de etilo (50 mL) e hidrogenocarbonato de sodio acuoso (50 mL) a la mezcla de reacción, y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (2S)-2-[(5-bromo-2-carbamoyltiofen-3-il)carbamoil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo pálido. A una solución de (2S)-2-[(5-bromo-2-carbamoyltiofen-3-il)carbamoil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo producido anteriormente en etanol (50 mL), se añadió solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (24,8 mL), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 6 M (8,5 mL) bajo enfriamiento con hielo y se añadió por goteo agua (10 mL) a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (3,03 g) como un sólido amarillo pálido. La pureza óptica fue de 73,8 %ee. El análisis se realizó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (columna: CHIRALPAK AD-H (4,6 mm i.d. ×250 mm L, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), fase móvil: hexano/2-propanol/dietilamina (700/300/1), velocidad de flujo: 1 mL/min, temperatura de columna: 30 °C, detección 220 nm).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,09-1,45(11H,m), 1,46-1,58(1H,m), 1,60-1,86(2H,m), 1,98-2,14(1H,m), 3,38-3,53(1H,m), 3,75-3,89(1H,m), 4,89-5,10(1H,m), 7,58(1H,s), 12,64(1H,brs).

B) Resolución óptica de (2S)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se fraccionó (2S)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,03 g, 75,5 %ee) mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (columna: CHIRALPAK AD (50 mm i.d.×500 mm L, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), fase móvil: hexano/2-propanol/dietilamina (700/300/1), velocidad de flujo: 80 mL/min, temperatura de columna: 30 °C). Se obtuvo (2S)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,55 g, >99,9 %ee, tiempo de retención: 6,1 min) y (2R)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (330 mg, 99,2 %ee, tiempo de retención: 8,1 min) en las condiciones de cromatografía líquida de alto rendimiento mencionadas anteriormente. El análisis se realizó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (columna: CHIRALPAK AD-H (4,6 mm i.d.×250 mm L, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), fase móvil: hexano/2-propanol/dietilamina (700/300/1), velocidad de flujo: 1 mL/min, temperatura de columna: 30 °C, detección 220 nm).

C) Producción de diclorhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S)-piperidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

Se colocó (2S)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,55 g) producido anteriormente, 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (3,79 g), carbonato de cesio (4,01 g), 1,2-dimetoxietano (50 mL) y agua (5 mL) en un matraz, y la atmósfera en el matraz se purgó con argón. Se añadió un complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (502 mg), la atmósfera en el matraz se purgó nuevamente con argón, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. Se añadió acetato de etilo (75 mL) y agua (50 mL) a la mezcla de reacción, y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (20 mL×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y la fracción objetivo se concentró a presión reducida para proporcionar (2S)-2-{6-[1-(terc-butoxicarbonil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo pálido. A una solución de (2S)-2-{6-[1-(terc-butoxicarbonil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo producido anteriormente en metanol (50 mL), se añadió solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo (10 mL), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h y a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (1,18 g) como un sólido amarillo pálido.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,48-1,92(5H,m), 2,23-2,35(1H,m), 2,46(3H,s), 2,94-3,12(1H,m), 3,29-3,41(1H,m), 4,16-4,29(1H,m), 7,34(1H,s), 8,12(1H,s), 9,07-9,25(1H,m), 9,46-9,60(1H,m), 12,84(1H,brs).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 316.

MS(ESI+), se encontró: 316.

D) Producción de diclorhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S)-piperidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

Se colocó (2S)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,25 g) producido en el Ejemplo 172, etapa B, que se mencionará más adelante, 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (4,83 g), carbonato de cesio (5,11 g), 1,2-dimetoxietano (88 mL) y agua (8,8 mL) en un matraz, y la atmósfera en el matraz se purgó con argón. Se añadió un complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (574 mg), la atmósfera en el matraz se purgó nuevamente con argón, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. Se añadió acetato de etilo (100 mL) y agua (100 mL) a la mezcla de reacción, y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (20 mL×2). Se secaron las capas orgánicas combinadas con sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y la fracción objetivo se concentró a presión reducida para proporcionar (2S)-2-{6-[1-(terc-butoxicarbonil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco. A (2S)-2-{6-[1-(terc-butoxicarbonil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo producido anteriormente, se añadió metanol (50 mL) y solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo (17 mL), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h. Se añadió metanol (17 mL) y acetato de etilo (85 mL), y la mezcla se agitó de manera adicional a 50 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió metanol (50 mL) al residuo, y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h y, de manera adicional, a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (1,77 g) como un sólido blanco.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,48-1,91(5H,m), 2,24-2,32(1H,m), 2,46(3H,s), 2,97-3,12(1H,m), 3,29-3,41(1H,m), 4,14-4,29(1H,m), 7,34(1H,s), 8,11(1H,s), 9,07-9,23(1H,m), 9,36-9,48(1H,m), 12,81(1H,brs).

El licor madre se concentró a presión reducida, al residuo se añadió metanol (20 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1 h y, de manera adicional, a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió acetato de etilo (20 mL) y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (215 mg) como un sólido blanco.

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 1,51-1,91(5H,m), 2,25-2,33(1H,m), 2,46(3H,s), 2,97-3,10(1H,m), 3,29-3,40(1H,m), 4,16-4,28(1H,m), 7,34(1H,s), 8,11(1H,s), 9,07-9,22(1H,m), 9,45-9,56(1H,m), 12,83(1H,brs).

Ejemplo 84

Producción de diclorhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(pirrolidin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

5 A) Producción de 3-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

De la misma manera que en el Ejemplo 71, etapa A, el compuesto del título (396 mg) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (250 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, ácido 1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico (511 mg), clorocarbonato de 2-metilpropilo (0,323 mL), trietilamina (0,392 mL), tetrahidrofurano (5 mL), solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (2,83 mL) y etanol (5 mL).

10 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 1,40(9H,s), 2,12-2,30(2H,m), 3,39-3,56(4H,m), 3,59-3,69(1H,m), 7,60(1H,s).

B) Producción de diclorhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(pirrolidin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 83, etapa C el compuesto del título (228 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de 3-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (390 mg) producido anteriormente, 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (601 mg), carbonato de cesio (635 mg), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (159 mg), 1,2-dimetoxietano (10 mL), agua (1 mL), solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo (1 mL) y metanol (5 mL).

15 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 2,09-2,24(1H,m), 2,29-2,43(1H,m), 2,45(3H,s), 3,20-3,40(2H,m), 3,47-3,66(3H,m), 7,36(1H,s), 8,05(1H,s), 9,18 (1H,brs), 9,30(1H,brs), 12,54 (1H,brs).

20 Ejemplo 85

Producción de diclorhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2R)-piperidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 83, etapa C, el compuesto del título (60,8 mg) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de (2R)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg) producido en el Ejemplo 81, etapa B, 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (179 mg), carbonato de cesio (189 mg), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (47,3 mg), 1,2-dimetoxietano (5 mL), agua (0,5 mL), solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo (1 mL) y metanol (3 mL).

25 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 1,48-1,94(5H,m), 2,24-2,35(1H,m), 2,46(3H,s), 2,96-3,13(1H,m), 3,29-3,41(1H,m), 4,16-4,27(1H,m), 7,34(1H,s), 8,12(1H,s), 9,07-9,25(1H,m), 9,35-9,50(1H,m), 12,82(1H,brs).

30 Ejemplo 86

Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{1-[4-(metilsulfonil)fenil]pirrolidin-2-il}tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de 6-bromo-2-{1-[4-(metilsulfonil)fenil]pirrolidin-2-il}tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A una solución de 1-[4-(metilsulfonil)fenil]prolina (512 mg) y trietilamina (0,314 mL) en tetrahidrofurano (10 mL), se añadió clorocarbonato de 2-metilpropilo (0,259 mL) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Posteriormente, al sistema de reacción, se añadió 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (200 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, y la mezcla se agitó a 60 °C durante 19 h. Se añadió acetato de etilo (20 mL) e hidrogenocarbonato de sodio acuoso (10 mL) a la mezcla de reacción, y la capa orgánica separada se lavó con salmuera (5 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y la fracción objetivo se concentró a presión reducida para proporcionar N-(5-bromo-2-carbamoiltiofen-3-il)-1-[4-(metilsulfonil)fenil]prolinamida como un sólido amorfo amarillo pálido. A una solución de N-(5-bromo-2-carbamoiltiofen-3-il)-1-[4-(metilsulfonil)fenil]prolinamida producida anteriormente en etanol (5 mL), se añadió solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (2,83 mL), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 6 M (0,6 mL) bajo enfriamiento con hielo y se añadió por goteo agua (2 mL) a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (208 mg) como un sólido amarillo pálido.

35 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 1,96-2,19(3H,m), 2,35-2,48(1H,m), 3,03(3H,s), 3,36-3,47(1H,m), 3,73-3,83(1H,m), 4,76(1H,dd,J=8,4,2,0Hz),6,60(2H,d,J=8,9Hz),7,59(1H,s), 7,62(2H,d,J=8,9Hz),12,69(1H,brs).

B) Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{1-[4-(metilsulfonil)fenil]pirrolidin-2-il}tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

50 Se colocó 6-bromo-2-{1-[4-(metilsulfonil)fenil]pirrolidin-2-il}tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (203 mg) producida

5 anteriormente, 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (275 mg), carbonato de cesio (291 mg), 1,2-dimetoxietano (5 mL) y agua (0,5 mL) en un matraz, y la atmósfera en el matraz se purgó con argón. Se añadió un complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (73,0 mg), y la atmósfera en el matraz se purgó nuevamente con argón, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. Se añadió solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (1 mL) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó de manera adicional a 80 °C durante 2 h. Se añadió acetato de etilo (20 mL) y ácido clorhídrico 1 M (3 mL) a la mezcla de reacción, y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) y la fracción objetivo se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con metanol (5 mL) para proporcionar el compuesto del título (130 mg) como un sólido amarillo pálido.

10 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 1,96-2,22(3H,m), 2,33-2,47(4H,m), 3,03(3H,s), 3,37-3,48(1H,m), 3,73-3,85(1H,m), 4,77(1H,dd,J=8,4,1,6Hz),6,61(2H,d,J=8,9Hz),7,34(1H,s), 7,63(2H,d,J=8,9Hz),7,80-8,34(1H,m), 12,47(1H,brs), 12,83-13,09(1H,m).

15 Ejemplo 87

Producción de diclorhidrato de 2-[(1R*,2S*,5S*)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de (1R*,2S*,5S*)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo

20 De la misma manera que en el Ejemplo 86, etapa A, el compuesto del título (354 mg) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (450 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, ácido (1R*,2S*,5S*)-3-(terc-butoxicarbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (974 mg), clorocarbonato de 2-metilpropilo (0,584 mL), trietilamina (0,707 mL), tetrahidrofurano (10 mL), solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (3,06 mL) y etanol (5 mL).

25 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 0,47-0,62(1H,m), 0,76-0,92(1H,m), 1,07(9H,s,mayor), 1,35(9H,s,menor),1,62-1,76(1H,m), 1,86-1,99(1H,m), 3,47-3,59(2H,m), 4,27(1H,d,J=5,1Hz,menor), 4,77(1H,d,J=5,1Hz,mayor), 7,61(1H,s,menor), 7,65(1H,s,mayor), 12,44-12,80(1H,m).

* Se observó como una mezcla 3:2 de rotámeros.

B) Producción de diclorhidrato de 2-[(1R*,2S*,5S*)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

30 De la misma manera que en el Ejemplo 83, etapa C, el compuesto del título (36,5 mg) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de (1R*,2S*,5S*)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (200 mg) producido anteriormente, 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (299 mg), carbonato de cesio (316 mg), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (79,2 mg), 1,2-dimetoxietano (8 mL), agua (0,8 mL), solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo (1 mL) y metanol (4 mL).

35 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 0,57-0,73(2H,m), 1,83-1,93(1H,m), 2,25-2,36(1H,m), 2,46(3H,s), 3,38-3,47(2H,m), 4,92(1H,brs), 7,32(1H,s), 8,10(1H,s), 8,74(1H,brs), 10,25(1H,brs), 13,03(1H,brs).

Ejemplo 88

Producción de diclorhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

40 A) Producción de (2S)-2-[(5-bromo-2-carbamoyltiofen-3-il)carbamoyl]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

De la misma manera que en el Ejemplo 78, etapa A, el compuesto del título (1,67 g) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (1,00 g) producida en el Ejemplo 1, etapa D, 1-(terc-butoxicarbonil)-L-prolina (2,04 g), clorocarbonato de 2-metilpropilo (1,29 mL), trietilamina (1,57 mL) y tetrahidrofurano (25 mL).

45 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 1,25(9H,s,mayor),1,40(9H,s,menor),1,79-1,97(3H,m), 2,12-2,30(1H,m), 3,35-3,55(2H,m), 4,09-4,21(1H,m), 7,72 (2H,brs), 8,05(1H,s), 11,66(1H,s,mayor),11,68(1H,s,menor).

* Se observó como una mezcla 8:7 de rotámeros.

A) Producción de clorhidrato de N-(5-bromo-2-carbamoyltiofen-3-il)-L-prolinamida

50 A una solución de (2S)-2-[(5-bromo-2-carbamoyltiofen-3-il)carbamoyl]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,66 g) producido anteriormente en metanol/tetrahidrofurano (20 mL/10 mL), se añadió ácido clorhídrico/acetato de etilo 4 M (10 mL), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h. Se añadió acetato de etilo (10 mL) a la mezcla de reacción, y el

sólido precipitado se recolectó mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (1,26 g) como un sólido amarillo pálido.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,86-2,07(3H,m), 2,28-2,41(1H,m), 3,17-3,29(2H,m), 4,52(1H,t,J=7,5Hz),7,84(2H,brs), 7,88(1H,s), 9,15(2H,brs), 11,46(1H,brs).

5 C) Producción de 6-bromo-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A una solución de clorhidrato de N-(5-bromo-2-carbamoyltiofen-3-il)-L-prolinamida (1,05 g) producido anteriormente en metanol (25 mL), se añadió formalina (1,10 mL) y cianoborohidruro de sodio (558 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (7,40 mL) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó de manera adicional a 50 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 6 M (2,5 mL) bajo enfriamiento con hielo y se concentró a presión reducida hasta alcanzar la mitad del volumen. Se añadió acetato de etilo (50 mL) y salmuera (10 mL) al residuo, y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (2×10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/hexano) y la fracción objetivo se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con dietiléter (20 mL) para proporcionar el compuesto del título (892 mg) como un sólido incoloro.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,68-1,99(3H,m), 2,10-2,39(2H,m), 2,24(3H,s), 3,08-3,18(1H,m), 3,25-3,32(1H,m), 7,57(1H,s), 11,90(1H,brs).

D) Producción de 6-bromo-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A una solución de 6-bromo-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (250 mg) producida anteriormente en tetrahydrofurano (5 mL), se añadió hidruro de sodio (60 % en aceite, 38,2 mg) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min. Se añadió [2-(clorometoxi)etil](trimetil)silano (0,169 mL) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió acetato de etilo (15 mL) y solución de cloruro de amonio acuoso (5 mL) a la mezcla de reacción, y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/hexano) y la fracción objetivo se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (180 mg) como un aceite incoloro.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ -0,03(9H,s), 0,82-0,91(2H,m), 1,73-2,06(3H,m), 2,17-2,29(1H,m), 2,21(3H,s), 2,35(1H,q,J=8,4Hz), 3,05-3,15(1H,m), 3,64(2H,t,J=8,1Hz), 3,72(1H,dd,J=8,4,7,1Hz), 5,62(1H,d,J=10,5Hz), 5,72(1H,d,J=10,5Hz), 7,65(1H,s).

E) Producción de diclorhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 83, etapa C, se obtuvo 3-metil-4-(2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]-4-oxo-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo pálido a partir de 6-bromo-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (160 mg) producida anteriormente, 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (222 mg), carbonato de cesio (234 mg), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (58,8 mg), 1,2-dimetoxietano (5 mL) y agua (0,5 mL). A una solución de 3-metil-4-(2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]-4-oxo-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo producido anteriormente en N,N-dimetilformamida (2 mL), se añadió solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio/tetrahydrofurano (1,44 mL), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 4 h. Se añadió acetato de etilo (20 mL) y salmuera (10 mL) a la mezcla de reacción, y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (2×10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (metanol/acetato de etilo) y la fracción objetivo se concentró a presión reducida. A una solución del residuo en metanol (1 mL), se añadió solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo (2 mL) y acetato de etilo (1,5 mL), y el precipitado se recolectó mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (15,6 mg) como un sólido amarillo pálido.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,92-2,21(3H,m), 2,46(3H,s), 2,60-2,71(1H,m), 2,96(3H,s), 3,24-3,38(1H,m), 3,67-3,75(1H,m), 4,45-4,57(1H,m), 7,37(1H,s), 8,10(1H,brs), 10,08(1H,brs), 12,92(1H,brs).

Ejemplo 89

Producción de diclorhidrato de 2-[2-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de 2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-2-(4-fluorobencil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

De la misma manera que en el Ejemplo 82, etapa A, el compuesto del título (53 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de 1-(terc-butoxicarbonil)-2-(4-fluorobencil)prolina (466 mg), trietilamina (0,335 mL), tetrahidrofurano (10 mL), clorocarbonato de 2-metilpropilo (0,158 mL), 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (265 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (3 mL) y etanol (5 mL).

5 MS(ESI+):[M+H]⁺508.

MS(ESI+), se encontró: 508.

B) Producción de diclorhidrato de 2-[2-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

10 De la misma manera que en el Ejemplo 11, etapa B, el compuesto del título (13 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-2-(4-fluorobencil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (53 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (64 mg), carbonato de cesio (200 mg), 1,2-dimetoxietano (3 mL), agua (0,25 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (8 mg).

15 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,75-2,73(7H,m), 3,36-3,79(4H,m), 7,09-7,12(4H,m), 7,19(1H,s), 8,07(1H,brs), 9,26(1H,brs), 9,70(1H,brs), 13,05(1H,brs).

Ejemplo 90

Producción de monotrifluoroacetato de 2-[(bencilamino)metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de 2-[(bencilamino)metil]-6-bromotieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

20 De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa B, se obtuvo un producto bruto (234 mg) del compuesto del título como un sólido incoloro a partir de 6-bromo-2-(clorometil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (500 mg) producida en el Ejemplo 2, etapa A, 1-fenilmetanamina (0,58 mL), carbonato de potasio (495 mg), yoduro de sodio (27 mg) y N,N-dimetilformamida (5,0 mL).

B) Producción de 6-bencil-2-bromo-6,7-dihidroimidazo[1,5-a]tieno[3,2-d]pirimidin-9(5H)-ona

25 Una mezcla del producto bruto (185 mg) de 2-[(bencilamino)metil]-6-bromotieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona, solución de formaldehído acuoso al 37 % (1 mL) y tetrahidrofurano (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó sucesivamente con agua y acetato de etilo para proporcionar un producto bruto (104 mg) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

C) Producción de 6-bencil-2-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,5-a]tieno[3,2-d]pirimidin-9(5H)-ona

30 De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, un producto bruto (89 mg) del compuesto del título se obtuvo como cristales de color amarillo pálido a partir de un producto bruto (100 mg) de 6-bencil-2-bromo-6,7-dihidroimidazo[1,5-a]tieno[3,2-d]pirimidin-9(5H)-ona y 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (255 mg), carbonato de sodio (66 mg), 1,2-dimetoxietano (3,0 mL), agua (1,5 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (23 mg).

35 D) Producción de monotrifluoroacetato de 2-[(bencilamino)metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

Una mezcla de un producto bruto (80 mg) de 6-bencil-2-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,5-a]tieno[3,2-d]pirimidin-9(5H)-ona, metanol (2 mL) y ácido trifluoroacético (2 mL) se agitó con calentamiento a 70 °C durante 5 h. El sistema de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se cristalizó a partir de metanol/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (43 mg) como un sólido amarillo.

40 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 2,46(3H,brs), 4,20(2H,s), 4,31(2H,s), 7,40(1H,s), 7,42-7,58(5H,m), 8,05(1H,brs), 9,15-10,22(2H,m), 13,04(1H,brs).

Ejemplo 91

Producción de 2-[(1R,3S,4S)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

45 A) Producción de (1R,3S,4S)-3-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo

50 A una solución (15 mL) de ácido (1R,3S,4S)-2-(terc-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3-carboxílico (0,894 g) y trietilamina (0,541 mL) en tetrahidrofurano, se añadió con agitación cloroformiato de isobutilo (0,487 mL) bajo enfriamiento con hielo. Después de 30 min de agitación a temperatura ambiente, se añadió una solución de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (0,78 g) producida en el Ejemplo 1, etapa D, en tetrahidrofurano (3 mL). El sistema de reacción se agitó con calentamiento a 60 °C durante 40 h. Se vertió agua en el sistema de reacción, y la mezcla se

extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (7,06 mL) y etanol (14 mL) al residuo, y la mezcla se agitó con calentamiento a 70 °C durante 5 h. El sistema de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M (4 mL) mientras se agitaba bajo enfriamiento con hielo. El material insoluble se removió mediante filtración. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,06 g) como un sólido amarillo pálido.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 1,07-1,83(14H,m), 2,00-2,12(1H,m), 2,58-2,67(1H,m), 4,14(1H,brs), 4,17-4,25(1H,m), 7,56-7,81(1H,m), 12,45-12,79(1H,m).

B) Producción de (1R,3S,4S)-3-[6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo

Se colocó (1R,3S,4S)-3-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (1,03 g), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (1,49 g), carbonato de sodio (768 mg), 1,2-dimetoxietano (8,0 mL) y agua (4,0 mL) en un matraz, y la atmósfera en el matraz se purgó con argón. Se añadió un complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (197 mg), y la atmósfera en el matraz se purgó nuevamente con argón. El sistema de reacción se agitó a 100 °C durante 3 h y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el extracto se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (690 mg) como un sólido amarillo pálido.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 1,04-1,86(14H,m), 2,04-2,20(1H,m), 2,33-2,48(3H,m), 2,60-2,67(1H,m), 4,11-4,17(1H,m), 4,18-4,26(1H,m), 7,34-7,54(1H,m), 7,88(0,6H,brs), 8,23(0,4H,brs), 12,23-12,48(1H,m), 12,82-13,09(1H,m).

C) Producción de 2-[(1R,3S,4S)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A una solución de (1R,3S,4S)-3-[6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (690 mg) en metanol (10 mL), se añadió solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo (2,0 mL) con agitación a temperatura ambiente. El sistema de reacción se agitó con calentamiento a 50 °C durante 30 min y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se neutralizó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado. El material insoluble se removió mediante filtración. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/hexano y metanol/acetato de etilo) y el sólido incoloro obtenido se cristalizó a partir de metanol/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (220 mg) como un sólido incoloro. La pureza óptica fue de 86 %ee. El análisis se realizó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (columna: CHIRALPAK OD-H (4,6 mm i.d.×250 mm L, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), fase móvil: metanol, velocidad de flujo: 0,5 mL/min, temperatura de columna: 30 °C, detección 254 nm).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 1,17(1H,s), 1,27-1,38 (1H,m), 1,45-1,73(4H,m), 2,45(3H,s), 2,66-2,72(1H,m), 3,57(1H,s), 3,73(1H,s), 7,35(1H,s), 8,01(1H,brs).

MS(ESI+):[M+H]⁺328.

MS(ESI+), se encontró: 328.

Ejemplo 92

Producción de diclorhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S,4S)-4-metilpirrolidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de (2S,4S)-2-[(5-bromo-2-carbamoyltiofen-3-il)carbamoyl]-4-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de (4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-metil-L-prolina (491 mg) y trietilamina (0,353 mL) en tetrahidrofurano (5 mL), se añadió clorocarbonato de 2-metilpropilo (0,292 mL) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Posteriormente, al sistema de reacción se añadió 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (225 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, y la mezcla se agitó a 60 °C durante 24 h. Se añadió acetato de etilo (20 mL) e hidrogenocarbonato de sodio acuoso (10 mL) a la mezcla de reacción, y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se cristalizó a partir de etanol (5 mL). El sólido incoloro obtenido se fraccionó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (columna: CHIRALPAK AD (50 mm i.d.×500 mm L, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), fase móvil: hexano/etanol (850/150), velocidad de flujo: 80 mL/min, temperatura de columna: 30 °C) para proporcionar el compuesto del título (302 mg) como un sólido incoloro.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 0,94-1,03(3H,m), 1,22(9H,s,mayor), 1,39(9H,s,menor), 1,41-1,56(1H,m), 2,13-2,33(1H,m), 2,35-2,48(1H,m), 2,82-3,00(1H,m), 3,70(1H,dd,J=10,1,7,5Hz), 4,13(1H,t,J=8,1Hz), 7,71(2H,brs), 8,03(1H,s,menor), 8,05(1H,s,mayor), 11,65(1H,s).

* Se observó como una mezcla 3:2 de rotámeros.

- 5 B) Producción de (2S,4S)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-4-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

De la misma manera que en el Ejemplo 40, etapa B, el compuesto del título (240 mg) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de (2S,4S)-2-[(5-bromo-2-carbamoiitiofen-3-il)carbamoiil]-4-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg) producido anteriormente, solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (1,73 mL) y etanol (5 mL).

- 10 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 0,98-1,05(3H,m), 1,08(9H,s,mayor), 1,35(9H,s,menor), 1,45-1,66(1H,m), 2,18-2,33(1H,m), 2,34-2,46(1H,m), 2,97-3,13(1H,m), 3,57-3,71(1H,m), 4,49-4,60(1H,m), 7,61(1H,s,menor), 7,64(1H,s,mayor), 12,73(1H,brs).

* Se observó como una mezcla 2:1 de rotámeros.

C) Producción de diclorhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S,4S)-4-metilpirrolidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

- 15 De la misma manera que en el Ejemplo 83, etapa C, el compuesto del título (137 mg) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de (2S,4S)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-4-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (238 mg) producido anteriormente, 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (354 mg), carbonato de cesio (374 mg), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (93,9 mg), 1,2-dimetoxietano (5 mL), agua (0,5 mL), solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo (1 mL) y metanol (4 mL).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,07(3H,d,J=6,6Hz),1,59-1,75(1H,m), 2,34-2,50(1H,m), 2,46(3H,s), 2,60-2,76(1H,m), 2,82-2,99(1H,m), 3,40-3,53(1H,m), 4,59-4,76(1H,m), 7,37(1H,s), 8,10(1H,s), 9,04(1H,brs), 10,02(1H,brs), 12,85(1H,brs).

Ejemplo 93

Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2 piridin-2-iltieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

- 25 A) Producción de 6-bromo-2-piridin-2-iltieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A una mezcla de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (221 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, trietilamina (0,42 mL) y tetrahidrofurano (15 mL), se añadió clorhidrato de piridin-2-carbonilcloruro (214 mg) con agitación a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y a 50 °C durante la noche. Se añadió trietilamina (0,42 mL) y clorhidrato de piridin-2-carbonilcloruro (214 mg) a la mezcla de reacción. 2 h después, se añadió hidrogenocarbonato de sodio acuoso a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica separada se lavó con agua y salmuera (5 mL), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió etanol (10 mL) y solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (3,0 mL) al residuo, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 6 M bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera (10 mL) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto (300 mg) del compuesto del título como un sólido anaranjado pálido.

MS(ESI+):[M+H]⁺309.

MS(ESI+), se encontró: 308,310.

- 40 B) Producción de 6-bromo-2-piridin-2-il-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 88, etapa D, se obtuvo un producto bruto (302 mg) del compuesto del título como un aceite amarillo a partir de 6-bromo-2-piridin-2-iltieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (223 mg) producida anteriormente, tetrahidrofurano (10 mL), hidruro de sodio (60 % en aceite, 70 mg) y [2-(clorometoxi)etil](trimetil)silano (0,31 mL).

- 45 MS(ESI+):[M+H]⁺439.

MS(ESI+), se encontró: 438,410.

C) Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2 piridin-2-iltieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

- 50 De la misma manera que en el Ejemplo 83, etapa C, se obtuvo 3-metil-4-(4-oxo-2-piridin-2-il-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite anaranjado pálido a partir de 6-bromo-2-piridin-2-il-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (302 mg)

- 5 producida anteriormente, 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (425 mg), carbonato de cesio (1,35 g), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (25,2 mg), 1,2-dimetoxietano (6 mL) y agua (2 mL). A 3-metil-4-(4-oxo-2-piridin-2-il-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo producido anteriormente, se añadió solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio/tetrahidrofurano (3,0 mL), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo/tetrahidrofurano (3:1). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió ácido trifluoroacético (3 mL) al residuo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato de sodio acuoso al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo/tetrahidrofurano (3:1). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (metanol/acetato de etilo) y la fracción objetivo se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (18,6 mg) como un sólido amarillo pálido.
- 15 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 2,41-2,47(3H,m), 7,54(1H,s), 7,66(1H,ddd,J=7,6,4,7,1,1Hz), 7,95(0,67H,brs), 8,08(1H,td,J=7,7,1,5Hz), 8,29-8,35(0,33H,m), 8,40(1H,d,J=7,9Hz), 8,77(1H,d,J=4,2Hz), 11,94(1H,brs), 13,05(1H,brs).

Ejemplo 94

Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-fenil-1-pirrolidin-1-iletil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de cloruro de 2-cloro-3-fenilpropanoilo

- 20 A una mezcla de ácido 2-hidroxi-3-fenilpropanoico (1,0 g) y tolueno (10 mL), se añadió cloruro de tionilo (1,3 mL) en partes pequeñas. El sistema de reacción se agitó con calentamiento a 40 °C durante 2 h y se añadió N,N-dimetilformamida (0,093 mL). El sistema de reacción se agitó con calentamiento a 40 °C durante 20 h, se concentró a presión reducida y se añadió tolueno (20 mL). La mezcla se concentró a presión reducida y se añadió tolueno (20 mL). La mezcla se concentró nuevamente a presión reducida para proporcionar un producto bruto (1,2 g) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.
- 25 ¹H-NMR(CDCl₃) δ 3,19-3,31(1H,m), 3,39-3,57(1H,m), 4,65-4,80(1H,m), 7,04-7,46(5H,m).

B) Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-fenil-1-pirrolidin-1-iletil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

- 30 A una mezcla de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (221 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, trietilamina (0,21 mL) y tetrahidrofurano (5,0 mL), se añadió cloruro de 2-cloro-3-fenilpropanoilo (305 mg) con agitación a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y se añadió pirrolidina (0,42 mL). La mezcla de reacción se agitó con calentamiento a 70 °C durante 2 h, se añadió yoduro de sodio (2,0 mg) y la mezcla de reacción se agitó con calentamiento a 70 °C durante 18 h. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/hexano) para proporcionar un sólido amarillo pálido (285 mg). Se colocó el sólido amarillo pálido obtenido (285 mg) y 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (435 mg), carbonato de sodio (126 mg), 1,2-dimetoxietano (4,0 mL) y agua (2,0 mL) en un matraz, y la atmósfera en el matraz se purgó con argón. Se añadió un complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (57 mg), y la atmósfera en el matraz se purgó nuevamente con argón. El sistema de reacción se agitó a 100 °C durante 30 min, se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el extracto se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/hexano y metanol/acetato de etilo) para proporcionar dos tipos de sólidos de color amarillo pálido. El sólido eluido anteriormente se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar un producto bruto (5,0 mg) de 3-metil-4-{4-oxo-2-[(E)-2-feniletienil]-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-6-il}-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo. El sólido eluido posteriormente se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/hexano y metanol/acetato de etilo) y el sólido amarillo pálido obtenido se cristalizó a partir de metanol/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (18 mg) como un sólido incoloro.
- 40 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,54-1,72(4H,m), 2,24-2,49(7H,m), 2,85-3,03(1H,m), 3,33-3,40(1H,m), 3,91-4,00(1H,m), 7,14-7,30(5H,m), 7,32(1H,s), 7,77-8,38(1H,m), 12,21(1H,brs), 12,96(1H,brs).
- 45
- 50

Ejemplo 95

Producción de monoclóhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(E)-2-feniletienil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

- 55 A una solución de un producto bruto (5,0 mg) de 3-metil-4-{4-oxo-2-[(E)-2-feniletienil]-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-6-il}-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo producido en el Ejemplo 94, etapa B, en metanol (1,0 mL), se añadió solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo (0,50 mL). El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de metanol/acetato de etilo

para proporcionar el compuesto del título (1,7 mg) como un sólido amarillo.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 2,47(3H,s), 7,04(1H,d,J=16,1Hz), 7,41(1H,s), 7,42-7,51(3H,m), 7,63-7,70(2H,m), 7,93(1H,d,J=16,1Hz), 8,06(1H,s).

Ejemplo 96

5 Producción de 2-(1H-imidazol-1-ilmetil)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de 6-bromo-2-(1H-imidazol-1-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa B, el compuesto del título (88 mg) se obtuvo como un sólido amarillo a partir de 6-bromo-2-(clorometil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (180 mg) producida en el Ejemplo 2, etapa A, 1H-imidazol (131 mg), carbonato de potasio (178 mg), yoduro de sodio (9,7 mg) y N,N-dimetilformamida (3,0 mL).

10 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 5,19(2H,s), 6,91(1H,brs), 7,21(1H,brs), 7,59(1H,s), 7,71(1H,brs), 12,92(1H,brs).

B) Producción de 2-(1H-imidazol-1-ilmetil)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, se obtuvo el compuesto del título (1,8 mg) como un sólido incoloro a partir de 6-bromo-2-(1H-imidazol-1-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (88 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (174 mg), carbonato de sodio (51 mg), 1,2-dimetoxietano (2,0 mL), agua (1,0 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (23 mg).

15 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 2,37-2,47(3H,m), 5,19(2H,s), 6,92(1H,s), 7,23(1H,s), 7,36(1H,s), 7,73(1H,s), 7,88(0,6H,brs), 8,25(0,4H,brs), 12,68(1H,brs), 12,88-13,04(1H,m).

Ejemplo 97

Producción de 2-[(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

20 A) Producción de 6-bromo-2-[(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa B, se obtuvo el compuesto del título (109 mg) como un sólido amarillo pálido a partir de 6-bromo-2-(clorometil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (180 mg) producida en el Ejemplo 2, etapa A, monoclóhidrato de 2,2-dimetilpirrolidina (261 mg), carbonato de potasio (445 mg), yoduro de sodio (9,7 mg) y N,N-dimetilformamida (3,0 mL).

25 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,02(6H,s), 1,56-1,76(4H,m), 2,65-2,72(2H,m), 3,52(2H,s), 7,60(1H,s), 11,91(1H,brs).

B) Producción de 2-[(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, se obtuvo el compuesto del título (22 mg) como cristales marrones a partir de 6-bromo-2-[(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (109 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (196 mg), carbonato de sodio (57 mg), 1,2-dimetoxietano (3,0 mL), agua (1,5 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (26 mg).

30 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,03(6H,s), 1,65(4H,s), 2,45(3H,s), 2,71(2H,brs), 3,53(2H,s), 7,37(1H,s), 8,02(1H,brs), 11,52-13,00(2H,m).

Ejemplo 98

35 Producción de diclorhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-propilpirrolidin-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de 2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-2-propilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

De la misma manera que en el Ejemplo 82, etapa A, el compuesto del título (33 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de 1-(terc-butoxicarbonil)-2-propilprolina (503 mg), trietilamina (0,454 mL), tetrahidrofurano (10 mL), clorocarbonato de 2-metilpropilo (0,211 mL), 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (360 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (4 mL) y etanol (10 mL).

40 MS(ESI⁺):[M+H]⁺442.

MS(ESI⁺), se encontró: 442.

B) Producción de diclorhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-propilpirrolidin-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 11, etapa B, el compuesto del título (13 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-2-propilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (33 mg),

45

3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (46 mg), carbonato de cesio (146 mg), 1,2-dimetoxietano (3 mL), agua (0,2 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (3 mg).

5 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 0,77-0,89(3H,m), 0,90-1,02(1H,m), 1,23-1,38(1H,m), 1,74-1,89(1H,m), 1,93-2,43(5H,m), 2,46(3H,s), 3,25-3,44(2H,m), 7,34(1H,s), 8,09(1H,brs), 9,32(1H,brs), 9,55(1H,brs), 12,83(1H,brs).

Ejemplo 99

Producción de diclorhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(8aR)-octahidropirrol[1,2-a]pirazin-3-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de N-bencil-5-oxo-D-prolinamida

10 Se mezcló 5-oxo-D-prolina (5,0 g), bencilamina (4,65 mL), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (8,5 g) y 1-hidroxibenzotriazol (6,3 g) en acetonitrilo (100 mL) bajo enfriamiento con hielo, y se dejó que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1 M (50 mL), solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (50 mL) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con dietil éter y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (4,02 g) como un polvo blanco.

15 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 1,82-1,96(1H,m), 2,02-2,36(3H,m), 3,99-4,09(1H,m), 4,29(2H,d,J=5,9Hz), 7,18-7,38(5H,m), 7,85(1H,s), 8,50(1H,t,J=5,9Hz).

B) Producción de 1-fenil-N-[(2R)-pirrolidin-2-ilmetil]metanamina

20 A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (5,40 g) en tetrahidrofurano (150 mL), se añadió por goteo una suspensión (350 mL) de N-bencil-5-oxo-D-prolinamida (11,0 g) en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó con calentamiento a 60 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, se añadió agua (10,8 mL), solución 1 M de hidróxido de sodio acuoso (5,4 mL) y agua (5,4 mL), y el material insoluble resultante se removió mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (8,95 g) como un aceite amarillo pálido. Este compuesto se usó para la reacción siguiente sin purificación adicional.

25 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 1,18-1,33(1H,m), 1,48-1,81(3H,m), 2,09(2H,m), 2,30-2,44(2H,m), 2,63-2,80(2H,m), 3,00-3,12(1H,m), 3,68(2H,s), 7,13-7,37(5H,m).

C) Producción de (3S,8aR)-2-benciloctahidropirrol[1,2-a]pirazin-3-carboxilato de metilo

30 A una suspensión de 1-fenil-N-[(2R)-pirrolidin-2-ilmetil]metanamina (13,6 g) en tolueno (120 mL), se añadió trietilamina (22,9 mL) y 2,3-dibromopropanoato de metilo (13,4 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó con calentamiento a 90 °C durante 5 h. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se diluyó con dietil éter (200 mL) y salmuera (200 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el material insoluble se removió mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=10/80→50/50) para proporcionar el compuesto del título (6,86 g) como un aceite amarillo pálido.

35 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 1,14-1,28(1H,m), 1,53-1,77(3H,m), 1,83-2,00(2H,m), 2,31(1H,dd,J=10,7,3,9Hz), 2,61-2,95(3H,m), 3,29(1H,dd,J=10,7,2,0Hz), 3,53(1H,dd,J=3,7,1,8Hz), 3,62(3H,s), 3,89(2H,s), 7,17-7,37(5H,m).

D) Producción de (3S,8aR)-hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2,3(1H)-dicarboxilato 2-terc-butílico de 3-metilo

40 A una solución de (3S,8aR)-2-benciloctahidropirrol[1,2-a]pirazin-3-carboxilato de metilo (6,80 g) en cloruro de hidrógeno al 5-10 %-metanol, se añadió paladio al 10 %-carbono (680 mg, 50 % de humedad), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 h en una atmósfera de hidrógeno (1 atm). El material insoluble se removió mediante filtración a través de una almohadilla de celite, y el filtrado se concentró para proporcionar un aceite amarillo pálido. El diclorhidrato de (3S,8aR)-octahidropirrol[1,2-a]pirazin-3-carboxilato de metilo obtenido se disolvió en solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (25 mL) y tetrahidrofurano (50 mL), se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (5,68 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 mL) y se lavó con agua (100 mL) y salmuera (100 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=10/90→20/80) para proporcionar el compuesto del título (6,50 g) como un aceite incoloro.

50 $^1\text{H-NMR(CDCl}_3\text{)}$ δ 1,18-1,39(1H,m), 1,42-1,51(9H,m), 1,61-1,94 (4H,m), 1,97-2,12(1H,m), 1,99-2,11(1H,m), 2,22-2,33(1H,m), 2,69-2,91(1H,m), 2,99-3,09(1H,m), 3,48-3,58(1H,m), 3,72-3,78(2H,m), 3,93-4,13(1H,m), 4,56-4,82(1H,m).

E) Producción de (8aR)-3-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla de ácido (8aR)-2-(terc-butoxicarbonil)octahidropirrol[1,2-a]pirazin-3-carboxílico (270 mg), trietilamina (0,18 mL) y tetrahidrofurano (10 mL), se añadió clorocarbonato de 2-metilpropilo (0,13 mL) con agitación a temperatura ambiente. Después de 2 h, se añadió 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (221 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (10 mL), se añadió solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (2 mL), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se vertió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con mezcla de acetato de etilo/tetrahidrofurano, y el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (metanol/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (65 mg) como un sólido amarillo.

MS(ESI+):[M+H]⁺455.

MS(ESI+), se encontró: 455.

15 F) Producción de diclorhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(8aR)-octahidropirrol[1,2-a]pirazin-3-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 11, etapa B, el compuesto del título (36 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de (8aR)-3-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (65 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (88 mg), carbonato de cesio (279 mg), 1,2-dimetoxietano (10 mL), agua (1 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (5 mg).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,55-4,06(14H,m), 4,57-4,85(1H,m), 7,40(1H,s), 8,11(1H,s), 12,01(1H,brs).

Ejemplo 100

25 Producción de (2S)-2-[6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una suspensión de diclorhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S)-piperidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (1,05 g) producida en el Ejemplo 83, etapa C, en tetrahidrofurano (35 mL), se añadió trietilamina (1,87 mL) y dicarbonato de di-terc-butilo (0,932 mL), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1,5 h. A la mezcla, se añadió acetato de etilo (50 mL) y solución de cloruro de amonio acuoso (30 mL), y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y la fracción objetivo se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (560 mg) como un sólido incoloro.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,15-1,60(12H,m), 1,60-1,89(2H,m), 1,99-2,16(1H,m), 2,37-2,48(3H,m), 3,41-3,59(1H,m), 3,80-3,91(1H,m), 5,01(1H,brs), 7,37(1H,s), 7,84-8,37(1H,m), 12,36(1H,brs), 12,97(1H,brs).

Ejemplo 101

Producción de 2-[(2R)-azepan-2-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Resolución óptica de 2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)azepan-1-carboxilato de terc-butilo

Se fraccionó 2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)azepan-1-carboxilato de terc-butilo (772 mg) producido en el Ejemplo 79, etapa A, mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (columna: CHIRALPAK AD (50 mm i.d.×500 mm L, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), fase móvil: hexano/etanol (500/500), velocidad de flujo: 60 mL/min, temperatura de columna: 30 °C). Se obtuvo (2R)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)azepan-1-carboxilato de terc-butilo (325 mg, >99,9 %ee, tiempo de retención: 11,2 min) y (2S)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)azepan-1-carboxilato de terc-butilo (326 mg, >99,9 %ee, tiempo de retención: 13,7 min) en las condiciones de cromatografía líquida de alto rendimiento mencionadas anteriormente. El análisis se realizó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (columna: CHIRALPAK AD-H (4,6 mm i.d.×250 mm L, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), fase móvil: hexano/etanol (500/500), velocidad de flujo: 0,5 mL/min, temperatura de columna: 30 °C, detección 220 nm). La configuración estérica absoluta después de la resolución óptica se determinó mediante un análisis estructural de cristales con rayos X de la fracción con un tiempo de retención de 13,7 min.

B) Producción de 2-[(2R)-azepan-2-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 76, etapa B, el compuesto del título (68,8 mg) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de (2R)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)azepan-1-carboxilato de terc-butilo (325 mg) producido anteriormente, 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-

butilo (468 mg), carbonato de cesio (495 mg), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (31,0 mg), 1,2-dimetoxietano (8 mL), agua (0,8 mL), solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo (1 mL) y metanol (5 mL).

5 $^1\text{H-NMR(DMSO-}d_6)$ δ 1,42-1,89(7H,m), 2,07-2,21(1H,m), 2,45(3H,s), 2,74-2,96(2H,m), 3,82(1H,dd,J=9,5,4,4Hz), 7,34(1H,s), 8,01(1H,brs).

Ejemplo 102

Producción de 2-[(2S)-azepan-2-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

10 De la misma manera que en el Ejemplo 76, etapa B, el compuesto del título (92,7 mg) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de (2S)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)azepan-1-carboxilato de terc-butilo (310 mg) producido en el Ejemplo 101, etapa A, 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (446 mg), carbonato de cesio (472 mg), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (29,6 mg), 1,2-dimetoxietano (8 mL), agua (0,8 mL), solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo (1 mL) y metanol (5 mL).

15 $^1\text{H-NMR(DMSO-}d_6)$ δ 1,40-1,89(7H,m), 2,05-2,21(1H,m), 2,45(3H,s), 2,74-2,97(2H,m), 3,76-3,86(1H,m), 7,34(1H,s), 8,01(1H,brs).

Ejemplo 103

Producción de diclorhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S)-2-metilpirrolidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de (2S)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

20 De la misma manera que en el Ejemplo 82, etapa A, un producto bruto (244 mg) del compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de 1-(terc-butoxicarbonil)-2-metil-L-prolina (1,2 g), trietilamina (1,21 mL), tetrahidrofurano (20 mL), clorocarbonato de 2-metilpropilo (0,566 mL), 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (964 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (10,9 mL) y etanol (20 mL).

MS(ESI+):[M+H]⁺414.

25 MS(ESI+), se encontró: 414.

Pureza óptica (19,5 min, >99,9 %ee): El análisis se realizó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (columna: CHIRALPAK AD (4,6 mm i.d.×250 mm L, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), fase móvil: hexano/etanol (900/100), velocidad de flujo: 1,0 mL/min, temperatura de columna: 30 °C, detección 220 nm).

B) Producción de diclorhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S)-2-metilpirrolidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

30 De la misma manera que en el Ejemplo 11, etapa B, el compuesto del título (54 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de (2S)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (239 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (356 mg), carbonato de cesio (1,13 g), 1,2-dimetoxietano (6 mL), agua (1,5 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (21 mg).

35 $^1\text{H-NMR(DMSO-}d_6)$ δ 1,74(3H,s), 1,83-2,40(4H,m), 2,46(3H,brs), 3,27-3,44(2H,m), 7,37(1H,s), 8,10(1H,brs), 9,18(1H,brs), 9,62(1H,brs), 12,81(1H,brs).

Ejemplo 104

Producción de 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil)-6-bromotieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

40 De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa B, se obtuvo el compuesto del título (90 mg) como un sólido amarillo pálido a partir de 6-bromo-2-(clorometil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (180 mg) producida en el Ejemplo 2, etapa A, monoclóhidrato de 3-azabicyclo[3.1.0]hexano (231 mg), carbonato de potasio (445 mg), yoduro de sodio (9,7 mg) y N,N-dimetilformamida (3,0 mL).

45 $^1\text{H-NMR(DMSO-}d_6)$ δ 0,24-0,38(1H,m), 0,66-0,75(1H,m), 1,31-1,41(2H,m), 2,43-2,48(2H,m), 2,90(2H,d,J=8,5Hz), 3,55(2H,s), 7,60(1H,s), 12,27(1H,brs).

B) Producción de 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, se obtuvo el compuesto del título (16 mg) como cristales marrones a partir de 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil)-6-bromotieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (90 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-

tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (170 mg), carbonato de sodio (50 mg), 1,2-dimetoxietano (2,0 mL), agua (1,0 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (23 mg).

5 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 0,26-0,41(1H,m), 0,65-0,78(1H,m), 1,31-1,46(2H,m), 2,38-2,49(5H,m), 2,92(2H,d,J=8,5Hz),3,56(2H,s), 7,37(1H,s), 7,80-8,42(1H,m), 12,01(1H,brs), 12,99(1H,brs).

Ejemplo 105

Producción de 2-[(4-metoxibencil)(1-metiletil)amino]metil}-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

10 De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa B, se obtuvo 6-bromo-2-[(4-metoxibencil)(1-metiletil)amino]metil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (120 mg) como un sólido amarillo a partir de 6-bromo-2-(clorometil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (180 mg) producida en el Ejemplo 2, etapa A, monoclóhidrato de N-(4-metoxibencil)propan-2-amina (416 mg), carbonato de potasio (445 mg), yoduro de sodio (9,7 mg) y N,N-dimetilformamida (3,0 mL). De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, el compuesto del título (86 mg) se obtuvo como un sólido amarillo a partir de la 6-bromo-2-[(4-metoxibencil)(1-metiletil)amino]metil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona obtenida (120 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (175 mg), carbonato de sodio (51 mg), 1,2-dimetoxietano (3,0 mL), agua (1,5 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (23 mg).

15 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 1,05(6H,d,J=6,6Hz),2,44(3H,brs), 2,91-3,03(1H,m), 3,55-3,64(4H,m), 3,66(3H,s), 6,79(2H,d,J=8,6Hz),7,27(2H,d,J=8,6Hz),7,32(1H,s), 7,73-8,42(1H,m), 11,42(1H,brs), 12,96(1H,brs).

Ejemplo 106

20 Producción de (3S)-3-[6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-2-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de terc-butilo

A) Producción de (3S)-3-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-2-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de terc-butilo

25 A una solución de ácido (3S)-2-(terc-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2.2.2]octano-3-carboxílico (0,511 g) y trietilamina (0,348 mL) en tetrahidrofurano (5 mL), se añadió cloroformiato de isobutilo (0,26 mL) mientras se agitaba bajo enfriamiento con hielo. Después de 30 min de agitación a temperatura ambiente, se añadió una solución de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (0,221 g) producida en el Ejemplo 1, etapa D, en tetrahidrofurano (1 mL). El sistema de reacción se agitó con calentamiento a 60 °C durante 4 días. Se vertió agua en el sistema de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (3,0 mL) y 1,2-dimetoxietano (6,0 mL) al residuo, y la mezcla se agitó con calentamiento en un reactor de microondas a 150 °C durante 1 h. El material insoluble se removió mediante filtración y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (193 mg) como un sólido incoloro. La pureza óptica fue de 70 %ee. El análisis se realizó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (columna: CHIRALPAK AD-H (4,6 mm i.d.×250 mm L, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), fase móvil: hexano/etanol (800/200), velocidad de flujo: 1,0 mL/min, temperatura de columna: 30 °C, detección 220 nm).

30 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 1,07-1,83(16H,m), 2,03-2,23(2H,m), 3,95-4,08(1H,m), 4,51-4,56(1H,m), 7,63(1H,s), 12,50-12,77(1H,m).

B) Producción de (3S)-3-[6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-2-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de terc-butilo

45 Se colocó (3S)-3-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-2-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de terc-butilo (190 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (266 mg), carbonato de sodio (78 mg), 1,2-dimetoxietano (3,0 mL) y agua (1,5 mL) en un matraz, y la atmósfera en el matraz se purgó con argón. Se añadió un complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (35 mg), y la atmósfera en el matraz se purgó nuevamente con argón. El sistema de reacción se agitó a 100 °C durante 3 h y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el extracto se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y el sólido amarillo pálido obtenido se cristalizó a partir de metanol/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (146 mg) como un sólido amarillo pálido.

50 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 1,08-1,85(16H,m), 2,06-2,22(2H,m), 2,39-2,48(3H,m), 3,97-4,09(1H,m), 4,52-4,56(1H,m), 7,39(0,4H,s), 7,42(0,6H,s), 7,92(0,6H,brs), 8,27(0,4H,brs), 12,24-12,46(1H,m), 12,96(1H,brs).

Ejemplo 107

Producción de monoclóhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S*,5R*)-5-fenilpiperidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

- 5 De la misma manera que en el Ejemplo 86, se obtuvo (2S*,5R*)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-5-fenilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amorfo amarillo pálido a partir de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (323 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-5-fenilpiperidin-2-carboxílico (511 mg, adquirido a través de ChemImpex, relación de diastereómeros desconocida), clorocarbonato de 2-metilpropilo (0,418 mL), trietilamina (0,506 mL), tetrahidrofurano (8 mL), solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (2 mL) y etanol (5 mL). De la misma manera que en el Ejemplo 76, etapa B, el compuesto del título
- 10 (119 mg) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de (2S*,5R*)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-5-fenilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo producido anteriormente, 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (321 mg), carbonato de cesio (339 mg), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (21,2 mg), 1,2-dimetoxietano (5 mL), agua (0,5 mL), solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo (1 mL) y metanol (5 mL).
- 15 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,66-1,89(2H,m), 2,15-2,32(1H,m), 2,47(3H,s), 2,99-3,13(1H,m), 3,34-3,44(2H,m), 3,85-4,01(1H,m), 4,72(1H,brs), 7,23-7,31(3H,m), 7,31-7,40(2H,m), 7,49(1H,s), 8,11(1H,brs), 9,29-9,43(1H,m), 9,78-9,93(1H,m), 12,67(1H,brs).

Ejemplo 108

- 20 Producción de diclorhidrato de 2-[(3S)-2-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A una solución de (3S)-3-[6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-2-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de terc-butilo (143 mg) producido en el Ejemplo 106, etapa B, en metanol (3,0 mL), se añadió solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo (1,0 mL) con agitación a temperatura ambiente. El sistema de reacción se agitó con calentamiento a 50 °C durante 1 h, y el precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (128 mg) como un sólido incoloro.

25

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,31-2,16(8H,m), 2,31-2,38(1H,m), 2,47(3H,s), 3,51-3,64(1H,m), 4,39-4,58(1H,m), 7,38(1H,s), 8,12(1H,s), 8,19-8,40(1H,m), 10,08-10,32(1H,m), 12,87(1H,brs).

Ejemplo 109

Producción de diclorhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2R)-2-metilpirrolidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

- 30 A) Producción de 2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

De la misma manera que en el Ejemplo 82, etapa A, el compuesto del título (199 mg) se obtuvo como un aceite marrón pálido a partir de 1-(terc-butoxicarbonil)-2-metil-L-prolina (1,5 g), trietilamina (3,0 mL), tetrahidrofurano (20 mL), clorocarbonato de 2-metilpropilo (0,707 mL), 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (1,21 g) producida en el Ejemplo 1, etapa D, solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (13,6 mL) y etanol (20 mL).

35 MS(ESI+):[M+H]⁺414.

MS(ESI+), se encontró: 414.

B) Resolución óptica de 2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 40 Se fraccionó 2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (180 mg) mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (columna: CHIRALPAK AD (50 mm i.d.×500 mm L, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), fase móvil: hexano/etanol (900/100), velocidad de flujo: 80 mL/min, temperatura de columna: 30 °C). En las condiciones de cromatografía líquida de alto rendimiento mencionadas anteriormente, la solución de fracción que contenía una forma ópticamente activa con un tiempo de retención más corto se concentró para proporcionar (2R)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (88 mg, 9,25 min, >99,9 %ee). Además, la solución de fracción que contenía una forma ópticamente activa con un tiempo de retención más largo se concentró para proporcionar (2S)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (85 mg, 19,3 min, >99,9 %ee). El análisis se realizó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (columna: CHIRALPAK AD (4,6 mm i.d.×250 mm L, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), fase móvil: hexano/etanol (900/100), velocidad de flujo: 1,0 mL/min, temperatura de columna: 30 °C, detección 220 nm). Se determinó la configuración absoluta mediante comparación con el (2S)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo producido en el Ejemplo 103, etapa A.
- 50

C) Producción de diclorhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2R)-2-metilpirrolidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 11, etapa B, el compuesto del título (56 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de (2R)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (88 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (131 mg), carbonato de cesio (415 mg), 1,2-dimetoxietano (2 mL), agua (0,5 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (7,8 mg).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 1,75(3H,s), 1,81-2,40(4H,m), 2,46(3H,s), 3,30-3,43(2H,m), 7,37(1H,s), 8,10(1H,brs), 9,23(1H,brs), 9,77(1H,brs), 12,81(1H,brs).

Ejemplo 110

Producción de diclorhidrato de 2-[(1S*,2S*,5R*)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de (1S*,2S*,5R*)-2-[(5-bromo-2-carbamoyltiofen-3-il)carbamoyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo

De la misma manera que en el Ejemplo 78, etapa A, el compuesto del título (400 mg) se obtuvo como un sólido amorfo amarillo pálido a partir de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (338 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, ácido (1S*,2S*,5R*)-3-(terc-butoxicarbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (695 mg), clorocarbonato de 2-metilpropilo (0,398 mL), trietilamina (0,424 mL) y tetrahidrofurano (5 mL).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 0,46-0,60(1H,m), 0,60-0,72(1H,m), 1,11-1,48(9H,m), 1,63-1,73(1H,m), 1,86-1,97(1H,m), 3,40-3,47(1H,m), 3,48-3,57(1H,m), 4,27(1H,d,J=4,9Hz), 7,69(2H,brs), 8,05(1H,s), 11,51(1H,brs).

B) Producción de diclorhidrato de 2-[(1S*,2S*,5R*)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A una solución de (1S*,2S*,5R*)-2-[(5-bromo-2-carbamoyltiofen-3-il)carbamoyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (400 mg) producido anteriormente en etanol (4 mL), se añadió solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (4,62 mL), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 54 h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 6 M (1,5 mL) bajo enfriamiento con hielo y se añadió acetato de etilo (30 mL). La capa orgánica separada se lavó con salmuera (5 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (1S,2S,5R)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo pálido. De la misma manera que en el Ejemplo 83, etapa C, el compuesto del título (130 mg) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de (1S*,2S*,5R*)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo producido anteriormente, 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (572 mg), carbonato de cesio (605 mg), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (38,0 mg), 1,2-dimetoxietano (7 mL), agua (0,7 mL), solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo (1 mL) y metanol (4 mL).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 0,56-0,73(2H,m), 1,82-1,93(1H,m), 2,25-2,36(1H,m), 2,46(3H,s), 3,38-3,54 (2H,m), 4,91(1H,brs), 7,33(1H,s), 8,11(1H,s), 8,73(1H,brs), 10,50(1H,brs), 13,06(1H,brs).

Ejemplo 111

Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(4R)-1,3-tiazolidin-4-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de (4R)-4-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1,3-tiazolidin-3-carboxilato de terc-butilo

De la misma manera que en el Ejemplo 71, etapa A, el compuesto del título (774 mg) se obtuvo como un sólido marrón pálido a partir de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (500 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, ácido (4R)-3-(terc-butoxicarbonil)-1,3-tiazolidin-4-carboxílico (1,16 g), clorocarbonato de 2-metilpropilo (0,647 mL), trietilamina (0,694 mL), tetrahidrofurano (10 mL), solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (5,65 mL) y etanol (10 mL).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 1,17(9H,brs,mayor), 1,41(9H,brs,menor), 3,18(1H,brs), 3,51(1H,brs), 4,60(2H,q,J=8,7Hz), 4,90(1H,brs,mayor), 5,05(1H,brs,menor), 7,61(1H,brs), 12,77 (1H,brs).

*Se observó como una mezcla 3:2 de rotámeros.

B) 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(4R)-1,3-tiazolidin-4-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4 (3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 76, etapa B, el compuesto del título (94 mg) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de (4R)-4-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1,3-tiazolidin-3-carboxilato de terc-butilo (250 mg) producido anteriormente, 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (369 mg), carbonato de cesio (389 mg), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (24,4 mg), 1,2-dimetoxietano (5 mL), agua (0,5 mL), solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo (1 mL) y metanol (3 mL).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2,47(3H,brs), 3,03(1H,dd,J=10,0,7,0Hz),3,21(1H,dd,J=10,0,6,6Hz),3,58(1H,brs), 4,11(1H,d,J=8,7Hz),4,19-4,33(2H,m), 7,37(1H,s), 7,90(1H,brs,mayor),8,26(1H,brs,menor),12,28(1H,brs), 13,01(1H,brs).

*Se observó como una mezcla 3:2 de tautómeros.

5 Ejemplo 112

Producción de diclorhidrato de 2-[(1S,2R,5R)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de (1R*,2S*,5S*)-2-[6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo

10 De la misma manera que en el Ejemplo 83, etapa C, se obtuvo (1R*,2S*,5S*)-2-[6-[1-(terc-butoxicarbonil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo como un sólido amorfo amarillo pálido a partir de (1R*,2S*,5S*)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (293 mg) producido en el Ejemplo 87, etapa A, 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (437 mg), carbonato de cesio (463 mg), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (29,0 mg), 1,2-dimetoxietano (7 mL) y agua (0,7 mL). A una solución de (1R*,2S*,5S*)-2-[6-[1-(terc-butoxicarbonil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo producido anteriormente en tetrahidrofurano (5 mL), se añadió solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (1 mL), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. Se añadió acetato de etilo (20 mL) y ácido clorhídrico 1 M (2 mL) a la mezcla de reacción, y la capa orgánica separada se lavó con salmuera (5 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (156 mg) como un sólido incoloro.

25 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0,50-0,63(1H,m), 0,79-0,96(1H,m), 1,07(9H,s,mayor),1,36(9H,s,menor),1,63-1,76(1H,m), 1,89-2,02(1H,m), 2,45(3H,s), 3,47-3,63(2H,m), 4,77(1H,d,J=5,1Hz),7,38(1H,brs,menor),7,42(1H,s,mayor),7,77-8,43(1H,m), 12,36(1H,brs), 12,96(1H,brs).

*Se observó como una mezcla 5:2 de rotámeros.

B) Resolución óptica de (1R*,2S*,5S*)-2-[6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo

30 Se fraccionó (1R*,2S*,5S*)-2-[6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (205 mg) mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (columna: CHIRALPAK AD (50 mm i.d.×500 mm L, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), fase móvil: hexano/etanol (900/100), velocidad de flujo: 80 mL/min, temperatura de columna: 30 °C). Se obtuvo (1S,2R,5R)-2-[6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (80 mg, >99,9 %ee, tiempo de retención: 20,2 min) y (1R,2S,5S)-2-[6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (77 mg, 99,8 %ee, tiempo de retención: 30,2 min) en las condiciones de cromatografía líquida de alto rendimiento mencionadas anteriormente. El análisis se realizó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (columna: CHIRALPAK AD-3 (4,6 mm i.d.×250 mm L, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), fase móvil: hexano/etanol (850/150), velocidad de flujo: 1 mL/min, temperatura de columna: 30 °C, detección 220 nm). La configuración estérica absoluta después de la resolución óptica se determinó mediante una cristalografía de rayos X de la fracción con un tiempo de retención de 20,2 min.

C) Producción de diclorhidrato de 2-[(1S,2R,5R)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

45 A una solución de (1S,2R,5R)-2-[6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (75,0 mg) producido anteriormente en metanol (5 mL), se añadió solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo (1 mL), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h. Se añadió acetato de etilo (4 mL) y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (53,9 mg) como un sólido incoloro.

50 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0,55-0,74(2H,m), 1,82-1,94(1H,m), 2,25-2,36(1H,m), 2,46(3H,s), 3,37-3,56 (2H,m), 4,91(1H,brs), 7,33(1H,s), 8,10(1H,s), 8,73(1H,brs), 10,43(1H,brs), 13,04(1H,brs).

Ejemplo 113

Producción de diclorhidrato de 2-[(1R,2S,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 110, etapa C, el compuesto del título (56,9 mg) se obtuvo como un sólido

incolore a partir de (1R,2S,5S)-2-[6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (75,0 mg) producido en el Ejemplo 112, etapa B, solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo (1 mL) y metanol (5 mL).

5 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 0,57-0,73(2H,m), 1,82-1,93(1H,m), 2,25-2,36(1H,m), 2,46(3H,s), 3,36-3,56 (2H,m), 4,91(1H,brs), 7,32(1H,s), 8,10(1H,s), 8,73(1H,brs), 10,40(1H,brs), 13,04(1H,brs).

Ejemplo 114

Producción de 2-[(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

10 De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa B y etapa C, el compuesto del título (45 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de 6-bromo-2-(clorometil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (180 mg) producida en el Ejemplo 2, etapa A, 2,5-dimetilpirrolidina (0,170 mL), carbonato de potasio (178 mg), yoduro de sodio (9,7 mg), N,N-dimetilformamida (3,0 mL), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (252 mg), carbonato de sodio (130 mg), 1,2-dimetoxietano (3,0 mL), agua (1,5 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (33 mg).

15 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 0,96-1,06(6H,m), 1,28-1,43(2H,m), 1,75-1,91(2H,m), 2,45(3H,s), 2,72-2,85(2H,m), 3,67(2H,s), 7,37(1H,s), 7,84-8,19(1H,m), 11,48-12,21(1H,m), 12,58-13,18(1H,m).

Ejemplo 115

Producción de diclorhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

20 A) Producción de 3-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

De la misma manera que en el Ejemplo 71, etapa A, el compuesto del título (182 mg) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (265 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, ácido (3S)-2-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico (699 mg), clorocarbonato de 2-metilpropilo (0,327 mL), trietilamina (0,416 mL), tetrahydrofurano (5 mL), solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (3,00 mL) y etanol (5 mL).

25 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 1,07-1,53 (9H,m), 2,97-3,28(2H,m), 4,43-5,18(3H,m), 7,06-7,32(4H,m), 7,43-7,66(1H,m), 12,77(1H,brs).

B) Producción de diclorhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

30 De la misma manera que en el Ejemplo 83, etapa C, el compuesto del título (65 mg) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de 3-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (150 mg) producido anteriormente, 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg), carbonato de cesio (211 mg), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (13,3 mg), 1,2-dimetoxietano (5 mL), agua (0,5 mL), solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo (1 mL) y metanol (4 mL).

35 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 2,48(3H,s), 3,20(1H,dd,J=16,8,11,9Hz), 3,48-3,62(1H,m), 4,35-4,52(2H,m), 4,62-4,78(1H,m), 5,95-7,55(7H,m), 8,14(1H,s), 9,92-10,17(1H,m), 10,40(1H,brs), 13,02(1H,brs).

Ejemplo 116

Producción de monoclorhidrato de 2-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-1-il)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

40 A) Producción de 2-[(fenilcarbonil)amino]prop-2-enoato de metilo

45 A diclorometano (400 mL), se añadió serinato clorhidrato de metilo (45,0 g) y trietilamina (132 mL), y se añadió por goteo cloruro de benzoilo (77,0 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, el sistema de reacción se lavó dos veces con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (300 mL) y se añadió 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimido[1,2-a]azepina (52,0 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y el sistema de reacción se lavó dos veces con agua e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto (67,0 g) del compuesto del título como un aceite marrón.

50 $^1\text{H-NMR(CDCl}_3\text{)}$ δ 3,88(3H,s), 5,99(1H,s), 6,79(1H,s), 7,45-7,56(3H,m), 7,83(2H,d,J=7,2Hz),8,53(1H,s).

B) Producción de 4-oxo-1-[(fenilcarbonil)amino]ciclohexanocarboxilato de metilo

A una solución del producto bruto (67,0 g) de 2-[(fenilcarbonil)amino]prop-2-enoato de metilo producido anteriormente en diclorometano (300 mL), se añadió yoduro de cinc (104 g). A la mezcla, se añadió trimetil[(1-metilidenoprop-2-en-1-il)oxi]silano (173 mL), y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 h. Se dejó que el sistema de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración. Al filtrado, se añadió una mezcla (1:4,40 mL) de ácido clorhídrico 1 M y tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (56,0 g).

5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 2,49-2,57(8H,m), 3,79(3H,s), 6,43(1H,s), 7,44-7,48(2H,m), 7,53-7,57(1H,m), 7,78-7,80(2H,m).

C) Producción de N-(3-oxo-2-oxabicyclo[2.2.2]oct-4-il)benzamida

Una solución de 4-oxo-1-[(fenilcarbonil)amino]ciclohexanocarboxilato (56,0 g) producido anteriormente en tetrahidrofurano (300 mL) se enfrió hasta -78°C , se añadió por goteo solución 1 M de tri(sec-butil)borohidruro de litio/tetrahidrofurano y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 h y se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con una solución de cloruro de amonio acuoso y se evaporó la mayor parte del tetrahidrofurano a presión reducida. Un producto orgánico se extrajo del residuo con acetato de etilo y el extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (26,0 g).

15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1,72-1,81(2H,m), 1,93-2,00(2H,m), 2,14-2,20(2H,m), 3,25-3,33(2H,m), 4,80(1H,t,J=4,0Hz), 7,43-7,54(4H,m), 7,80-7,82(2H,m).

D) Producción de trans-4-hidroxi-1-[(fenilcarbonil)amino]ciclohexanocarboxilato de metilo

A una solución de N-(3-oxo-2-oxabicyclo[2.2.2]oct-4-il)benzamida (26,0 g) producida anteriormente en metanol (200 mL), se añadió ácido 4-metilbencenosulfónico (1,90 g), y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el compuesto del título (27,0 g). El compuesto obtenido se usó para la reacción siguiente sin purificación adicional.

20 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1,73-1,85(4H,m), 1,94-2,00(2H,m), 2,39-2,47(2H,m), 3,76(3H,s), 3,98(1H,d,J=2,8Hz), 6,30(1H,s), 7,42-7,54(4H,m), 7,72-7,80(2H,m).

E) Producción de 7-(fenilcarbonil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-1-carboxilato de metilo

A una solución de trans-4-hidroxi-1-[(fenilcarbonil)amino]ciclohexanocarboxilato de metilo (27,0 g) producido anteriormente en diclorometano (200 mL), se añadió N-etil-N-(1-metiletil)propan-2-amina (33,8 mL). Se añadió por goteo cloruro de metanosulfonilo (15,2 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sistema de reacción se lavó sucesivamente con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (300 mL) y se enfrió hasta -78°C . Se añadió por goteo una solución 1 M de 2-metilpropan-2-olato de potasio/tetrahidrofurano (150 mL), la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h y se dejó que el sistema de reacción se calentara hasta temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 M, y el producto orgánico se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (4,0 g) como un sólido blanco.

30 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1,53-1,62(2H,m), 1,78-1,85(2H,m), 1,89-1,96(2H,m), 2,32-2,39(2H,m), 3,81(3H,s), 4,27(1H,t,J=4,8Hz), 7,38-7,50(3H,m), 7,02-7,23(2H,m).

F) Producción de ácido 7-[(benciloxi)carbonil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico

Una mezcla de 7-(fenilcarbonil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-1-carboxilato de metilo (8,0 g) producido anteriormente y ácido clorhídrico concentrado (100 mL) se calentó a reflujo durante 24 h y se concentró a presión reducida. Al residuo, se añadió agua (50 mL), y la mezcla se lavó dos veces con acetato de etilo. La capa acuosa obtenida se basificó con carbonato de sodio, una solución de carbonato de sodio (9,80 g) y bencilclorocarbonato (5,40 mL) en 1,4-dioxano (30 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se lavó dos veces con acetato de etilo, y la capa acuosa se ajustó hasta un pH 3 con ácido clorhídrico 2 M. El producto orgánico se extrajo 3 veces con acetato de etilo (150 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,45 g) como un sólido amarillo.

45 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1,49-1,56(2H,m), 1,85-1,95(4H,m), 2,16-2,20(2H,m), 4,47(1H,t,J=4,4Hz), 5,14(2H,s), 7,32-7,37(5H,m).

G) Producción de 1-(clorocarbonil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de bencilo

A una mezcla de ácido 7-[(benciloxi)carbonil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico (550 mg) producido anteriormente, N,N-dimetilformamida (0,02 mL) y tetrahidrofurano (10 mL), se añadió por goteo dicloruro de etanodioilo (0,80 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y el sistema de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo, se añadió una cantidad pequeña de tetrahidrofurano, y la mezcla se concentró nuevamente a presión reducida para proporcionar un producto bruto (2,0 mmol) del compuesto del título. El producto bruto obtenido del compuesto del título se usó para la reacción siguiente sin purificación adicional.

H) Producción de 1-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de bencilo

A una mezcla de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (221 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, el producto bruto (2,0 mmol) de 1-(clorocarbonil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de bencilo producido anteriormente y tetrahidrofurano (10 mL), se añadió N-etil-N-(1-metiletil)propan-2-amina (0,70 mL) a temperatura ambiente. Después de 1 h de agitación, el sistema de reacción se vertió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Al residuo, se añadió etanol (10 mL) e hidróxido de sodio 2 M (2,5 mL), y la mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. El sistema de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/hexano y metanol/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (313 mg) como un sólido blanco.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,50-1,64(2H,m), 1,78-1,93(4H,m), 2,16-2,29(2H,m), 4,37-4,42(1H,m), 4,90(2H,s), 7,06-7,27(5H,m), 7,57 (1H, s), 12,52(1H,s).

I) Producción de monohidrato de 2-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-1-il)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

Se colocó 1-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de bencilo (313 mg) producido anteriormente, 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (419 mg), carbonato de cesio (1,33 g), 1,2-dimetoxietano (8 mL) y agua (2,0 mL) en un matraz, y la atmósfera en el matraz se purgó con argón. Se añadió un complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (25 mg), la atmósfera en el matraz se purgó nuevamente con argón, y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con una mezcla 3:1 de acetato de etilo/tetrahidrofurano. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y la fracción objetivo se concentró a presión reducida para proporcionar 1-{6-[1-(terc-butoxicarbonil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de bencilo (240 mg). El 1-{6-[1-(terc-butoxicarbonil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de bencilo (240 mg) producido anteriormente se disolvió en metanol (10 mL), se añadió paladio al 10 %-carbono (100 mg, 50 % de humedad), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 2 h. El sistema de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, y se hizo pasar ácido fórmico a través de la almohadilla de celite hasta que el compuesto se eluyó lo suficiente. El filtrado se concentró a presión reducida, al residuo se añadió hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con una mezcla 3:1 de acetato de etilo/tetrahidrofurano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió una solución de ácido clorhídrico al 10 %/metanol (5,0 mL), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida, al residuo se añadió etanol/agua 20:1 (15 mL) calentados, y el material insoluble se removió mediante filtración. El filtrado se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 h y el precipitado se recolectó mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (103 mg) como un sólido blanco.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,79-2,14(6H,m), 2,37-2,47(5H,m), 4,16-4,25(1H,m), 7,38(1H,s), 7,91-8,40(1H,m), 9,71(2H,brs), 12,66-13,15(2H,m).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 328.

MS(ESI+), se encontró: 328.

Ejemplo 117

Producción de diclorhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S,4S)-4-fenilpirrolidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de (2S,4S)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-4-fenilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

De la misma manera que en el Ejemplo 71, etapa A, el compuesto del título (515 mg) se obtuvo como un sólido blanco

a partir de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (361 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, (4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-fenil-L-prolina (500 mg), clorocarbonato de 2-metilpropilo (0,225 mL), trietilamina (0,239 mL), tetrahidrofurano (10 mL), etanol (5 mL) y solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (3,27 mL).

5 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 1,15(5,5H,s), 1,39(3,5H,s), 2,22-2,48(2H,m), 3,33-3,39(1H,m), 3,54-3,74(1H,m), 3,89-4,08(1H,m), 4,71-4,87(1H,m), 7,18-7,38(5H,m), 7,56-7,65(1H,m), 12,72(1H,brs).

B) Producción de (2S,4S)-2-[6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-4-fenilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

10 De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, el compuesto del título (231 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de (2S,4S)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-4-fenilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (323 mg), carbonato de sodio (167 mg), 1,2-dimetoxietano (3,0 mL), agua (1,5 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (43 mg).

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 1,17(6H,s), 1,40(3H,s), 2,21-2,48(5H,m), 3,33-3,41(1H,m), 3,62-3,79(1H,m), 3,93-4,06(1H,m), 4,76-4,91(1H,m), 7,18-7,38(5H,m), 7,43-7,53(1H,m), 7,79-8,45(1H,m), 12,32-12,59(1H,m), 12,84-13,09(1H,m).

15 C) Producción de diclorhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S,4S)-4-fenilpirrolidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 108, el compuesto del título (186 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de (2S,4S)-2-[6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-4-fenilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (230 mg), metanol (3,0 mL) y solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo (1,0 mL).

20 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 2,42-2,57(4H,m), 2,58-2,70(1H,m), 3,26-3,44(1H,m), 3,55-3,71(1H,m), 3,83-3,97(1H,m), 4,93-5,05(1H,m), 7,24-7,45(6H,m), 8,11(1H,s), 9,21(1H,brs), 10,59(1H,brs), 12,66-13,09(1H,m).

Ejemplo 118

Producción de diclorhidrato de 2-(6,6-dimetilmorfolin-3-il)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de 5-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-2,2-dimetilmorfolin-4-carboxilato de terc-butilo

25 A una solución de ácido 4-(terc-butoxicarbonil)-6,6-dimetilmorfolin-3-carboxílico (1,00 g) y trietilamina (1,08 mL) en tetrahidrofurano (20 mL), se añadió clorocarbonato de 2-metilpropilo (0,50 mL) mientras se agitaba bajo enfriamiento con hielo. Después de 30 min de agitación a temperatura ambiente, se añadió una solución de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (568 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, en tetrahidrofurano (3 mL). El sistema de reacción se agitó con calentamiento a 60 °C durante 3 h. Se vertió agua en el sistema de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo, se añadió solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (7,7 mL) y etanol (20 mL), y la mezcla de reacción se agitó con calentamiento a 80 °C durante 5 h. Se vertió salmuera en el sistema de reacción, la mezcla se extrajo con una mezcla 3:1 de acetato de etilo/tetrahidrofurano, y el extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (metanol/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (630 mg) como un sólido blanco.

35 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 1,05-1,50(15H,m), 3,30-3,59(2H,m), 3,86-4,03(2H,m), 4,68-4,87(1H,m), 7,61(1H,brs), 12,72(1H,brs).

40 B) Producción de diclorhidrato de 2-(6,6-dimetilmorfolin-3-il)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

45 De la misma manera que en el Ejemplo 83, etapa C, el compuesto del título (75 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 5-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-2,2-dimetilmorfolin-4-carboxilato de terc-butilo (111 mg) producido anteriormente, 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (154 mg), carbonato de cesio (489 mg), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (9,1 mg), 1,2-dimetoxietano (3 mL), agua (0,75 mL), solución de ácido clorhídrico al 10 %/metanol (2 mL) y metanol (2 mL).

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 1,28(3H,s), 1,34(3H,s), 2,46(3H,s), 2,96-3,08(1H,m), 3,25-3,36(1H,m), 3,87(1H,dd,J=12,8,9,4Hz), 4,12-4,24(1H,m), 4,32-4,44(1H,m), 7,38(1H,s), 8,11(1H,s), 9,42(1H,brs), 10,43(1H,brs), 12,88(1H,brs).

50 Ejemplo 119

Producción de diclorhidrato de 2-[(1S,3S,5S)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de (1S,3S,5S)-3-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de terc-butilo

De la misma manera que en el Ejemplo 71, etapa A, el compuesto del título (215 mg) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (255 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, ácido (1S,3S,5S)-2-(terc-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (550 mg), clorocarbonato de 2-metilpropilo (0,315 mL), trietilamina (0,399 mL), tetrahidrofurano (5 mL), solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (2,88 mL) y etanol (5 mL).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 0,64-0,92(2H,m), 1,06-1,43(9H,m), 1,49-1,63(1H,m), 1,92-2,04(1H,m), 2,55-2,77(1H,m), 3,37-3,52(1H,m), 4,88-5,08(1H,m), 7,54-7,67(1H,m), 12,63(1H,brs).

B) Producción de diclorhidrato de 2-[(1S,3S,5S)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 83, etapa C, el compuesto del título (56 mg) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de (1S,3S,5S)-3-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de terc-butilo (200 mg) producido anteriormente, 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (149 mg), carbonato de cesio (316 mg), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (20,0 mg), 1,2-dimetoxietano (5 mL), agua (0,5 mL), solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo (1 mL) y metanol (5 mL).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 0,83-1,13(2H,m), 1,77-1,90(1H,m), 2,34(1H,dd,J=13,6,3,8Hz),2,47(3H,s), 2,61-2,76(1H,m), 3,35-3,44(1H,m), 4,97-5,16(1H,m), 7,30-7,46(1H,m), 8,11(1H,s), 9,22(1H,brs), 10,64-11,11(1H,m), 12,86(1H,brs).

Ejemplo 120

Producción de diclorhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S,4R)-4-fenilpirrolidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de (2S,4R)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-4-fenilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

De la misma manera que en el Ejemplo 71, etapa A, el compuesto del título (314 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (361 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, (4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-fenil-L-prolina (500 mg), clorocarbonato de 2-metilpropilo (0,225 mL), trietilamina (0,239 mL), tetrahidrofurano (10 mL), etanol (5 mL) y solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (3,27 mL).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 1,15(6H,s), 1,37(3H,s), 2,01-2,21(1H,m), 2,58-2,71(1H,m), 3,41-3,61(2H,m), 3,85-3,98(1H,m), 4,64-4,75(1H,m), 7,19-7,40(5H,m), 7,60-7,67(1H,m), 12,81(1H,brs).

B) Producción de (2S,4R)-2-[6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-4-fenilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, el compuesto del título (218 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de (2S,4R)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-4-fenilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (323 mg), carbonato de sodio (167 mg), 1,2-dimetoxietano (3,0 mL), agua (1,5 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (43 mg).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 1,12(6H,s), 1,38(3H,s), 2,06-2,23(1H,m), 2,38-2,48(3H,m), 2,60-2,77(1H,m), 3,42-3,62(2H,m), 3,87-3,98(1H,m), 4,64-4,79(1H,m), 7,18-7,47(6H,m), 7,79-8,33(1H,m), 12,40-12,65(1H,m), 12,83-13,09(1H,m).

C) Producción de diclorhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S,4R)-4-fenilpirrolidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 108, el compuesto del título (172 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de (2S,4R)-2-[6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-4-fenilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (210 mg), metanol (3,0 mL) y solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo (1,0 mL).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 2,16-2,30(1H,m), 2,47(3H,s), 2,89-3,04(1H,m), 3,28-3,45(1H,m), 3,59-3,86(2H,m), 4,78-4,93(1H,m), 7,24-7,44(6H,m), 8,11(1H,s), 9,36(1H,brs), 10,48(1H,brs), 12,90 (1H,brs).

Ejemplo 121

Producción de diclorhidrato de 2-[amino(ciclohexil)metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de [(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)(ciclohexil)metil]carbamato de terc-butilo

De la misma manera que en el Ejemplo 71, etapa A, el compuesto del título (620 mg) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (265 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, ácido (2S)-[(terc-butoxicarbonil)amino](ciclohexil)etanoico (648 mg), clorocarbonato de 2-metilpropilo (0,327 mL), trietilamina (0,416

mL), tetrahidrofurano (5 mL), solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (3,00 mL) y etanol (5 mL).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 0,73-1,88(21H,m), 3,71-4,34(1H,m), 6,80-7,16(1H,m), 12,49(1H,brs).

B) Producción de diclorhidrato de 2-[amino(ciclohexil)metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

5 De la misma manera que en el Ejemplo 83, etapa C, el compuesto del título (125 mg) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de [(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)(ciclohexil)metil]carbamato de terc-butilo (499 mg) producido anteriormente, 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (697 mg), carbonato de cesio (737 mg), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (46,5 mg), 1,2-dimetoxietano (5 mL), agua (0,5 mL), solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo (1 mL) y metanol (4 mL).

10 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 0,91-2,03 (11H,m), 2,47(3H,s), 3,98-4,18 (1H,m), 5,99(2H,brs), 7,31-7,39(1H,m), 8,11(1H,s), 8,71(3H,s), 12,80(1H,brs).

Ejemplo 122

Producción de diclorhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

15 A) Producción de 2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

20 De la misma manera que en el Ejemplo 71, etapa A, el compuesto del título (245 mg) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (265 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, ácido (2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico (699 mg), clorocarbonato de 2-metilpropilo (0,327 mL), trietilamina (0,416 mL), tetrahidrofurano (5 mL), solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (3,00 mL) y etanol (5 mL).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,22-1,33(9H,m), 1,73-1,90(1H,m), 2,24-2,40(1H,m), 2,55-2,77(2H,m), 5,10(1H,t,J=7,3Hz),6,92-7,03(1H,m), 7,08-7,24(2H,m), 7,56(1H,s), 7,79(1H,d,J=8,1Hz), 12,85 (1H,brs).

B) Producción de diclorhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

25 De la misma manera que en el Ejemplo 83, etapa C, el compuesto del título (86 mg) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de 2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (200 mg) producido anteriormente, 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (267 mg), carbonato de cesio (282 mg), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (17,8 mg), 1,2-dimetoxietano (5 mL), agua (0,5 mL), solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo (1 mL) y metanol (4 mL).

30 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 2,09-2,24(2H,m), 2,46(3H,s), 2,63-2,86(2H,m), 4,54(1H,t,J=5,8Hz), 6,48-7,83(10H,m), 8,09(1H,s).

Ejemplo 123

Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(3aS,6aS)-octahidrociclopenta[b]pirrol-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

35 A) Producción de 1-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)etanona

40 Una mezcla de pentano-2,4-diona (10,01 g) y 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (12,51 g) se agitó a 80 °C durante 1 h. Se añadió tetrahidrofurano (20 mL) a la mezcla de reacción, se añadió hidrato de hidrazina (7,51 g) en partes pequeñas bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo (100 mL) y agua (100 mL), y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (50 mL×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(5-metil-1H-pirazol-4-il)etanona (12,40 g) como un aceite incoloro. Este se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 mL), se añadió bromometilbenceno (18,80 g) y carbonato de potasio (15,20 g), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 18 h. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo (100 mL) y agua (100 mL), y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (50 mL×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (9,80 g) como un sólido amarillo pálido.

50 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 2,36(3H,s), 2,49(3H,s), 5,24(2H,s), 7,04-7,44(5H,m), 7,73(1H,s).

B) Producción de (2Z)-3-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-3-cloroprop-2-enonitrilo

A N,N-dimetilformamida (13,4 g), se añadió oxocloruro de fósforo (28,1 g) en partes pequeñas bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A esta, se añadió 1-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)etanona (9,80 g) producida anteriormente en partes pequeñas bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 30 min. A esta, se añadió clorhidrato de hidroxilamina en polvo (25,4 g) a 50 °C en partes pequeñas, y la mezcla de reacción a 50 °C durante 30 min. Se añadió agua helada (200 mL) a la mezcla de reacción, y la mezcla se neutralizó con solución 1 M de hidróxido de sodio acuoso y se extrajo con acetato de etilo (100 mL×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se cristalizó a partir de dietil éter para proporcionar el compuesto del título (5,73 g) como un polvo amarillo pálido.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 2,39(3H,s), 5,22(2H,s), 5,65(1H,s), 7,02-7,48(5H,m), 7,64(1H,s).

C) Producción de 3-amino-5-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo

Una mezcla de (2Z)-3-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-3-cloroprop-2-enonitrilo (5,73 g) producido anteriormente, acetato de metilsulfanilo (2,95 g), hidruro de sodio (0,80 g) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se agitó a 60 °C durante 2 h. Se añadió acetato de etilo (20 mL) y agua (10 mL) a la mezcla de reacción, y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (10 mL×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (6,55 g) como un sólido incoloro.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 2,33(3H,s), 3,65(3H,s), 5,23(2H,s), 7,04-7,44(6H,m), 7,49(1H,s).

D) Producción de (2S,3aS,6aS)-hexahidrociclopenta[b]pirrol-1,2(2H)-dicarboxilato 1-terc-butílico de 2-bencilo

Una mezcla de clorhidrato de (2S,3aS,6aS)-octahidrociclopenta[b]pirrol-2-carboxilato de bencilo (1,00 g), dicarbonato de di-terc-butilo (1,16 g), trietilamina (0,72 g) y tetrahidrofurano (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió acetato de etilo (20 mL) y agua (20 mL) a la mezcla de reacción, y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (10 mL×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,23 g) como un aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 1,20-1,57(11H,m), 1,57-2,05(5H,m), 2,30-2,50(1H,m), 2,58-2,73(1H,m), 4,08-4,53(2H,m), 5,00-5,30(2H,m), 7,25-7,45(5H,m).

E) Producción de ácido (2S,3aS,6aS)-1-(terc-butoxicarbonil)octahidrociclopenta[b]pirrol-2-carboxílico

Una mezcla de (2S,3aS,6aS)-hexahidrociclopenta[b]pirrol-1,2(2H)-dicarboxilato 1-terc-butílico de 2-bencilo (1,23 g) producido anteriormente, hidróxido de paladio al 20 %-carbono (200 mg) y metanol (5 mL) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 h. El material insoluble se removió mediante filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, al residuo se añadió acetato de etilo (50 mL) y agua (50 mL), y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (10 mL×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,91 g) como un sólido incoloro.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 1,40-1,65(13H,m), 1,65-2,00(3H,m), 2,15-2,25(1H,m), 2,35-2,45(1H,m), 2,60-2,75(1H,m), 4,12-4,23(1H,m), 4,37-4,48(1H,m).

F) Producción de (3aS,6aS)-2-[[5-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(metoxicarbonil)tiofen-3-il]carbamoil]hexahidrociclopenta[b]pirrol-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de ácido (2S,3aS,6aS)-1-(terc-butoxicarbonil)octahidrociclopenta[b]pirrol-2-carboxílico (766 mg) producido anteriormente, clorocarbonato de 2-metilpropilo (410 mg), trietilamina (304 mg) y tetrahidrofurano (10 mL) se agitó durante 1 h bajo enfriamiento con hielo, a la mezcla de reacción obtenida se añadió 3-amino-5-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo (327 mg) producido en el Ejemplo 123, etapa C, bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 60 °C durante 18 h. Se añadió acetato de etilo (20 mL) y agua (20 mL) a la mezcla de reacción, y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (10 mL×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (340 mg) como un aceite amarillo pálido.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 1,20-1,65(12H,m), 1,65-1,85(2H,m), 1,90-2,20(4H,m), 2,48(3H,s), 2,60-3,80(1H,m), 3,85(3H,s), 4,20-4,35(1H,m), 5,24(2H,s), 7,10-7,40(6H,m), 7,60(1H,s), 8,10(1H,s).

G) Producción de (3aS,6aS)-2-[6-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]hexahidrociclopenta[b]pirrol-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de (3aS,6aS)-2-[[5-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(metoxicarbonil)tiofen-3-il]carbamoil]hexahidrociclopenta[b]pirrol-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (340 mg) producido anteriormente, solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (2 mL) y metanol (10 mL) se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M (2 mL) bajo enfriamiento con hielo, se añadió acetato de etilo (20 mL) y agua (20 mL), y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (10 mL×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (2 mL), se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,15 g), 1-hidroxibenzotriazol (810 mg), cloruro de amonio (1,28 g) y trietilamina (0,705 mL), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h. Se añadió acetato de etilo (20 mL) y agua (20 mL) a la mezcla de reacción, y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (10 mL×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (10 mL), se añadió solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (1 mL), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M bajo enfriamiento con hielo, se añadió acetato de etilo (20 mL) y agua (20 mL), y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (10 mL×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (220 mg) como un sólido incoloro.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,35-1,55(12H,m), 1,60-1,80(4H,m), 2,00-2,10(2H,m), 2,50(3H,s), 2,70-2,85(1H,m), 4,20-4,85(1H,m), 5,27(2H,s), 7,17(1H,s), 7,23-7,47(5H,m), 7,38(1H,s).

H) Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(3aS,6aS)-octahidrociclopenta[b]pirrol-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

Se agitó (3aS,6aS)-2-[6-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]hexahidrociclopenta[b]pirrol-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (220 mg) producido anteriormente, ácido fórmico (5 mL) e hidróxido de paladio al 20 %-carbono (20 mg) en una atmósfera de hidrógeno a 60 °C durante 18 h. El material insoluble se removió mediante filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (metanol/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (62 mg) como un sólido incoloro.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,45-1,80(6H,m), 1,95-2,05(1H,m), 2,46(3H,s), 2,62-2,78(1H,m), 2,80-2,95 (1H,m), 4,02 (1H,brs), 4,41-4,58(1H,m), 7,39(1H,s), 8,08(1H,brs).

Ejemplo 124

35 Producción de 2-(1-acetilpirrolidin-2-il)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de 2-[5-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(metoxicarbonil)tiofen-3-ilcarbamoil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

De la misma manera que en el Ejemplo 123, etapa F, el compuesto del título (1,20 g) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de 3-amino-5-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo (1,00 g) producido en el Ejemplo 123, etapa C, 1-(terc-butoxicarbonil)prolina (1,97 g), clorocarbonato de 2-metilpropilo (1,25 g), trietilamina (0,93 g) y tetrahidrofurano (20 mL).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,25-1,55(10H,m), 1,85-2,05(2H,m), 2,10-2,35(2H,m), 2,48(3H,s), 3,55-3,70 (1H,m), 3,87(3H,s), 4,25-4,35(1H,m), 5,24(2H,s), 7,10-7,40(6H,m), 7,59(1H,s), 8,08(1H,s).

45 B) Producción de 2-[6-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

De la misma manera que en el Ejemplo 123, etapa G, el compuesto del título (0,85 g) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de 2-[5-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(metoxicarbonil)tiofen-3-ilcarbamoil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,20 g) producido anteriormente, solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (2 mL), metanol (10 mL) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (4,39 g), 1-hidroxibenzotriazol (3,10 g), cloruro de amonio (4,90 g), trietilamina (9,27 g), N,N-dimetilformamida (10 mL) y solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (1 mL) y metanol (10 mL).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,30-1,55(13H,m), 1,90-2,10(2H,m), 2,50(3H,s), 3,15-3,25(1H,m), 5,27(1H,s), 5,32-5,38(1H,m), 7,18(1H,s), 7,26-7,38(5H,m), 7,61(1H,s).

C) Producción de 6-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(pirrolidin-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

5 Una mezcla de 2-[6-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,85 g) producido anteriormente y ácido trifluoroacético (5 mL) se agitó durante 1 h bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, al residuo se añadió acetato de etilo (20 mL) y agua (20 mL), y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (10 mL×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,67 g) como un sólido incoloro.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,45-1,90(4H,m), 2,49(3H,s), 3,05-3,20(2H,m), 4,30-4,40(1H,m), 5,27(2H,s), 5,35-5,40(1H,m), 7,10-7,20(1H,m), 7,17(1H,s), 7,26-7,38(5H,m), 7,61(1H,s).

10 D) Producción de 2-(1-acetilpirrolidin-2-il)-6-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

15 Una mezcla de 6-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(pirrolidin-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (196 g) producida anteriormente, anhídrido acético (255 mg) y piridina (5 mL) se agitó a 60 °C durante 18 h. Se añadió acetato de etilo (50 mL) y agua (50 mL) a la mezcla de reacción, y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (10 mL×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (216 mg) como un sólido incoloro.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,90-2,20(4H,m), 2,17(3H,s), 2,50(3H,s), 2,75-2,90(1H,m), 3,50-3,70(2H,m), 5,15-5,40(2H,m), 7,17(1H,s), 7,26-7,40(5H,m), 7,60(1H,s).

20 E) Producción de 2-(1-acetilpirrolidin-2-il)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 123, etapa H, el compuesto del título (65 mg) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de 2-(1-acetilpirrolidin-2-il)-6-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (216 mg) producida anteriormente, ácido fórmico (5 mL) e hidróxido de paladio al 20 %-carbono (20 mg).

25 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,90-2,10(4H,m), 2,20(3H,brs), 2,45(3H,brs), 3,50-3,65(1H,m), 3,65-3,80(1H,m), 4,77(1H,dd,J=8,3,3,6Hz), 7,34(1H,s), 7,89(1H,brs).

Ejemplo 125

Producción de diclorhidrato de 2-[(1R*,2S*)-2-aminociclohexil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de (1R*,2S*)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)ciclohexil]carbamato de terc-butilo

30 De la misma manera que en el Ejemplo 82, etapa A, un producto bruto (63 mg) del compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco a partir de ácido (1R*, 2S*)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexanocarboxílico (365 mg), trietilamina (0,418 mL), tetrahydrofurano (10 mL), clorocarbonato de 2-metilpropilo (0,195 mL), 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (221 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (3 mL) y etanol (10 mL).

35 MS (ESI+): [M+H]⁺ 428.

MS(ESI+), se encontró: 428.

B) Producción de diclorhidrato de 2-[(1R*,2S*)-2-aminociclohexil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

40 De la misma manera que en el Ejemplo 83, etapa C, el compuesto del título (20 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir del producto bruto (63 mg) de [(1R*,2S*)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)ciclohexil]carbamato de terc-butilo producido anteriormente, 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (91 mg), carbonato de cesio (288 mg), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (5,4 mg), 1,2-dimetoxietano (3 mL), agua (0,50 mL), solución de ácido clorhídrico al 10 %/metanol (2 mL) y metanol (2 mL).

45 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,28-1,88(6H,m), 1,93-2,19(2H,m), 2,46(3H,s), 3,04-3,14(1H,m), 3,72(1H,brs), 7,38(1H,s), 7,99(3H,brs), 8,04(1H,brs), 12,40(1H,brs).

Ejemplo 126

Producción de 2-(6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida

50 A) Producción de 2-(6-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida

Una mezcla de 6-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(pirrolidin-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (196 mg) producida en el Ejemplo 124, etapa C, N,N'-carbonildiimidazol (162 mg) y piridina (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en solución 8 M de amoniaco/metanol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió acetato de etilo (50 mL) y agua (50 mL) a la mezcla de reacción, y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (10 mL×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (110 mg) como un sólido incoloro.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,80-2,25(4H,m), 2,25-2,35(1H,m), 2,38(3H,s), 3,45-3,55(1H,m), 4,73(1H,dd,J=7,9,3,2Hz), 5,28(2H,s), 5,98(2H,s), 7,15-7,48(6H,m), 8,37(1H,s).

B) Producción de 2-(6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida

De la misma manera que en el Ejemplo 123, etapa H, el compuesto del título (23 mg) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de 2-(6-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida (60 mg) producida anteriormente, ácido fórmico (5 mL) e hidróxido de paladio al 20 %-carbono (20 mg).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,90-2,10(3H,m), 2,15-2,30(1H,m), 2,45(3H,brs), 3,50-3,65(1H,m), 3,65-3,80(1H,m), 4,77(1H,dd,J=8,3,3,6Hz), 7,34(1H,s), 7,89(1H,brs).

Ejemplo 127

Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 11, etapa A, se obtuvo 6-bromo-2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona como un sólido amarillo a partir de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (100 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, ácido oxo(pirrolidin-1-il)acético (68 mg), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (206 mg), N-etil-N-(1-metiletil)propan-2-amina (0,158 mL), N,N-dimetilformamida (2 mL), etanol (1 mL) y solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (0,91 mL). De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, se obtuvo el compuesto del título (30 mg) como un sólido blanco a partir de 6-bromo-2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona producida anteriormente, 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (263 mg), carbonato de sodio (136 mg), 1,2-dimetoxietano (2,0 mL), agua (1,0 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (35 mg).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,82-1,95(4H,m), 2,39-2,48(3H,m), 3,44-3,57(2H,m), 3,64-3,78(2H,m), 7,43(1H,s), 7,85-8,45(1H,m), 12,47-12,67(1H,m), 12,87-13,11(1H,m).

Ejemplo 128

Producción de diclorhidrato de 2-[(1R*,3S,4R*,5S)-5-fluoro-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de (1R*,3S,4R*,5S)-3-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-5-fluoro-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo

De la misma manera que en el Ejemplo 71, etapa A, el compuesto del título (303 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (200 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, ácido (1R*,3S,4R*,5S)-2-(terc-butoxicarbonil)-5-fluoro-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3-carboxílico (352 mg), clorocarbonato de 2-metilpropilo (0,178 mL), trietilamina (0,190 mL), tetrahidrofurano (6 mL), etanol (4 mL) y solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (1,81 mL).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,07-1,67(11H,m), 2,00-2,33(2H,m), 2,93-3,06(1H,m), 4,05-4,24(1H,m), 4,63-4,77(1H,m), 5,18-5,51(1H,m), 7,54-7,79(1H,m), 12,59-12,98(1H,m).

B) Producción de (1R*,3S,4R*,5S)-5-fluoro-3-[6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo

Se colocó (1R*,3S,4R*,5S)-3-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-5-fluoro-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (300 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (416 mg), carbonato de sodio (215 mg), 1,2-dimetoxietano (3,0 mL) y agua (1,5 mL) en un matraz, y la atmósfera en el matraz se purgó con argón. Se añadió un complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (55 mg), y la atmósfera en el matraz se purgó nuevamente con argón. El sistema de reacción se agitó a 100 °C durante 3 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano), y el sólido amarillo pálido obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento {columna: L-columna 2 ODS (20 mm i.d.×50 mm L), fase móvil: solución de ácido trifluoroacético acuoso al 0,1 %/solución de ácido trifluoroacético al 0,1 %-acetoneitrilo}. La fracción objetivo se neutralizó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso, y la mezcla se concentró a

presión reducida. El residuo se recolectó mediante filtración y se lavó con agua (3 mL) para proporcionar el compuesto del título (106 mg) como un sólido incoloro.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 1,12-1,61(1H,m), 2,05-2,34(2H,m), 2,36-2,48(3H,m), 2,93-3,07(1H,m), 4,04-4,28(1H,m), 4,58-4,83(1H,m), 5,17-5,53(1H,m), 7,33-7,54(1H,m), 7,81-8,34(1H,m), 12,31-12,61(1H,m), 12,82-13,13(1H,m).

- 5 C) Producción de diclorhidrato de 2-[(1R*,3S,4R*,5S)-5-fluoro-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 108, el compuesto del título (71 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de (1R*,3S,4R*,5S)-5-fluoro-3-[6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (80 mg), metanol (1,5 mL) y solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo (0,18 mL).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 1,66-1,77(1H,m), 1,81-2,02(2H,m), 2,16-2,34(1H,m), 2,46(3H,s), 3,25-3,31(1H,m), 4,13-4,25(1H,m), 4,77-4,87(1H,m), 5,23-5,54(1H,m), 7,37(1H,s), 8,10(1H,s), 8,79(1H,brs), 10,23(1H,brs), 13,09(1H,brs).

Ejemplo 129

- 15 Producción de diclorhidrato de 2-[(1R*,2R*)-2-aminociclohexil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de (1R*,2R*)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)ciclohexil]carbamato de terc-butilo

De la misma manera que en el Ejemplo 82, etapa A, un producto bruto (61 mg) del compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco a partir de ácido (1R*,2R*)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexanocarboxílico (365 mg), trietilamina (0,418 mL), tetrahidrofurano (10 mL), clorocarbonato de 2-metilpropilo (0,195 mL), 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (221 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (3 mL) y etanol (10 mL).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 428.

MS(ESI+), se encontró: 428.

- 25 B) Producción de diclorhidrato de 2-[(1R*,2R*)-2-aminociclohexil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 83, etapa C, el compuesto del título (27 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir del producto bruto (61 mg) de [(1R*,2R*)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)ciclohexil]carbamato de terc-butilo producido anteriormente, 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (87 mg), carbonato de cesio (277 mg), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (5,2 mg), 1,2-dimetoxietano (3 mL), agua (0,50 mL), solución de ácido clorhídrico al 10 %/metanol (2 mL) y metanol (2 mL).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 1,16-1,55(4H,m), 1,69-1,84(2H,m), 2,01-2,15(2H,m), 2,45(3H,s), 2,75-2,87(1H,m), 3,50-3,64(1H,m), 7,36(1H,s), 7,94(3H,brs), 8,05(1H,s), 12,45(1H,brs).

Ejemplo 130

- 35 Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(1H-pirrol-1-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa B y etapa C, el compuesto del título (46 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de 6-bromo-2-(clorometil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (180 mg) producida en el Ejemplo 2, etapa A, 2,5-dihidro-1H-pirrol (0,150 mL), carbonato de potasio (178 mg), yoduro de sodio (9,7 mg), N,N-dimetilformamida (3,0 mL), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (248 mg), carbonato de sodio (128 mg), 1,2-dimetoxietano (3,0 mL), agua (1,5 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (33 mg).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 2,37-2,48 (3H, m), 5,03(2H,s), 6,02(2H,t,J=2,1Hz), 6,87(2H,t,J=2,1Hz), 7,38(1H,s), 7,79-8,31(1H,m), 12,63(1H,brs), 12,87-13,06(1H,m).

Ejemplo 131

- 45 Producción de diclorhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-morfolin-2-iltieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de 2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo

De la misma manera que en el Ejemplo 118, etapa A, el compuesto del título (290 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (221 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, ácido 4-(terc-butoxicarbonil)morfolin-2-carboxílico (347 mg), clorocarbonato de 2-metilpropilo (0,195 mL), trietilamina (0,418 mL),

tetrahidrofurano (10 mL), solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (3,0 mL) y etanol (10 mL).

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 1,42(9H,s), 2,91-3,06(1H,m), 3,09-3,25(1H,m), 3,53(1H,td,J=11,4,2,7Hz), 3,72-3,80(1H,m), 3,92-4,00(1H,m), 4,00-4,13(1H,m), 4,38(1H,dd,J=10,2,3,0Hz), 7,65(1H,s), 12,57(1H,brs).

B) Producción de diclorhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-morfolin-2-iltieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

- 5 De la misma manera que en el Ejemplo 83, etapa C, el compuesto del título (102 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (290 mg) producido anteriormente, 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (429 mg), carbonato de cesio (1,34 g), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (26 mg), 1,2-dimetoxietano (6 mL), agua (2 mL), solución de ácido clorhídrico al 10 %/metanol (4 mL) y metanol (4 mL).

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 2,46(3H,s), 3,04-3,60(4H,m), 3,83-4,13(2H,m), 4,81(1H,dd,J=10,1,2,7Hz), 7,43(1H,s), 8,05(1H,s), 9,29-9,53(2H,m), 12,55(1H,brs).

Ejemplo 132

- 15 Producción de diclorhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2R*,3R*)-3-fenilpirrolidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de (2R*,3R*)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-3-fenilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 20 De la misma manera que en el Ejemplo 82, etapa A, el compuesto del título (27 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de ((2R*,3R*)-1-(terc-butoxicarbonil)-3-fenilprolina (437 mg), trietilamina (0,418 mL), tetrahidrofurano (10 mL), clorocarbonato de 2-metilpropilo (0,195 mL), 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (221 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (3 mL) y etanol (10 mL).

MS(ESI+): [M+H]⁺ 476.

MS(ESI+), se encontró: 476.

- 25 B) Producción de diclorhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2R*,3R*)-3-fenilpirrolidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

- 30 De la misma manera que en el Ejemplo 83, etapa C, el compuesto del título (11 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de (2R*,3R*)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-3-fenilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (27 mg) producido anteriormente, 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (35 mg), carbonato de cesio (111 mg), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (2,1 mg), 1,2-dimetoxietano (2 mL), agua (0,17 mL), solución de ácido clorhídrico al 10 %/metanol (1 mL) y metanol (1 mL).

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 2,41-2,56(5H,m), 3,36-3,52(1H,m), 3,71-3,83(1H,m), 3,95-4,08(1H,m), 4,88-4,98(1H,m), 7,07-7,23(5H,m), 7,36(1H,s), 8,09(1H,s), 9,20(1H,brs), 10,34(1H,brs), 12,39(1H,brs).

Ejemplo 133

- 35 Producción de diclorhidrato de 2-[(metilamino)metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de [(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)metil]metilcarbamato de terc-butilo

- 40 De la misma manera que en el Ejemplo 71, etapa A, el compuesto del título (780 mg) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (473 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, N-(terc-butoxicarbonil)-N-metilglicina (850 mg), clorocarbonato de 2-metilpropilo (0,583 mL), trietilamina (0,741 mL), tetrahidrofurano (5 mL), solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (5,35 mL) y etanol (10 mL).

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 1,31-1,49(9H,m), 2,77-2,87(3H,m), 3,79-3,90(2H,m), 7,60(1H,s), 12,63(1H,brs).

B) Producción de diclorhidrato de 2-[(metilamino)metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

- 45 De la misma manera que en el Ejemplo 83, etapa C, el compuesto del título (50 mg) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de [(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)metil]metilcarbamato de terc-butilo (400 mg) producido anteriormente, 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (659 mg), carbonato de cesio (696 mg), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (44,0 mg), 1,2-dimetoxietano (5 mL), agua (0,5 mL), solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo (1 mL) y metanol (5 mL).

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 2,47(3H,s), 2,69(3H,brs), 4,23(2H,brs), 7,31-8,30 (5H,m), 9,54 (2H,brs).

Ejemplo 134

Producción de diclorhidrato de 2-(2-amino-2-metilpropil)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de [2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1,1-dimetiletil]carbamato de terc-butilo

5 De la misma manera que en el Ejemplo 71, etapa A, el compuesto del título (780 mg) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (412 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, ácido 3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoico (850 mg), clorocarbonato de 2-metilpropilo (0,507 mL), trietilamina (0,646 mL), tetrahidrofurano (5 mL), solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (4,66 mL) y etanol (10 mL).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ 1,24-1,43(15H,m), 2,92(2H,s), 7,51(1H,s), 11,77-12,47(2H,m).

B) Producción de diclorhidrato de 2-(2-amino-2-metilpropil)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

10 De la misma manera que en el Ejemplo 83, etapa C, el compuesto del título (63 mg) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de [2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1,1-dimetiletil]carbamato de terc-butilo (700 mg) producido anteriormente, 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (1072 mg), carbonato de cesio (1134 mg), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (71,6 mg), 1,2-dimetoxietano (5 mL), agua (0,5 mL), solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo (1 mL) y metanol (4 mL).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ 1,39(6H,s), 2,48(3H,s), 3,02(2H,s), 6,95(3H,brs), 7,39-7,44(1H,m), 8,09(1H,s), 8,37(3H,brs).

Ejemplo 135

Producción de diclorhidrato de 2-(1-amino-1-metiletil)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

20 A una solución de N-[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-2-metilalanina (3,00 g) en tolueno (20 mL), se añadió dicloruro de tionilo (0,673 mL) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, al residuo se añadió 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (1,70 g) producida en el Ejemplo 1, etapa D, piridina (729 mg) y tetrahidrofurano (5 mL), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 15 h. Se añadió acetato de etilo (20 mL) y agua (10 mL) a la mezcla de reacción, y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar [2-[(5-bromo-2-carbamoyltiofen-3-il)amino]-1,1-dimetil-2-oxoetil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo como un aceite amarillo pálido.

30 A una solución de {2-[(5-bromo-2-carbamoyltiofen-3-il)amino]-1,1-dimetil-2-oxoetil}carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo producido anteriormente en etanol (50 mL), se añadió solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (19,2 mL), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M (38,4 mL) bajo enfriamiento con hielo y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL), se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1,78 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Se añadió acetato de etilo (20 mL) y agua (10 mL) a la mezcla de reacción, y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar [1-6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo como un sólido incoloro. De la misma manera que en el Ejemplo 83, etapa C, el compuesto del título (240 mg) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de [1-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo producido anteriormente, 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (1,03 g), carbonato de cesio (1,09 g), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (68,9 mg), 1,2-dimetoxietano (5 mL), agua (0,5 mL), solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo (1 mL) y metanol (4 mL).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ 1,74(6H,s), 2,49(3H,s), 7,41(1H,s), 7,59-8,99(7H,m).

Ejemplo 136

45 Producción de diclorhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de 2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

50 De la misma manera que en el Ejemplo 82, etapa A, el compuesto del título (663 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (636 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, ácido (2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-2-carboxílico (980 mg), clorocarbonato de 2-metilpropilo (0,559 mL), trietilamina (1,20 mL), tetrahidrofurano (30 mL), solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (8,6 mL) y etanol (30 mL).

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 1,19-1,48(9H,m), 2,53-2,68(2H,m), 3,93-4,18(2H,m), 5,06-5,32(1H,m), 5,61-5,83(2H,m), 7,54(1H,s), 12,65 (1H,brs).

B) Producción de diclorhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

- 5 De la misma manera que en el Ejemplo 83, etapa C, el compuesto del título (54 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (100 mg) producido anteriormente, 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (149 mg), carbonato de cesio (474 mg), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (8,9 mg), 1,2-dimetoxietano (3 mL), agua (0,5 mL), solución de ácido clorhídrico al 10 %/metanol (2 mL) y metanol (3 mL).

10 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 2,35-2,47(4H,m), 2,70-2,86(1H,m), 3,62-3,84(2H,m), 4,35-6,05(3H,m), 7,37(1H,s), 8,12(1H,s), 9,71(2H,brs), 12,86(1H,brs).

Ejemplo 137

Producción de diclorhidrato de 2-(2-aminociclopentil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

- 15 A) Producción de [2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)ciclopentil]carbamato de terc-butilo

De la misma manera que en el Ejemplo 82, etapa A, un producto bruto (51 mg) del compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco a partir de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (116 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, ácido (1R*,2S*)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclopentanocarboxílico (180 mg), clorocarbonato de 2-metilpropilo (0,102 mL), trietilamina (0,219 mL), tetrahidrofurano (6 mL), solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (1,57 mL) y etanol (6 mL).

20 MS (ESI+): [M+H]⁺ 414.

MS(ESI+), se encontró: 414.

B) Producción de diclorhidrato de 2-(2-aminociclopentil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

25 De la misma manera que en el Ejemplo 83, etapa C, el compuesto del título (21 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)ciclopentil]carbamato de terc-butilo (51 mg) producido anteriormente, 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (76 mg), carbonato de cesio (241 mg), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (4,5 mg), 1,2-dimetoxietano (3 mL), agua (0,3 mL), solución de ácido clorhídrico al 10 %/metanol (2 mL) y metanol (2 mL).

30 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 1,61-2,34(6H de mayor,6H de menor,m), 2,45(3H de mayor,3H de menor,s), 3,13-3,26(1H de mayor,m), 3,26-3,37(1H de menor,m), 3,82-3,92(1H de menor,m), 4,02-4,15(1H de mayor,m), 7,35(1H de menor,s),7,38(1H de mayor,s), 7,93(3H de menor,brs), 8,04(1H de mayor, 1H de menor,brs), 8,13(3H de mayor,brs), 12,47(1H de mayor, 1H de menor,brs). * La relación de los isómeros observados fue 2,5:1.

Ejemplo 138

- 35 Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(1,3-tiazol-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de 6-bromo-2-(1,3-tiazol-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A una mezcla de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (200 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, trietilamina (0,19 mL) y tetrahidrofurano (4,0 mL), se añadió cloruro de 1,3-tiazol-2-carbonilo (0,22 g) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se vertió agua en el sistema de reacción, y el precipitado se recolectó mediante filtración para proporcionar N-(5-bromo-2-carbamoyltiofen-3-il)-1,3-tiazol-2-carboxamida (290 mg) como un sólido amarillo pálido. A N-(5-bromo-2-carbamoyltiofen-3-il)-1,3-tiazol-2-carboxamida producida anteriormente, se añadió solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (1,75 mL) y 1,2-dimetoxietano (4,0 mL), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 18 h. El sistema de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M a 0 °C. El precipitado se recolectó mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (236 mg) como un sólido blanco.

45 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 7,73(1H,s), 8,03-8,18(2H,m), 13,01(1H,brs).

B) Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(1,3-tiazol-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, el compuesto del título (6 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de 6-bromo-2-(1,3-tiazol-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (230 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (451 mg), carbonato de sodio (233 mg), 1,2-dimetoxietano (3,0 mL), agua (1,5 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (60

50

mg).

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 2,43-2,49(3H,m), 7,53(1H,s), 7,81-8,52(3H,m), 12,61-13,20(2H,m).

Ejemplo 139

Producción de diclorhidrato de 2-(2-aminociclopentil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

5 A) Producción de [2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)ciclopentil]carbamato de terc-butilo

De la misma manera que en el Ejemplo 82, etapa A, un producto bruto (610 mg) del compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco a partir de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (663 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, ácido (1R*,2R*)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclopentanocarboxílico (1,03 g), clorocarbonato de 2-metilpropilo (0,584 mL), trietilamina (1,25 mL), tetrahidrofurano (30 mL), solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (9,0 mL) y etanol (30 mL).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 414.

MS(ESI+), se encontró: 414.

15 B) Producción de diclorhidrato de 2-(2-aminociclopentil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 83, etapa C, el compuesto del título (242 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)ciclopentil]carbamato de terc-butilo (610 mg) producido anteriormente, 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (907 mg), carbonato de cesio (2,88 g), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (54 mg), 1,2-dimetoxietano (7 mL), agua (3 mL), solución de ácido clorhídrico al 10 %/metanol (6 mL) y metanol (6 mL).

20 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 1,66-1,89(4H,m), 2,07-2,32(2H,m), 2,46(3H,s), 3,20-3,30(1H,m), 4,03-4,15(1H,m), 7,39(1H,s), 8,05(1H,s), 8,28 (3H,brs) .

Ejemplo 140

Producción de diclorhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S,3S)-3-metilpirrolidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

25 A) Producción de (3S)-1-(terc-butoxicarbonil)-3-metil-L-prolina

A una mezcla de (3S)-3-metil-L-prolina (250 mg), tetrahidrofurano (10 mL) y solución 1 M de hidróxido de sodio acuoso (2,9 mL) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,67 mL) mientras se agitaba a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se enfrió con hielo y se ajustó hasta un pH 4 mediante la adición por goteo de ácido clorhídrico 1 M (2,9 mL). El producto orgánico se extrajo con acetato de etilo (80 mL) y la capa orgánica obtenida se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo, se añadió acetato de etilo/hexano y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (323 mg) como un sólido blanco.

35 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 1,06-1,11(3H,m), 1,33(9H de mayor,s), 1,39(9H de menor,s), 1,41-1,56(1H,m), 1,87-2,01(1H,m), 2,13-2,25(1H,m), 3,20-3,29(1H,m), 3,37-3,47(1H,m), 3,55-3,62(1H,m), 12,49(1H,brs). La relación de los rotámeros observados fue 2:1.

B) Producción de (2S,3S)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-3-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

De la misma manera que en el Ejemplo 82, etapa A, un producto bruto (276 mg) del compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo pálido a partir de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (208 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, ácido (3S)-1-(terc-butoxicarbonil)-3-metil-L-prolina (323 mg) producida anteriormente, clorocarbonato de 2-metilpropilo (0,183 mL), trietilamina (0,393 mL), tetrahidrofurano (10 mL), solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (2,8 mL) y etanol (10 mL).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 414.

MS(ESI+), se encontró: 414.

45 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 1,03-1,07(3H,m), 1,09(9H de mayor,s), 1,33-1,38(9H de menor,m), 1,47-1,62(1H,m), 1,99-2,11(1H,m), 2,24-2,38(1H,m), 3,42-3,57(2H,m), 4,05-4,15(1H,m), 7,61(1H de menor,s), 7,63(1H de mayor,s), 12,77 (1H,brs). La relación de los rotámeros observados fue 5:2.

C) Producción de diclorhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S,3S)-3-metilpirrolidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 83, etapa C, el compuesto del título (127 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de (2S,3S)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-3-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (272 mg) producido anteriormente, 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (405 mg), carbonato de cesio (1,28 g), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (24 mg), 1,2-dimetoxietano (5 mL), agua (2 mL), solución de ácido clorhídrico al 10 %/metanol (2 mL) y metanol (3 mL).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,17(3H,d,J=6,8Hz), 1,60-1,75(1H,m), 2,14-2,28(1H,m), 2,46(3H,s), 2,50-2,59(1H,m), 3,36-3,48(2H,m), 4,17-4,25(1H,m), 7,37(1H,s), 8,09(1H,s), 9,00(1H,brs), 10,25(1H,brs), 12,94(1H,brs).

Ejemplo 141

10 Producción de diclorhidrato de 2-(4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-2-il)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de 2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

15 A una solución de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxilato de metilo (1,14 g) producido en el Ejemplo 1, etapa C en tetrahidrofurano (20 mL), se añadió solución 1 M de hexametildisilazida de litio-tetrahidrofurano (4,84 mL) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 30 min. A la mezcla de reacción, se añadió una solución de (1S,4R)-3-oxo-1-fenil-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano-5-carboxilato de terc-butilo (700 mg) en tetrahidrofurano (5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M bajo enfriamiento con hielo, y se extrajo con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (5 mL) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 2-[(5-bromo-2-metoxicarbonil)tiofen-3-il]carbamoil]-4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo pálido. A una solución de 2-[(5-bromo-2-metoxicarbonil)tiofen-3-il]carbamoil]-4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo producido anteriormente en etanol (15 mL), se añadió solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (5,00 mL), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 6 M (1,7 mL) bajo enfriamiento con hielo y se concentró a presión reducida. Al residuo, se añadió cloruro de amonio (137 mg), trietilamina (0,520 mL) y N,N-dimetilformamida (5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Al sistema de reacción, se añadió diclorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (399 mg) y 1-hidroxibenzotriazol (278 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. El sistema de reacción se vertió en agua (10 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 mL). La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 2-[(5-bromo-2-carbamoiiltiofen-3-il)carbamoil]-4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo pálido. A una solución de 2-[(5-bromo-2-carbamoiiltiofen-3-il)carbamoil]-4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo producido anteriormente en etanol (5 mL), se añadió solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (1,71 mL), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M (3,4 mL) bajo enfriamiento con hielo, y se extrajo con acetato de etilo (10 mL). La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (62 mg) como un sólido marrón.

40 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,11-1,43(9H,m), 2,25-2,41(1H,m), 2,76-2,91(1H,m), 3,70-3,85(2H,m), 4,72-4,89(1H,m), 6,18-6,44(1H,m), 7,21-7,43(3H,m), 7,49-7,58(2H,m), 7,62-7,70(1H,m), 12,28-12,52(1H,m).

B) Producción de diclorhidrato de 2-(4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-2-il)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

45 De la misma manera que en el Ejemplo 83, etapa C, el compuesto del título (21 mg) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de 2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (58 mg) producido anteriormente, 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (72,6 mg), carbonato de cesio (77,0 mg), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (4,85 mg), 1,2-dimetoxietano (5 mL), agua (0,5 mL), solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo (1 mL) y metanol (4 mL).

50 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 2,48(3H,s), 2,56-5,15(6H,m), 7,27-7,60(7H,m), 8,12(1H,s), 9,12(1H,brs), 10,66(1H,brs), 12,90(1H,brs).

Ejemplo 142

Producción de diclorhidrato de 2-[(1R,3S,4R,5S)o(1S,3S,4S,5S)-5-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

55 A) Producción de (1R*,3S,4R*,5S)-3-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-5-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo

A una solución de ácido (1R*,3S,4R*,5S)-2-(terc-butoxicarbonil)-5-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3-carboxílico (349 mg) y trietilamina (0,190 mL) en tetrahidrofurano (4 mL), se añadió clorocarbonato de 2-metilpropilo (0,178 mL) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Al sistema de reacción, se añadió una solución de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (200 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, en tetrahidrofurano (2 mL), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 18 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/hexano). Al sólido amorfo amarillo pálido obtenido (307 mg), se añadió solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (1,81 mL) y etanol (4,0 mL), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 5 h. El sistema de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M a 0 °C. Al sistema de reacción, se añadió agua (2 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo (2 mL) para proporcionar el compuesto del título (211 mg) como un sólido incoloro.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,13-1,47(1H,m), 1,88-2,15(2H,m), 2,56-2,63(1H,m), 3,97-4,10(1H,m), 4,23-4,34(1H,m), 4,79-4,88(1H,m), 5,05-5,14(1H,m), 7,47-7,74(1H,m), 12,25-12,70(1H,m).

B) Resolución óptica de (1R*,3S,4R*,5S)-3-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-5-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo

Se fraccionó (1R*,3S,4R*,5S)-3-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-5-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (211 mg) mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (columna: CHIRALPAK AD (50 mm i.d.×500 mm L, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), fase móvil: hexano/etanol (800/200) y hexano/etanol (200/800), velocidad de flujo: 80 mL/min, temperatura de columna: 30 °C). Se obtuvo (1R,3S,4R,5S) o (1S,3S,4S,5S)-3-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-5-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (101 mg, >99,9 %ee, fracción eluida con hexano/etanol (800/200), tiempo de retención: 6,3 min) y (1R,3S,4R,5S) o (1S,3S,4S,5S)-3-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-5-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]hexano-2-carboxilato de terc-butilo (100 mg, >99,9 %ee, fracción eluida con hexano/etanol (200/800), tiempo de retención: 8,9 min) en las condiciones de cromatografía líquida de alto rendimiento mencionadas anteriormente. El análisis se realizó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (columna: CHIRALPAK AS-H (4,6 mm i.d.×250 mm L, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), fase móvil: hexano/etanol (850/150), velocidad de flujo: 1 mL/min, temperatura de columna: 30 °C, detección 220 nm).

C) Producción de (1R,3S,4R,5S) o (1S,3S,4S,5S)-5-hidroxi-3-[6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo

De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, el compuesto del título (91 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de (1R,3S,4R,5S) o (1S,3S,4S,5S)-3-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-5-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (100 mg, >99,9 %ee, fracción eluida con hexano/etanol (800/200), tiempo de retención: 6,3 min), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (139 mg), carbonato de sodio (72 mg), 1,2-dimetoxietano (3,0 mL), agua (1,5 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (18 mg).

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1,32-2,01(1H,m), 2,05-2,23(2H,m), 2,42-2,64(3H,m), 2,95-3,20(1H,m), 4,14-4,39(1H,m), 4,51-4,63(1H,m), 5,08-5,25(1H,m), 7,11-7,23(1H,m), 7,73-7,89(1H,m).

D) Producción de diclorhidrato de 2-[(1R,3S,4R,5S) o (1S,3S,4S,5S)-5-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 108, el compuesto del título (59 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de (1R,3S,4R,5S) o (1S,3S,4S,5S)-5-hidroxi-3-[6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (90 mg) producido en el Ejemplo 142, etapa C, metanol (2,0 mL) y solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo (0,457 mL).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,41-1,52(1H,m), 1,62-1,72(1H,m), 1,77-1,86(1H,m), 2,01-2,15(1H,m), 2,46(3H,s), 2,91-3,01(1H,m), 4,01-4,14(1H,m), 4,28-4,42(1H,m), 4,92-5,02(1H,m), 7,35(1H,s), 8,08(1H,s), 8,57-8,68(1H,m), 9,60-9,72(1H,m), 12,97(1H,brs).

Ejemplo 143

Producción de 2-(pirrolidin-1-ilmetil)-6-[5-(trifluorometil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

Se colocó 6-bromo-2-(pirrolidin-1-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (372 mg) producida en el Ejemplo 2, etapa B, ácido 3-(trifluorometil)-1-tritil-1H-pirazol-4-il]borónico (600 mg), carbonato de sodio (314 mg), etanol (10 mL) y agua (1,5 mL) en un matraz, y la atmósfera en el matraz se purgó con argón. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (68,4 mg), y la atmósfera en el matraz se purgó nuevamente con argón, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 5 h. Se añadió acetato de etilo (20 mL) y agua (10 mL) a la mezcla de reacción, y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de

etilo (10 mL×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y la fracción objetivo se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(pirrolidin-1-ilmetil)-6-[3-(trifluorometil)-1-tritil-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona como un aceite incoloro. A 2-(pirrolidin-1-ilmetil)-6-[3-(trifluorometil)-1-tritil-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona producida anteriormente, se añadió solución de ácido clorhídrico/metanol (5 mL), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 6 h. Se añadió acetato de etilo (20 mL) e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (10 mL) a la mezcla de reacción, y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (10 mL×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/metanol) y la fracción objetivo se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (3,8 mg) como un sólido incoloro.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 1,66-1,78(4H,m), 2,54-2,60(4H,m), 3,58(2H,s), 7,37(1H,s), 8,53(1H,s).

Ejemplo 144

15 Producción de clorhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2R*,3S*)-3-fenilpirrolidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de (2R*,3S*)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-3-fenilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

De la misma manera que en el Ejemplo 82, etapa A, un producto bruto (345 mg) del compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco a partir de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (221 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, ácido (2R*,3S*)-1-(terc-butoxicarbonil)-3-fenilpirrolina (437 mg), clorocarbonato de 2-metilpropilo (0,195 mL), trietilamina (0,418 mL), tetrahidrofurano (10 mL), solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (3 mL) y etanol (10 mL).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 1,09(9H de mayor,s), 1,38(9H de menor,s), 2,03-2,35(2H de mayor,2H de menor,m), 3,46-3,70(3H de mayor,2H de menor,m), 4,00-4,13(1H de menor,m), 4,54-4,67(1H de mayor, 1H de menor,m), 7,19-7,36(5H de mayor,5H de menor,m), 7,59-7,65(1H de mayor, 1H de menor,m), 12,78(1H de mayor, 1H de menor,brs). La relación de los rotámeros observados fue 5:2.

B) Producción de clorhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2*,3S*)-3-fenilpirrolidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 83, etapa C, el compuesto del título (185 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de (2R*,3S*)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-3-fenilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (345 mg) producido anteriormente, 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (446 mg), carbonato de cesio (1,42 g), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (27 mg), 1,2-dimetoxietano (6 mL), agua (2 mL), solución de ácido clorhídrico al 10 %/metanol (4 mL) y metanol (5 mL).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 2,15-2,29(1H,m), 2,43-2,60(4H,m), 3,45-3,66(2H,m), 3,76-3,90(1H,m), 4,62(1H,d,J=8,9Hz), 7,28-7,38(5H,m), 7,43(1H,s), 7,86-8,39(1H,m), 9,12-10,47(1H,m), 13,05(1H,brs).

Ejemplo 145

Producción de diclorhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de (2S)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla de ácido (2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-2-carboxílico (1,16 g), trietilamina (1,42 mL) y tetrahidrofurano (12 mL), se añadió clorocarbonato de 2-metilpropilo (0,662 mL) con agitación a temperatura ambiente. Después de 1 h, se añadió 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (752 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, y la mezcla se agitó en un reactor de microondas a 100 °C durante 2 h. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se vertió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (10 mL), se añadió solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (10,2 mL), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y se añadió por goteo ácido clorhídrico 6 M (3,33 mL). La mezcla de reacción se vertió en salmuera y se extrajo con una mezcla de acetato de etilo/tetrahidrofurano 3:1. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/hexano y metanol/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (851 mg) como un sólido blanco. La pureza óptica fue de 51,1 %ee. El análisis se realizó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (columna: CHIRALPAK IC (4,6 mm i.d.×250 mm L, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), fase móvil: hexano/etanol (900/100), velocidad de flujo: 1

mL/min, temperatura de columna: 30 °C, detección 220 nm).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,21-1,47(9H,m), 2,53-2,65(2H,m), 3,92-4,19(2H,m), 5,09-5,31(1H,m), 5,62-5,81(2H,m), 7,54(1H,s), 12,65(1H,brs).

5 B) Resolución óptica de (2S)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

Se fraccionó (2S)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (0,86 g, 51,1 %ee) mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (columna: CHIRALPAK IC (50 mm i.d.×500 mm L, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), fase móvil: hexano/etanol (900/100), velocidad de flujo: 80 mL/min, temperatura de columna: 30 °C). Se obtuvo (2S)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,54 g, 99,8 %ee, tiempo de retención: 10,16 min) y (2R)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,20 g, >99,9 %ee, tiempo de retención: 7,31 min) en las condiciones de cromatografía líquida de alto rendimiento mencionadas anteriormente. El análisis se realizó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (columna: CHIRALPAK IC (4,6 mm i.d.×250 mm L, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), fase móvil: hexano/etanol (900/100), velocidad de flujo: 1 mL/min, temperatura de columna: 30 °C, detección 220 nm).

15 C) Producción de diclorhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

Se colocó (2S)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (900 mg) producido anteriormente, 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (1,35 g), carbonato de cesio (4,27 g), 1,2-dimetoxietano (12 mL) y agua (4 mL) en un matraz, y la atmósfera en el matraz se purgó con argón. Se añadió un complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (80 mg), y la atmósfera en el matraz se purgó nuevamente con argón, y la mezcla se agitó a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con una mezcla 3:1 de acetato de etilo/tetrahidrofurano. La capa orgánica obtenida se lavó sucesivamente con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera (20 mL), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y la fracción objetivo se concentró a presión reducida para proporcionar (2S)-2-{6-[1-(terc-butoxicarbonil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco. A una solución de (2S)-2-{6-[1-(terc-butoxicarbonil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo producido anteriormente en metanol (15 mL), se añadió solución de ácido clorhídrico al 10 %/metanol (14 mL), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, el sólido precipitado se recolectó mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (620 mg) como un sólido blanco.

35 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 2,37-2,53(4H,m), 2,71-2,86(1H,m), 3,61-3,83(2H,m), 4,34-4,51(1H,m), 5,74-6,02(2H,m), 7,36(1H,s), 8,13(1H,brs), 9,74(1H,brs), 9,85-9,96(1H,m), 12,89(1H,brs).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 314.

MS(ESI+), se encontró: 314.

Ejemplo 146

40 Producción de diclorhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2R)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 145, etapa C, el compuesto del título (88 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de (2R)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (117 mg) producido en el Ejemplo 145, etapa B, 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (175 mg), carbonato de cesio (555 mg), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (10 mg), 1,2-dimetoxietano (3 mL), agua (1 mL), solución de ácido clorhídrico al 10 %/acetato de etilo (2 mL) y metanol (3 mL).

45 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 2,38-2,48(4H,m), 2,72-2,87(1H,m), 3,61-3,85(2H,m), 4,36-4,49(1H,m), 5,76-6,02(2H,m), 7,37(1H,s), 8,12(1H,s), 9,62-9,94(2H,m), 12,88(1H,brs).

50 Ejemplo 147

Producción de ditrifluoroacetato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(piperazin-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de 2-[[5-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(metoxicarbonil)tiopen-3-il]carbamoil]piperazin-1,4-dicarboxilato de di-terc-butilo

De la misma manera que en el Ejemplo 123, etapa F, el compuesto del título (250 mg) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de 3-amino-5-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo (327 mg) producido en el Ejemplo 123, etapa C, ácido 1,4-bis(terc-butoxicarbonil)piperazin-2-carboxílico (496 mg), clorocarbonato de 2-metilpropilo (205 mg), trietilamina (304 mg) y tetrahidrofurano (10 mL).

5 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 1,41(9H,s), 1,57(9H,s), 2,47(3H,s), 2,92-3,10(2H,m), 3,30-3,45(4H,m), 3,80-3,90(1H,m), 3,85(3H,s), 5,24(2H,s), 7,10-7,20(1H,m), 7,26-7,40(4H,m), 7,59(1H,s), 8,07(1H,s), 10,76(1H,brs).

B) Producción de 2-[6-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]piperazin-1,4-dicarboxilato de di-terc-butilo

10 De la misma manera que en el Ejemplo 123, etapa G, el compuesto del título (150 mg) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de 2-[5-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(metoxicarbonil)tiofen-3-il]carbamoil]piperazin-1,4-dicarboxilato de terc-butilo (250 mg) producido anteriormente, solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (1 mL), metanol (5 mL) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,92 g), 1-hidroxibenzotriazol (1,35 g), cloruro de amonio (2,14 g), trietilamina (4,05 g), N,N-dimetilformamida (5 mL) y solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (1 mL) y metanol (10 mL).

15 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 1,41(9H,s), 1,58(9H,s), 2,49(3H,s), 3,20-3,50(4H,m), 3,85-4,00(2H,m), 5,07-5,17(1H,m), 5,27(2H,s), 7,12-7,20(2H,m), 7,25-7,40(4H,m), 7,61(1H,s), 10,00(1H,brs).

C) Producción de ditrifluoroacetato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2 piperazin-2-iltieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

20 De la misma manera que en el Ejemplo 123, etapa H, se obtuvo 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(piperazin-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (90 mg) como un sólido incoloro a partir de 2-[6-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]piperazin-1,4-dicarboxilato de di-terc-butilo (150 mg) producido anteriormente, ácido fórmico (5 mL) e hidróxido de paladio al 20 %-carbono (20 mg). Esto se disolvió en ácido trifluoroacético (5 mL), la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se cristalizó a partir de dietil éter para proporcionar el compuesto del título (35 mg) como un sólido incoloro.

25 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 2,47(3H,s), 3,05-3,12(1H,m), 3,90-4,01(4H,m), 4,22-4,32(1H,m), 5,20-5,25(1H,m), 7,44(1H,s), 8,26(1H,s).

Ejemplo 148

Producción de clorhidrato de 2-(2-azabicyclo[2.1.1]hex-1-il)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de 1-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-2-azabicyclo[2.1.1]hexano-2-carboxilato de terc-butilo

30 De la misma manera que en el Ejemplo 71, etapa A, el compuesto del título (180 mg) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (327 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, ácido 2-(terc-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2.1.1]hexano-1-carboxílico (455 mg), clorocarbonato de 2-metilpropilo (273 mg), trietilamina (202 mg), tetrahidrofurano (10 mL), solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (1 mL) y metanol (5 mL).

35 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 1,02(9H,brs), 1,70(2H,dd,J=4,5,1,7Hz), 1,97(2H,brs), 2,64(1H,t,J=2,9Hz), 3,34-3,38(2H,m), 7,19(1H,s).

B) Producción de clorhidrato de 2-(2-azabicyclo[2.1.1]hexan-1-il)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

40 De la misma manera que en el Ejemplo 83, etapa C, el compuesto del título (98 mg) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de 1-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-2-azabicyclo[2.1.1]hexano-2-carboxilato de terc-butilo (150 mg) producido anteriormente, 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (270 mg), carbonato de cesio (290 mg), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (18 mg), 1,2-dimetoxietano (10 mL), agua (1 mL), solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo (2 mL) y metanol (10 mL).

45 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 1,80-1,92(2H,m), 2,47(3H,s), 2,68-2,82(2H,m), 2,92-3,02(1H,m), 3,28-3,40(2H,m), 7,42(1H,s), 8,12(1H,s), 9,95(2H,brs).

Ejemplo 149

Producción de diclorhidrato de 2-[(ciclopentilamino)metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de [(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)metil]ciclopentilcarbamato de terc-butilo

50 De la misma manera que en el Ejemplo 71, etapa A, el compuesto del título (620 mg) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (431 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, N-(terc-

butoxicarbonil)-N-ciclopentilglicina (996 mg), clorocarbonato de 2-metilpropilo (0,531 mL), trietilamina (0,676 mL), tetrahidrofurano (5 mL), solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (4,88 mL) y etanol (5 mL).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ 1,05-2,00(17H,m), 3,63-4,52(3H,m), 7,57(1H,s), 12,42(1H,brs).

B) Producción de diclorhidrato de 2-[(ciclopentilamino)metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tiemo[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

5 De la misma manera que en el Ejemplo 83, etapa C, el compuesto del título (242 mg) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de [(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)metil]ciclopentilcarbamatato de terc-butilo (700 mg) producido anteriormente, 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (1,01 g), carbonato de cesio (1,07 g), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (67,2 mg), 1,2-dimetoxietano (5 mL), agua (0,5 mL), solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo (1 mL) y metanol (4 mL).

10 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ 1,46-1,61(2H,m), 1,66-1,82(4H,m), 1,91-2,06(2H,m), 2,47(3H,s), 3,56-3,73(1H,m), 4,24(2H,qd), 7,39(1H,s), 8,11(1H,s), 9,63(2H,brs).

Ejemplo 150

15 Producción de diclorhidrato de 2-[(1R,3S,4R,5S) o (1S,3S,4S,5S)-5-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tiemo[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de (1R,3S,4R,5S) o (1S,3S,4S,5S)-5-hidroxi-3-[6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo

20 De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, el compuesto del título (87 mg) se obtuvo como un sólido marrón pálido a partir de (1R,3S,4R,5S) o (1S,3S,4S,5S)-3-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-5-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo producido en el Ejemplo 142, etapa B (100 mg), >99,9 %ee, fracción eluida con hexano/etanol (200/800), tiempo de retención: 8,9 min), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (139 mg), carbonato de sodio (72 mg), 1,2-dimetoxietano (3,0 mL), agua (1,5 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (18 mg).

25 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ 1,10-1,49(11H,m), 1,88-2,23(2H,m), 2,37-2,48(3H,m), 2,57-2,67(1H,m), 4,00-4,12(1H,m), 4,24-4,40(1H,m), 4,78-4,93(1H,m), 5,01-5,17(1H,m), 7,32-7,55(1H,m), 7,77-8,36(1H,m), 11,98-12,43(1H,m), 12,80-13,12(1H,m).

B) Producción de diclorhidrato de 2-[(1R,3S,4R,5S) o (1S,3S,4S,5S)-5-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tiemo[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

30 De la misma manera que en el Ejemplo 108, el compuesto del título (50 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de (1R,3S,4R,5S) o (1S,3S,4S,5S)-5-hidroxi-3-[6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (86 mg) producido en el Ejemplo 150, etapa A, metanol (2,0 mL) y solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo (0,436 mL).

35 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ 1,39-1,51(1H,m), 1,62-1,72(1H,m), 1,78-1,88(1H,m), 2,01-2,15(1H,m), 2,46(3H,s), 2,89-2,99(1H,m), 4,00-4,13(1H,m), 4,29-4,42(1H,m), 4,93-5,01(1H,m), 7,35(1H,s), 8,08(1H,s), 8,53-8,71(1H,m), 9,46-9,65(1H,m), 12,91-13,04(1H,m).

Ejemplo 151

Producción de 2-(ciclopentilmetil)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tiemo[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de 5-bromo-3-[(ciclopentilacetil)amino]tiofeno-2-carboxamida

40 De la misma manera que en el Ejemplo 11, etapa A, el compuesto del título (290 mg) se obtuvo como un aceite amarillo a partir de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (200 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, ácido ciclopentilacético (0,113 mL), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (413 mg), N-etil-N-(1-metiletil)propan-2-amina (0,316 mL) y N,N-dimetilformamida (2,0 mL).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1,13-1,30(2H,m), 1,60(4H,s), 1,81-1,94(2H,m), 2,24-2,38(1H,m), 2,39-2,45(2H,m), 5,42(2H,brs), 8,28(1H,s), 10,86(1H,brs).

45 B) Producción de 6-bromo-2-(ciclopentilmetil)tiemo[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A 5-bromo-3-[(ciclopentilacetil)amino]tiofeno-2-carboxamida (290 mg), se añadió solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (1,75 mL) y etanol (3,0 mL), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. El sistema de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M a 0 °C. Se añadió agua (2 mL) y el precipitado se recolectó mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (165 mg) como un sólido blanco.

50 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ 1,12-1,28(2H,m), 1,42-1,75(6H,m), 2,24-2,35(1H,m), 2,60(2H,d,J=7,6Hz), 7,57(1H,s),

12,52(1H,brs).

C) Producción de 2-(ciclopentilmetil)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, el compuesto del título (57 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 6-bromo-2-(ciclopentilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (160 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (315 mg), carbonato de sodio (162 mg), 1,2-dimetoxietano (3,0 mL), agua (1,5 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (42 mg).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,09-1,32(2H,m), 1,40-1,78(6H,m), 2,25-2,40(1H,m), 2,45(3H,brs), 2,61(2H,d,J=7,4Hz), 7,34(1H,s), 7,73-8,37(1H,m), 12,26(1H,brs), 12,95(1H,brs).

10 Ejemplo 152

Producción de {2-[6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]pirrolidin-1-il}acetato de etilo

A) Producción de {2-[6-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]pirrolidin-1-il}acetato de etilo

Una mezcla de 6-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(pirrolidin-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (391 mg) producida en el Ejemplo 124, etapa C, 2-bromoacetato de etilo (184 mg), N-etil-N-(1-metiletil)propan-2-amina (258 mg) y N,N-dimetilformamida (5 mL) se agitó a 60 °C durante 2 h. Se añadió acetato de etilo (50 mL) y agua (50 mL), y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (10 mL×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (140 mg) como un sólido incoloro.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,26(3H,t,J=7,2Hz), 1,73-2,12(3H,m), 2,35-2,57(1H,m), 2,49(3H,s), 2,84(1H,td,J=9,2,6,6Hz), 3,28-3,41(1H,m), 3,41-3,64(2H,m), 4,04(1H,dd,J=9,5,4,1Hz), 4,18(2H,q,J=7,2Hz), 5,27(2H,s), 7,16(1H,s), 7,24-7,47(5H,m), 7,62(1H,s), 10,52(1H,brs).

B) Producción de {2-[6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]pirrolidin-1-il}acetato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 123, etapa H, el compuesto del título (13 mg) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de {2-[6-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]pirrolidin-1-il}acetato de etilo (40 mg) producido anteriormente, hidróxido de paladio (10 mg) y ácido fórmico (5 mL).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,27(3H,t,J=6,9Hz), 1,73-2,14(3H,m), 2,39-2,54(1H,m), 2,55(3H,s), 2,84(1H,td,J=9,2,6,6Hz), 3,36(1H,ddd,J=8,9,6,7,2,5Hz), 3,42-3,64(2H,m), 4,05(1H,dd,J=9,4,4,1Hz), 4,19(2H,q,J=7,1Hz), 7,22(1H,s), 7,83(1H,s).

Ejemplo 153

Producción de 2-(decahidroisoquinolin-1-il)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 71, etapa A, 1-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)octahidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (180 mg) como un sólido incoloro a partir de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (0,22 g) producida en el Ejemplo 1, etapa D, ácido 2-(terc-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2.1.1]hexano-1-carboxílico (0,57 g), clorocarbonato de 2-metilpropilo (0,27 g), trietilamina (0,20 g), tetrahidrofurano (10 mL), solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (1 mL) y metanol (5 mL). De la misma manera que en el Ejemplo 83, etapa C, se obtuvo clorhidrato de 2-(decahidroisoquinolin-1-il)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona a partir del compuesto obtenido anteriormente, 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (270 mg), carbonato de cesio (290 mg), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (18 mg), 1,2-dimetoxietano (10 mL), agua (1 mL), solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo (2 mL) y metanol (10 mL). Esto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (metanol/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (36 mg) como un sólido incoloro.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,21-1,46(8H,m), 1,48-1,70(2H,m), 1,83-1,93(1H,m), 2,13-2,23(1H,m), 2,45(3H,s), 2,65-2,85(2H,m), 3,80-3,90(1H,m), 7,36(1H,s), 8,02(1H,s).

Ejemplo 154

Producción de diclorhidrato de 2-[2-(1-aminociclopropil)etil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 155, etapa G, que se mencionará más adelante, el compuesto del título (18 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de {1-[2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)etil]ciclopropil}carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo (57 mg) producido en el Ejemplo 155, etapa F, 3-metil-4-(4,4,5,5-

tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (77 mg), carbonato de cesio (243 mg), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (4,6 mg), 1,2-dimetoxietano (3 mL), agua (0,3 mL) y solución de ácido clorhídrico al 10 %/metanol (5 mL).

5 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 0,71-0,79(2H,m), 0,88-0,96(2H,m), 2,00-2,11(2H,m), 2,45(3H,s), 2,77-2,87(2H,m), 7,33(1H,s), 8,03(1H,brs), 8,34(3H,brs), 12,34(1H,brs).

Ejemplo 155

Producción de diclorhidrato de 2-(4-azaespiro[2.4]hept-5-il)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de 2-(dietoxifosforil)hex-5-enoato de etilo

10 Se suspendió hidruro de sodio (60 % en aceite, 65,0 g) en tetrahidrofurano (800 mL) en una atmósfera de nitrógeno, y se añadió por goteo (dietoxifosforil)acetato de etilo (200 g) a temperatura ambiente durante 30 min. Una vez completada la adición por goteo, la mezcla se agitó de manera adicional mediante un agitador mecánico durante 30 min. Se añadió por goteo 4-bromobut-1-eno (217 g) a la mezcla de reacción durante 30 min. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h, se dejó que se enfriara hasta temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de solución 1 M de cloruro de amonio acuoso (300 mL). La mezcla se concentró a presión reducida, al residuo se

15 añadió agua (500 mL) y dietiléter (500 mL), y la mezcla se dividió. La capa acuosa se saturó con cloruro de sodio, y la mezcla se extrajo con dietiléter (500 mL \times 2). Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto (241,6 g) del compuesto del título como un aceite amarillo. Este se usó para la reacción siguiente sin purificación adicional.

20 $^1\text{H-NMR(CDCl}_3\text{)}$ δ 1,21-1,30(9H,m), 1,80-2,15(4H,m), 2,88-2,97(1H,m), 4,05-4,20(6H,m), 4,91-5,01(2H,m), 5,65-5,73(1H,m).

B) Producción de ácido 1-but-3-en-1-ilciclopropanocarboxílico

25 Se suspendió hidruro de sodio (60 % en aceite, 42 g) en tolueno (500 mL) en una atmósfera de nitrógeno, y se añadió por goteo una solución de 2-(dietoxifosforil)hex-5-enoato de etilo (241,6 g) producido anteriormente en tolueno (200 mL) a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió una cantidad catalítica de etanol (0,6 mL), y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo. A la mezcla de reacción se añadió oxirano (176,6 g) en un matraz enfriado mediante hielo seco/etanol con una cánula. Se removió el baño de hielo, y la mezcla de reacción se calentó levemente a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición cuidadosa de cloruro de amonio 1 M (500 mL) a 0 °C, y la mezcla se extrajo 3 veces con dietil éter (600 mL). Los extractos combinados se lavaron con

30 hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (400 mL), agua (400 mL) y salmuera (400 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El aceite obtenido se disolvió en etanol (500 mL), y se añadió una solución acuosa (500 mL) de hidróxido de sodio (90,3 g). La mezcla se agitó y se calentó a reflujo durante 12 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, el etanol se evaporó a presión reducida. El residuo se enfrió y se ajustó hasta un pH 1 mediante la adición por goteo de ácido clorhídrico concentrado mientras se mantenía a 0 °C. A partir de la suspensión obtenida, el producto orgánico se extrajo 3 veces con acetato de etilo (400 mL), y los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto (88 g) del compuesto del título como un aceite amarillo. Este se usó para la reacción siguiente sin purificación adicional.

40 $^1\text{H-NMR(CDCl}_3\text{)}$ δ 1,92-2,37(4H,m), 3,53-4,22(4H,m), 5,02-5,06(2H,m), 5,75-5,87(1H,m), 7,81(1H,brs).

C) Producción de (1-but-3-en-1-ilciclopropil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo

45 El producto bruto (130,5 g) de ácido 1-but-3-en-1-ilciclopropanocarboxílico producto anteriormente se disolvió en tetrahidrofurano (1300 mL), y la mezcla se enfrió hasta 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió sucesivamente trietilamina (263 mL) y clorocarbonato de etilo (152,0 g), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa (500) de azida de sodio (152 g), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. Se añadió acetato de etilo (500 mL) y agua (300 mL) a la mezcla de reacción, y la mezcla se dividió. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de anhidro sodio. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tolueno (1000 mL), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Se añadió 2-(trimetilsilil)etanol (118 g) a la mezcla de reacción, y la mezcla se calentó de manera adicional a reflujo

50 durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (600 mL), y la mezcla se lavó sucesivamente con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (148,0 g) como un aceite amarillo.

55 $^1\text{H-NMR(CDCl}_3\text{)}$ δ 0,09(9H,m), 0,65-1,00(6H,m), 1,66-1,68(2H,m), 2,18-2,24(2H,m), 4,14(2H,t,J=7,2Hz), 4,96-5,07(3H,m), 5,83-5,87(1H,m).

D) Producción de 5-(hidroximetil)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo

A una solución de (1-but-3-en-1-ilciclopropil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo (120,0 g) producido anteriormente en diclorometano (1000 mL), se añadió ácido 3-clorobencenocarboxílico (122,0 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (500 mL), y la mezcla se lavó sucesivamente con solución de tiosulfato de sodio acuoso (500 mL) e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (500 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en ácido acético, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El solvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (127,0 g) como un aceite incoloro.

5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 0,01(9H,s), 0,46-1,71(11H,m), 3,64-3,69(1H,m), 4,06-4,10 (3H,m).

E) Producción de ácido 4-{{2-(trimetilsilil)etoxi}carbonil}-4-azaespiro[2.4]heptano-5-carboxílico

A una solución de 5-(hidroximetil)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (42,0 g) producido anteriormente en acetona (600 mL), se añadió reactivo de Jones (257 mL). La suspensión obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se inactivó mediante la adición de 2-propanol (30 mL). El material insoluble se removió mediante filtración. La capa orgánica se separó del filtrado y se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar el producto bruto (21,0 g) del compuesto del título como un aceite amarillo.

15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 0,01-0,05(9H,m), 0,47-0,96(4H,m), 1,74-1,87(2H,m), 2,03-2,51(4H,m), 4,06-4,50(3H,m), 9,60(1H,s).

F) Producción de 5-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 82, etapa A, el compuesto del título (133 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (221 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, el producto bruto (571 mg) de ácido 4-{{2-(trimetilsilil)etoxi}carbonil}-4-azaespiro[2.4]heptano-5-carboxílico producido anteriormente, clorocarbonato de 2-metilpropilo (0,259 mL), trietilamina (0,418 mL), tetrahidrofurano (10 mL), solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (3 mL) y etanol (10 mL).

25 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ -0,15(9H,s), 0,44-0,68(4H,m), 1,20-2,37(6H,m), 3,79-3,95(2H,m), 4,84(1H,dd,J=8,3Hz,3,6Hz), 7,61(1H,s), 12,70(1H,brs).

Además, se obtuvo {1-[2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)etil]ciclopropil}carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo (57 mg). Se considera que el producto bruto de ácido 4-{{2-(trimetilsilil)etoxi}carbonil}-4-azaespiro[2.4]heptano-5-carboxílico producido anteriormente contenía ácido 3-[1-{{2-(trimetilsilil)etoxi}carbonil}amino]ciclopropil]propanoico.

30 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ -0,01(9H,s), 0,58(4H,d,J=14,4Hz), 0,80-0,92(2H,m), 1,79-1,91(2H,m), 2,62-2,75(2H,m), 3,91-4,02(2H,m), 7,33(1H,brs), 7,53(1H,s), 12,52(1H,brs).

G) Producción de diclorhidrato de 2-(4-azaespiro[2.4]hept-5-il)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

Se colocó 5-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (133 mg) producido anteriormente, 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (174 mg), carbonato de cesio (553 mg), 1,2-dimetoxietano (5 mL) y agua (0,8 mL) en un matraz, y la atmósfera en el matraz se purgó con argón. Se añadió complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (10 mg), la atmósfera en el matraz se purgó nuevamente con argón, y la mezcla se agitó a 90 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y la fracción objetivo se concentró a presión reducida para proporcionar 5-{6-[1-(terc-butoxicarbonil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo como un sólido amarillo pálido-blanco. A una solución de 5-{6-[1-(terc-butoxicarbonil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo producido anteriormente en metanol (5 mL), se añadió solución de ácido clorhídrico al 10 %/metanol (5 mL), y la mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió 2-propanol (5 mL) al residuo, y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 30 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se recolectó un sólido precipitado mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (55 mg) como un sólido blanco.

55 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ 0,82-0,95(2H,m), 1,19-1,36(2H,m), 1,98-2,32(3H,m), 2,46-4,89(5H,m), 7,38(1H,s), 8,10(1H,s),

9,22(1H,brs), 10,22(1H,brs), 12,86(1H,brs).

Ejemplo 156

Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S)-4-piperidin-1-ilpirrolidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

5 A) Producción de (2S)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-4-piperidin-1-ilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

De la misma manera que en el Ejemplo 11, etapa A, se obtuvo (2S)-2-[(5-bromo-2-carbamoiitiofen-3-il)carbamoiil]-4-piperidin-1-ilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amorfo marrón pálido (132 mg) a partir de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (200 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, 1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidin-1-il-L-prolina (270 mg), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (413 mg), N-etil-N-(1-metiletil)propan-2-amina (0,316 mL) y N,N-dimetilformamida (5,0 mL). A (2S)-2-[(5-bromo-2-carbamoiitiofen-3-il)carbamoiil]-4-piperidin-1-ilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo producido anteriormente, se añadió solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (0,52 mL) y etanol (1,0 mL), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. El sistema de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M a 0 °C. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (63 mg) como un sólido amorfo marrón pálido.

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1,23-2,01(16H,m), 2,21-2,43(1H,m), 2,49-2,74(4H,m), 3,18-3,32(1H,m), 3,88-4,25(3H,m), 7,27(1H,s).

B) Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S)-4-piperidin-1-ilpirrolidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

20 De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, se obtuvo (2S)-2-[6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-4-piperidin-1-ilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido marrón pálido (57 mg) a partir de (2S)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-4-piperidin-1-ilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (76 mg), carbonato de sodio (40 mg), 1,2-dimetoxietano (1,5 mL), agua (0,75 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (10 mg). A una solución de (2S)-2-[6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-4-piperidin-1-ilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo producido anteriormente en metanol (1,0 mL), se añadió solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo (0,26 mL) mientras se agitaba a temperatura ambiente. Después de agitar el sistema de reacción con calentamiento a 50 °C durante 3 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo se añadió acetato de etilo (1 mL) e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (0,5 mL). El material insoluble se removió mediante filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/hexano y metanol/acetato de etilo). El sólido amarillo pálido obtenido se cristalizó a partir de metanol/acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (19 mg) como un sólido blanco.

35 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,02-1,37(2H,m), 1,51-1,64(1H,m), 1,66-1,91(4H,m), 2,09-2,25(1H,m), 2,25-2,48(6H,m), 2,53-2,64(1H,m), 2,78-2,98(2H,m), 3,16-3,25(1H,m), 3,79-3,91(1H,m), 7,34(1H,s), 8,01(1H,s).

Ejemplo 157

Producción de diclorhidrato de 2-[(1S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de 2,2-dióxido de (4S)-4-(2-cloroetil)-1,3,2-dioxatiolano

40 A una solución de (2S)-butano-1,2,4-triol (10,0 g) y piridina (15,2 mL) en acetonitrilo (100 mL), se añadió cloruro de tionilo (34,4 mL) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Se añadió acetato de etilo (20 mL) y ácido clorhídrico 0,1 M (10 mL) a la mezcla de reacción, y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (10 mL×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y la fracción objetivo se concentró a presión reducida para proporcionar 2-óxido de (4S)-4-(2-cloroetil)-1,3,2-dioxatiolano como un aceite marrón. Una mezcla de 2-óxido de (4S)-4-(2-cloroetil)-1,3,2-dioxatiolano producido anteriormente, periodato de sodio (19,6 g), monohidrato de cloruro de rutenio (172 mg), acetonitrilo (200 mL) y agua (40 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. El acetonitrilo se evaporó a presión reducida, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL×2).

50 Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y la fracción objetivo se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (14,2 g) como un aceite incoloro.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,87-2,43(2H,m), 3,62-3,87(2H,m), 4,26-5,40(3H,m).

B) Producción de clorhidrato de (1S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de etilo

A una suspensión de hidruro de sodio (3,21 g) en 1,2-dimetoxietano (100 mL), se añadió 2,2-dióxido de (4S)-4-(2-cloroetil)-1,3,2-dioxatiolano (7,50 g) producido anteriormente y N-(difenilmetilideno)glicinato de etilo (10,7 g) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 15 h en condiciones de reflujo. Se añadió agua (100 mL) a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en dietiléter (100 mL), se añadió ácido clorhídrico 1 M (48,2 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La capa acuosa separada se lavó con acetato de etilo (100 mL), y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (50 mL), se añadió carbonato de potasio (5,55 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. El material insoluble se removió mediante filtración y se añadió solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo (10 mL) al filtrado. El solvente se evaporó a presión reducida. Al residuo, se añadió acetato de etilo (8 mL) y etanol (2 mL), y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (2,51 g) como un sólido marrón.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,23(3H,t,J=7,1Hz), 1,48-1,73(2H,m), 1,90-2,37(3H,m), 2,87-3,02(1H,m), 3,26-3,40(1H,m), 4,13-4,26(2H,m), 10,22 (2H,brs).

C) Producción de ácido (1S,5R)-2-(terc-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxílico

Una solución de clorhidrato de (1S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de etilo (1,50 g), dicarbonato de di-terc-butilo (1,91 mL) y trietilamina (2,18 mL) en tetrahidrofurano (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Se añadió agua (10 mL) a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (7 mL), se añadió solución 8 M de hidróxido de sodio acuoso (1 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 6 M (1,5 mL) bajo enfriamiento con hielo, y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (1,20 g) como un sólido incoloro.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 0,99(1H,t,J=5,3Hz), 1,40(9H,s), 1,72(1H,dd,J=8,9,4,7Hz), 1,77-1,90(1H,m), 1,95-2,06(1H,m), 2,10-2,24(1H,m), 3,22-3,46(1H,m), 3,60(1H,ddd,J=11,0,9,4,6,2Hz), 12,35(1H,brs).

D) Producción de (1S,5R)-1-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de terc-butilo

De la misma manera que en el Ejemplo 71, etapa A, el compuesto del título (330 mg) se obtuvo como un aceite incoloro a partir de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (321 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, ácido (1S,5R)-2-(terc-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxílico (495 mg) producido anteriormente, clorocarbonato de 2-metilpropilo (0,283 mL), trietilamina (0,503 mL), tetrahidrofurano (10 mL), solución 8 M de hidróxido de sodio acuoso (1,00 mL) y etanol (10 mL).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,00-1,51(10H,m), 1,87-2,05(3H,m), 2,17-2,35(1H,m), 3,22-3,31(1H,m), 3,77(1H,td,J=10,4,4,0Hz), 7,54(1H,s), 12,65(1H,brs).

E) Producción de diclorhidrato de 2-[(1S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 83, etapa C, el compuesto del título (145 mg) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de (1S,5R)-1-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de terc-butilo (301 mg) producido anteriormente, 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (448 mg), carbonato de cesio (474 mg), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (29,9 mg), 1,2-dimetoxietano (5 mL), agua (0,5 mL), solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo (1 mL) y metanol (5 mL).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,77(2H,d,J=7,7Hz), 2,05-2,30(2H,m), 2,46(3H,s), 2,64-2,76(1H,m), 2,94-3,14(1H,m), 3,33-3,48(1H,m), 7,38(1H,s), 8,12(1H,s), 9,82(1H,brs), 10,53(1H,brs).

Ejemplo 158

Producción de 2-[1-(2-hidroxi-etil)pirrolidin-2-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de 6-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[1-(2-hidroxi-etil)pirrolidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

Una mezcla de {2-[6-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]pirrolidin-1-il}acetato de etilo (80 mg) producido en el Ejemplo 152, etapa A, borohidruro de sodio (63 mg), tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 M (2 mL) a la mezcla de reacción bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se neutralizó con solución 1 M de hidróxido de sodio acuoso (2 mL), acetato de etilo (20 mL) y agua (20 mL), y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (10 mL×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El material

insoluble se removió mediante filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y la mezcla se cristalizó a partir de dietiléter para proporcionar el compuesto del título (73 mg) como un polvo blanco.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,55-1,74(2H,m), 1,82-2,06(1H,m), 2,07-2,26(1H,m), 2,27-2,47(5H,m), 2,74-2,90(1H,m), 3,17-3,35(1H,m), 3,39-3,59(3H,m), 5,20(2H,s), 7,08(1H,s), 7,18-7,39(5H,m), 7,49(1H,s).

5 B) Producción de 2-[1-(2-hidroxiethyl)pirrolidin-2-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 123, etapa H, el compuesto del título (40 mg) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de 6-[1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il]-2-[1-(2-hidroxiethyl)pirrolidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (73 mg) producida anteriormente, hidróxido de paladio al 20 %-carbono (20 mg) y ácido fórmico (5 mL).

10 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,69-1,98(3H,m), 2,15-2,33(1H,m), 2,58(3H,s), 3,41(1H,brs), 3,45-3,59(1H,m), 3,65(1H,dd,J=9,2,5,1Hz), 3,98-4,17(4H,m), 4,75(1H,brs), 7,34(2H,s).

Ejemplo 159

Producción de diclorhidrato de 2-[(1R,3S,4R,5R) o (1S,3S,4S,5R)-5-fluoro-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

15 A) Producción de (1R*,3S,4R*,5R)-3-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-5-fluoro-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo

A una solución de ácido (1R*,3S,4R*,5R)-2-(terc-butoxicarbonil)-5-fluoro-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3-carboxílico (352 mg) y trietilamina (0,190 mL) en tetrahidrofurano (4 mL), se añadió clorocarbonato de 2-metilpropilo (0,178 mL) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Al sistema de reacción, se añadió una solución de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (200 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, en tetrahidrofurano (2 mL), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 18 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/hexano). Al sólido amarillo pálido obtenido (328 mg), se añadió solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (1,81 mL) y etanol (4,0 mL), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 5 h. El sistema de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M a 0 °C. Al sistema de reacción se añadió agua (2 mL) y el precipitado se recolectó mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (274 mg) como un sólido incoloro.

20 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,13(5H,s), 1,39(4H,s), 1,47-1,90(2H,m), 2,01-2,21(2H,m), 2,84-2,94(1H,m), 4,02-4,11(1H,m), 4,16-4,30(1H,m), 4,91-5,20(1H,m), 7,64-7,71(1H,m), 12,67(1H,brs).

30 B) Resolución óptica de (1R*,3S,4R*,5R)-3-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-5-fluoro-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo

Se fraccionó (1R*,3S,4R*,5R)-3-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-5-fluoro-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (274 mg) mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (columna: CHIRALPAK AD (50 mm i.d.×500 mm L, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), fase móvil: hexano/etanol (800/200), velocidad de flujo: 80 mL/min, temperatura de columna: 30 °C). Se obtuvo (1R,3S,4R,5R) o (1S,3S,4S,5R)-3-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-5-fluoro-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (130 mg, >99,9 %ee, tiempo de retención: 5,4 min) y (1R,3S,4R,5R) o (1S,3S,4S,5R)-3-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-5-fluoro-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (127 mg, >99,9 %ee, tiempo de retención: 7,5 min) en las condiciones de cromatografía líquida de alto rendimiento mencionadas anteriormente. El análisis se realizó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (columna: CHIRALPAK AS-H (4,6 mm i.d.×250 mm L, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), fase móvil: hexano/etanol (850/150), velocidad de flujo: 1 mL/min, temperatura de columna: 30 °C, detección 220 nm).

45 C) Producción de (1R,3S,4R,5R) o (1S,3S,4S,5R)-5-fluoro-3-[6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo

De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, el compuesto del título (116 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de (1R,3S,4R,5R) o (1S,3S,4S,5R)-3-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-5-fluoro-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (125 mg, >99,9 %ee, tiempo de retención: 5,4 min) producido en el Ejemplo 159, etapa B, 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (173 mg), carbonato de sodio (89 mg), 1,2-dimetoxietano (3,0 mL), agua (1,5 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (23 mg).

50 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,14(5H,s), 1,40(4H,s), 1,48-1,87(2H,m), 2,04-2,23(2H,m), 2,46(3H,brs), 2,83-2,95(1H,m), 4,02-4,14(1H,m), 4,16-4,32(1H,m), 4,89-5,21(1H,m), 7,39-7,51(1H,m), 7,77-8,37(1H,m), 12,38(1H,brs), 12,96(1H,brs).

D) Producción de diclorhidrato de 2-[(1R,3S,4R,5R) o (1S,3S,4S,5R)-5-fluoro-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 108, el compuesto del título (66 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de (1R,3S,4R,5R) o (1S,3S,4S,5R)-5-fluoro-3-[6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (115 mg) producido en el Ejemplo 159, etapa C, metanol (2,0 mL) y solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo (0,581 mL).

- 5 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ 1,75-1,98(3H,m), 2,46(3H,s), 2,53-2,64(1H,m), 3,18-3,25(1H,m), 4,20-4,33(2H,m), 4,93-5,19(1H,m), 7,35(1H,s), 8,09(1H,s), 8,62(1H,brs), 10,04 (1H,brs), 12,95(1H,brs).

Ejemplo 160

Producción de diclorhidrato de 2-[(1R,3S,4R,5R) o (1S,3S,4S,5R)-5-fluoro-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

- 10 A) Producción de (1R,3S,4R,5R) o (1S,3S,4S,5R)-5-fluoro-3-[6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo

Se colocó (1R,3S,4R,5R) o (1S,3S,4S,5R)-3-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-5-fluoro-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (125 mg, >99,9 %ee, tiempo de retención 7,5 min) producido en el Ejemplo 159, etapa B, 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (173 mg), carbonato de sodio (89 mg), 1,2-dimetoxietano (3,0 mL) y agua (1,5 mL) en un matraz, y la atmósfera en el matraz se purgó con argón. Se añadió un complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (23 mg), y la atmósfera en el matraz se purgó nuevamente con argón. El sistema de reacción se agitó a 100 °C durante 3 h y se añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y el extracto se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (108 mg) como un sólido amarillo pálido.

- 15 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ 1,14(5H,s), 1,40(4H,s), 1,50-1,87(2H,m), 2,04-2,23(2H,m), 2,39-2,48(3H,m), 2,86-2,95(1H,m), 4,03-4,12(1H,m), 4,18-4,32(1H,m), 4,92-5,18(1H,m), 7,37-7,49(1H,m), 7,82-8,33(1H,m), 12,29-12,47(1H,m), 12,88-13,02(1H,m).

- 20 B) Producción de diclorhidrato de 2-[(1R,3S,4R,5R) o (1S,3S,4S,5R)-5-fluoro-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A una solución de (1R,3S,4R,5R) o (1S,3S,4S,5R)-5-fluoro-3-[6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (105 mg) producido en el Ejemplo 160, etapa A, en metanol (2,0 mL), se añadió solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo (0,53 mL) a temperatura ambiente con agitación. El sistema de reacción se agitó con calentamiento a 50 °C durante 30 min, y el precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (65 mg) como un sólido incoloro.

- 30 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ 1,71-2,00(3H,m), 2,46(3H,s), 2,51-2,61(1H,m), 3,18-3,27(1H,m), 4,17-4,33(2H,m), 4,93-5,19(1H,m), 7,35(1H,s), 8,09(1H,s), 8,63(1H,brs), 9,88(1H,brs), 12,92(1H,brs).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 346.

- 35 MS(ESI+), se encontró: 346.

Ejemplo 161

Producción de clorhidrato de 2-[(2S)-piperidin-2-il]-6-[5-(trifluorometil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

Se colocó (2S)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,41 g) producido en el Ejemplo 83, etapa B, ácido [3-(trifluorometil)-1-tritil-1H-pirazol-4-il]borónico (1,72 g), carbonato de sodio (902 mg), etanol (15 mL) y agua (3 mL) en un matraz, y la atmósfera en el matraz se purgó con argón. Se añadió tetrakis(trifenilfosfino)paladio(0) (197 mg), la atmósfera en el matraz se purgó nuevamente con argón, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 15 h. Se añadió acetato de etilo (20 mL) y agua (10 mL) a la mezcla de reacción, y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (10 mL×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/hexano) y la fracción objetivo se concentró a presión reducida para proporcionar (2S)-2-[4-oxo-6-[3-(trifluorometil)-1-tritil-1H-pirazol-4-il]-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite incoloro. A una solución de (2S)-2-[4-oxo-6-[3-(trifluorometil)-1-tritil-1H-pirazol-4-il]-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo producido anteriormente en metanol (4 mL), se añadió solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo (1 mL), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 15 h. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (530 mg) como un sólido incoloro.

- 40 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ 1,47-1,93(5H,m), 2,23-2,36(1H,m), 2,95-3,11(1H,m), 3,28-3,34(1H,m), 4,22-4,34(1H,m), 7,39(1H,s), 8,64(1H,s), 9,13(1H,brs), 9,78(1H,brs), 13,04(1H,brs), 14,30(1H,brs).

MS(ESI+):[M+H]⁺370.

MS(ESI+), se encontró: 370.

Ejemplo 162

Producción de diclorhidrato de 6-(5-etil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S)-piperidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

5 A) Producción de N,N-dimetil-1H-pirazol-1-sulfonamida

Se disolvió pirazol (12 g) en tetrahidrofurano (200 mL), se añadió hidruro de sodio (60 % en aceite, 8,46 g) a 0 °C con agitación en una atmósfera de nitrógeno. Después de 20 min, se añadió por goteo cloruro de dimetilsulfamilo (17 mL), y la mezcla se agitó de manera adicional a la misma temperatura durante 1 h y a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (400 mL), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (400 mL) y el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y la fracción objetivo se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (25,3 g) como un aceite incoloro.

¹H-NMR(CDCl₃) δ 2,95(6H,s), 6,40(1H,m), 7,75(1H,m), 7,99(1H,d,J=2,7Hz).

15 B) Producción de 5-etil-N,N-dimetil-1H-pirazol-1-sulfonamida

Se disolvió N,N-dimetil-1H-pirazol-1-sulfonamida (25,3 g) producida anteriormente en tetrahidrofurano (200 mL), y la mezcla se enfrió hasta -78 °C. Se añadió por goteo solución 1,6 M de n-butillitio/hexano (99 mL) con agitación. Una vez completada la adición por goteo, la mezcla se agitó durante 30 min y se añadió por goteo yodoetano (12,8 mL). La mezcla de reacción se agitó de manera adicional durante 30 min y se dejó que se calentara hasta temperatura ambiente. Después de 1 h, dado que la agitación se dificultó debido a la precipitación, se añadió tetrahidrofurano (200 mL) para disolver el precipitado. Después de 2 h de agitación, la mezcla de reacción se vertió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (600 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (400 mL) y el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y la fracción objetivo se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (19,8 g) como un aceite incoloro.

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1,30(3H,t,J=7,8Hz), 2,94(2H,dd,J=15,0Hz,7,5Hz), 3,03(6H,s), 6,13(1H,brs), 7,55(1H,brs).

C) Producción de 4-bromo-5-etil-N,N-dimetil-1H-pirazol-1-sulfonamida

Se disolvió 5-etil-N,N-dimetil-1H-pirazol-1-sulfonamida (19,8 g) producida anteriormente en tetrahidrofurano (300 mL), y se añadió 1-bromopirrolidin-2,5-diona (20,8 g). La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se vertió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con una mezcla de acetato de etilo (400 mL). El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y la fracción objetivo se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (26,2 g) como un aceite amarillo.

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1,24(3H,t,J=7,5Hz), 2,97(2H,dd,J=15,0Hz,7,8Hz), 3,06(6H,s), 7,54(1H,s).

D) Producción de 5-etil-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-sulfonamida

Se colocó 4-bromo-5-etil-N,N-dimetil-1H-pirazol-1-sulfonamida (13,0 g) producida anteriormente, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (12,3 g), acetato de potasio (13,6 g) y 1,2-dimetoxietano (300 mL) en un matraz, y la atmósfera en el matraz se purgó con argón. Se añadió un complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (3,76 g), la atmósfera en el matraz se purgó nuevamente con argón, y la mezcla se agitó a 90 °C durante la noche. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y el material insoluble se removió mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, al residuo se añadió acetato de etilo/hexano 1:1, y el material insoluble se removió mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). La fracción objetivo se concentró a presión reducida y se dejó reposar el residuo obtenido a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con hexano para proporcionar el compuesto del título (6,32 g) como un sólido blanco.

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1,25(3H,t,J=7,5Hz), 1,31(12H,s), 3,03(6H,s), 3,17(2H,dd,J=15,0,7,5Hz), 7,75(1H,s).

50 E) Producción de diclorhidrato de 6-(5-etil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S)-piperidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

Se colocó 5-etil-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-sulfonamida (658 mg) producida anteriormente, (2S)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (414

5 mg) producido en el Ejemplo 83, etapa B, carbonato de cesio (1,96 g), 1,2-dimetoxietano (6 mL) y agua (2 mL) en un matraz, y la atmósfera en el matraz se purgó con argón. Se añadió un complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (37 mg), la atmósfera en el matraz se purgó nuevamente con argón, y la mezcla se agitó a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo/tetrahidrofurano 3:1. La capa orgánica obtenida se lavó sucesivamente con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (metanol/acetato de etilo), y la fracción objetivo se concentró a presión reducida para proporcionar (2S)-2-{6-[1-(dimetilsulfamoil)-5-etil-1H-pirazol-4-il]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco. A una solución de (2S)-2-{6-[1-(dimetilsulfamoil)-5-etil-1H-pirazol-4-il]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo producido anteriormente en metanol (10 mL), se añadió solución de ácido clorhídrico al 10 %/metanol (8 mL), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se añadió acetato de etilo (10 mL). El sólido precipitado se recolectó mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (136 mg) como un sólido blanco.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,25(3H,t,J=7,6Hz), 1,50-1,92(5H,m), 2,24-2,33(1H,m), 2,87(2H,q,J=7,6Hz), 2,96-3,11(1H,m), 3,29-3,40(1H,m), 4,15-4,29(1H,m), 7,32(1H,s), 8,09(1H,s), 9,06-9,22(1H,m), 9,40-9,52(1H,m), 12,82(1H,brs).

Ejemplo 163

Producción de 2-{2-[6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]pirrolidin-1-il}acetamida

20 A) Producción de 2-{2-[6-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]pirrolidin-1-il}acetamida

Una mezcla de {2-[6-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]pirrolidin-1-il}acetato de etilo (80 mg) producido en el Ejemplo 152, etapa A, solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (1 mL) y metanol (5 mL) se agitó a 60 °C durante 2 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 M (2 mL) a la mezcla de reacción bajo enfriamiento con hielo, se añadió acetato de etilo (20 mL) y agua (20 mL), y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (10 mL×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (2 mL), se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (675 mg), 1-hidroxibenzotriazol (397 mg), cloruro de amonio (628 mg) y trietilamina (1,19 g), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h. Se añadió acetato de etilo (20 mL) y agua (20 mL) a la mezcla de reacción, y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (10 mL×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (metanol/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (60 mg) como un sólido incoloro.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,81-2,04(2H,m), 2,26-2,69(2H,m), 2,50(3H,s), 2,91-3,04(1H,m), 3,19(1H,d,J=16,4Hz), 3,48(1H,d,J=16,4Hz), 3,62(1H,brs), 3,84(1H,dd,J=9,0,6,2Hz), 5,28(2H,s), 5,58(2H,brs), 7,12-7,24(2H,m), 7,24-7,47(4H,m), 7,65(1H,s), 8,13(1H,brs).

B) Producción de 2-{2-[6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]pirrolidin-1-il}acetamido

40 De la misma manera que en el Ejemplo 123, etapa H, el compuesto del título (22 mg) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de 2-{2-[6-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]pirrolidin-1-il}acetamida (60 mg) producida anteriormente, hidróxido de paladio al 20 %-carbono (20 mg) y ácido fórmico (5 mL).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,75-2,07(4H,m), 2,43(3H,s), 2,56-2,70(1H,m), 2,88-3,05(1H,m), 3,15-3,25(2H,m), 3,72(1H,brs), 7,19(1H,brs), 7,32-7,41(2H,m), 7,84(1H,brs).

45 Ejemplo 164

Producción de trifluoroacetato de 2-[(2R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de 4-(2-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

50 A una solución mixta de 2-piperidin-4-iletanol (5,0 g), agua (12 mL) y 2-metilpropan-2-ol (9 mL), se añadió hidróxido de sodio (1,6 g) a 0 °C, y el sistema de reacción se agitó durante 30 min. Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (8,5 g) en partes pequeñas, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El sistema de reacción se vertió en agua (100 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 mL). El extracto se lavó con agua y salmuera, y se concentró para proporcionar el compuesto del título (8,8 g).

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1,19-1,23(2H,m), 1,50(9H,s), 1,59-1,61(6H,m), 2,68-2,72(2H,m), 3,68-3,73(2H,m), 4,08(2H,s).

B) Producción de 4-(2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

5 A una solución de clorocromato de piridinio (125,0 g) y acetato de sodio (48,0 g) en diclorometano (300 mL), se añadió una solución de 4-(2-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (89,0 g) en diclorometano (150 mL) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a 25 °C durante 3 h, se añadió dietil éter (300 mL) y se recolectó el material insoluble mediante filtración mediante cromatografía en columna de gel de sílice, y se lavó con dietil éter (1000 mL) y diclorometano/dietil éter (1000 mL). El filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (60,0 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,18-1,22(2H,m), 1,46(9H,s), 1,68-1,72(2H,m), 2,08-2,10(1H,m), 2,38-2,42(2H,m), 2,73-2,77(2H,m), 4,06-4,10(2H,m), 9,78(1H,s).

C) Producción de 4-(2-ciano-2-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

10 A una solución de 4-(2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (60 g) en dietiléter (150 mL), se añadió una solución de cianuro de sodio (32,4 g) en agua (100 mL) y ácido clorhídrico concentrado (55 mL) en partes pequeñas a 0 °C. El sistema de reacción se agitó durante 4 h y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar el compuesto del título (67,0 g).

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,20-1,24(2H,m), 1,50(9H,s), 1,79-1,83(5H,m), 2,70-2,74(2H,m), 3,50-3,54(1H,m), 4,11-4,15(2H,m), 4,56-4,60(1H,m).

D) Producción de 4-{2-ciano-2-[(metilsulfonyl)oxi] etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

20 A una solución de 4-(2-ciano-2-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (67,0 g) y trietilamina (35,0 g) en diclorometano (500 mL), se añadió lentamente una solución de cloruro de metanosulfonyl (36,3 g) en diclorometano (200 mL). El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se añadió a agua helada (300 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (80,0 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,18-1,22(2H,m), 1,48(9H,s), 1,73-1,77(3H,m), 1,93-1,97(1H,m), 2,03-2,07(1H,m), 2,72-2,76(2H,m), 3,23(3H,s), 4,13-4,15(2H,m), 5,27-5,29(1H,m).

E) Producción de 1-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carbonitrilo

25 A una solución de 4-{2-ciano-2-[(metilsulfonyl)oxi]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (80,0 g) en diclorometano (200 mL), se añadió una solución de ácido trifluoroacético (137,0 g) en diclorometano (200 mL), y el sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sistema de reacción se concentró, se añadió acetonitrilo (200 mL) al residuo, y se añadió lentamente trietilamina (98,0 g) a 0 °C. La mezcla se concentró, el residuo se diluyó con diclorometano y la mezcla se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (13,0 g) como un aceite amarillo.

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,58-1,62(3H,m), 1,80-1,84(3H,m), 2,00-2,02(1H,m), 2,88-2,92(3H,m), 3,23-3,27(1H,m), 3,86-3,90(1H,m).

F) Producción de clorhidrato de ácido (2R)-1-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxílico

40 De la misma manera que en el documento (Mi, Y.; Corey, E.J. Tetrahedron Lett. 2006, 47, 2515-2516), se realizó una resolución óptica mediante un método con sal de diastereómero para sintetizar el compuesto del título. Es decir, a una solución de 1-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carbonitrilo (20,0 g) en metanol (100 mL), se añadió lentamente una solución de ácido (+)-tartárico (22,0 g) en metanol (100 mL) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó durante 90 min y se concentró, y el sólido obtenido se cristalizó 4 veces a partir de metanol. El precipitado se removió mediante filtración y el filtrado se concentró. Al residuo, se añadió agua (150 mL), y se añadió hidrogenocarbonato de sodio para alcanzar un pH 8. La mezcla se extrajo con diclorometano (200 mL \times 3) y el extracto se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El sólido blanco obtenido (15,0 g) se disolvió en metanol (100 mL), y se añadió lentamente una solución de ácido (-)-tartárico (16,5 g) en metanol (100 mL) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó durante 90 min y se concentró, y el sólido obtenido se cristalizó 4 veces a partir de metanol para proporcionar (-)-tartrato de (2R)-1-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carbonitrilo (4,0 g, >90 %ee). Al sólido obtenido, se añadió agua (50 mL), y se añadió hidrogenocarbonato de sodio para alcanzar un pH 8. La mezcla se extrajo con diclorometano (100 mL \times 3) y el extracto se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El sólido blanco obtenido (1,75 g) se disolvió en ácido clorhídrico concentrado (50 mL), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. Después de concentrarse, se

50 añadió lentamente al residuo una solución de hidróxido de sodio (1,04 g) en agua (10 mL) a 0 °C. La mezcla se concentró, se añadió ácido clorhídrico concentrado (5 mL) y la mezcla se concentró nuevamente. El sólido blanco obtenido se extrajo con metanol (10 mL). El material insoluble se removió mediante filtración, y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,80 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,68-1,72(4H,m), 1,88-1,92(1H,m), 2,13-2,17(2H,m), 3,32-3,36(4H,m), 4,43(1H,t,J=9,6Hz),

9,89(1H,s), 14,15(1H,brs).

G) Producción de 2-[(2R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-il]-6-bromotieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A una solución de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (200 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, clorhidrato de ácido (2R)-1-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxílico (173 mg) y N-etil-N-(1-metiletil)propan-2-amina (0,395 mL) en N,N-dimetilformamida (4,0 mL), se añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (413 mg) a 0 °C, y el sistema de reacción se agitó a 70 °C durante 20 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar una mezcla de (2R)-N-(5-bromo-2-carbamioiltiofen-3-il)-1-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxamida y el compuesto del título. Una solución mixta de (2R)-N-(5-bromo-2-carbamioiltiofen-3-il)-1-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxamida y el compuesto del título producido anteriormente, y etanol (2,0 mL), y solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (1,8 mL) se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M a 0 °C, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/hexano y metanol/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (114 mg) como un sólido amarillo.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,39-1,52 (2H,m), 1,52-1,66(2H,m), 1,73-1,85(1H,m), 1,85-1,94(1H,m), 2,19-2,32(1H,m), 2,59-2,77(2H,m), 2,83-2,97(1H,m), 3,03-3,16(1H,m), 3,93-4,01(1H,m), 7,60(1H,s).

H) Producción de trifluoroacetato de 2-[(2R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

Se colocó 2-[(2R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-il]-6-bromotieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (110 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (199 mg), carbonato de sodio (103 mg), 1,2-dimetoxietano (2,0 mL) y agua (1,0 mL) en un matraz, y la atmósfera en el matraz se purgó con argón. Se añadió un complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (26 mg), y la atmósfera en el matraz se purgó nuevamente con argón. El sistema de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h, se añadió salmuera, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano y metanol/acetato de etilo), y el sólido marrón pálido obtenido (96 mg) se cristalizó a partir de acetato de etilo/hexano para proporcionar un producto bruto (50 mg) de 2-[(2R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona como un sólido marrón pálido. A una suspensión del producto bruto (50 mg) de 2-[(2R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona producida anteriormente en N,N-dimetilformamida (1,0 mL), se añadió trietilamina (0,020 mL) y dicarbonato de di-terc-butilo (0,034 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar 4-{2-[(2R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-il]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-6-il}-3-metil-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (la posición de Boc en el anillo pirazol no se encuentra identificada) como un sólido amarillo pálido (22 mg). A 4-{2-[(2R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-il]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-6-il}-3-metil-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo producido anteriormente, se añadió agua (0,50 mL) y ácido trifluoroacético (51,6 mg), y el sistema de reacción se agitó a 90 °C durante 30 min. El sistema de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se lavó con metanol (2 mL) y acetato de etilo (2 mL) para proporcionar el compuesto del título (4,0 mg) como un sólido anaranjado.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,74-1,97(4H,m), 2,06-2,29(2H,m), 2,36-2,48(4H,m), 3,22-3,29(2H,m), 3,42-3,79(2H,m), 4,67-4,81(1H,m), 7,44(1H,s), 7,86-8,29(1H,m), 9,83(1H,brs), 12,68(1H,brs).

Ejemplo 165

Producción de diclorhidrato de 2-(2-azabicyclo[2.1.1]hex-1-il)-6-[5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 161, el compuesto del título (12 mg) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de 1-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-2-azabicyclo[2.1.1]hexano-2-carboxilato de terc-butilo (35,0 mg) producido en el Ejemplo 148, etapa A, ácido [3-(trifluorometil)-1-tritil-1H-pirazol-4-il]borónico (71,7 mg), carbonato de cesio (22,5 mg), etanol (5 mL), agua (0,5 mL), tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (4,90 mg), metanol (4 mL) y solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo (1 mL).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,84-1,90(2H,m), 2,72-2,81(2H,m), 2,94-2,99(1H,m), 3,30-3,38(2H,m), 7,43(1H,s), 8,63(1H,s), 9,88-10,26(3H,m), 13,03(1H,brs), 14,26(1H,brs).

Ejemplo 166

Producción de 2-ciclohexil-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de 6-bromo-2-ciclohexiltieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A una solución mixta de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (200 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, trietilamina (0,19 mL) y tetrahidrofurano (4,0 mL), se añadió cloruro de ciclohexanocarbonilo (0,18 mL) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se vertió agua en el sistema de reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 5-bromo-3-[(ciclohexilcarbonil)amino]tiofeno-2-carboxamida. A 5-bromo-3-[(ciclohexilcarbonil)amino]tiofeno-2-carboxamida producida anteriormente, se añadió solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (0,90 mL) y etanol (2,0 mL), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. El sistema de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M a 0 °C. Se añadió agua (2 mL) y el precipitado se recolectó mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (252 mg) como un sólido blanco.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 1,14-1,38(3H,m), 1,44-1,62(2H,m), 1,63-1,95(5H,m), 2,55-2,67(1H,m), 7,57(1H,s), 12,45(1H,brs).

B) Producción de 2-ciclohexil-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, el compuesto del título (158 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de 6-bromo-2-ciclohexiltieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (250 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (492 mg), carbonato de sodio (254 mg), 1,2-dimetoxietano (4,0 mL), agua (2,0 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (65 mg).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 1,11-1,97(10H,m), 2,45(3H,s), 2,54-2,68(1H,m), 7,35(1H,s), 7,95(1H,brs), 12,20(1H,brs), 12,96(1H,brs).

Ejemplo 167

Producción de 2-metil-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de 6-bromo-2-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 166, etapa A, el compuesto del título (131 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (200 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, trietilamina (0,19 mL), tetrahidrofurano (4,0 mL), cloruro de acetilo (0,096 mL), solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (0,45 mL) y etanol (2,0 mL).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 2,36(3H,s), 7,54(1H,s), 12,55(1H,brs).

B) Producción de 2-metil-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, el compuesto del título (74 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 6-bromo-2-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (130 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (327 mg), carbonato de sodio (169 mg), 1,2-dimetoxietano (3,0 mL), agua (1,5 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (43 mg).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 2,36(3H,s), 2,44(3H,s), 7,31(1H,s), 7,98(1H,brs), 12,30(1H,brs), 12,96(1H,brs).

Ejemplo 168

Producción de 2-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]metil-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa B, se obtuvo 6-bromo-2-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]metil-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (160 mg) como un sólido blanco a partir de 6-bromo-2-(clorometil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (300 mg) producida en el Ejemplo 2, etapa A, 1-amino-2-metilpropan-2-ol (191 mg), carbonato de potasio (445 mg), yoduro de sodio (16 mg) y N,N-dimetilformamida (5,0 mL). Una mezcla de 6-bromo-2-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]metil-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (130 mg) producida anteriormente, trietilamina (0,060 mL), dicarbonato de di-terc-butilo (0,100 mL), N,N-dimetilpiridin-4-amina (4,78 mg) y N,N-dimetilformamida (2,0 mL) se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/hexano y metanol/acetato de etilo) para proporcionar [(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)metil](2-hidroxi-2-metilpropil)carbamato de terc-butilo (la posición de Boc en el anillo pirazol no se encuentra identificada) (96 mg) como un sólido blanco. De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, se obtuvo (2-hidroxi-2-metilpropil)[6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]metil]carbamato de terc-butilo (30 mg) como un sólido amarillo pálido a partir de [(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)metil](2-hidroxi-2-metilpropil)carbamato de terc-butilo (95 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (135 mg), carbonato de sodio (70 mg), 1,2-dimetoxietano (2,0 mL), agua (1,0 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (18 mg). A una solución de (2-hidroxi-2-metilpropil)[6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-

5 i]metil}carbamato de terc-butilo (30 mg) producido anteriormente en metanol (3,0 mL), se añadió solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo (1,0 mL) mientras se agitaba a temperatura ambiente. El sistema de reacción se agitó con calentamiento a 50 °C durante 5 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/hexano y metanol/acetato de etilo) y el sólido amarillo pálido obtenido se cristalizó a partir de metanol/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (13 mg) como un sólido incoloro. ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,09(6H,s), 2,41(2H,s), 2,45(3H,s), 3,70(2H,s), 4,38(1H,brs), 7,36(1H,s), 8,01(1H,brs).

Ejemplo 169

Producción de 2-[(2-hidroxietil)(metil)amino]metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

10 A) Producción de 6-bromo-2-[(2-hidroxietil)(metil)amino]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa B, el compuesto del título (128 mg) se obtuvo como un sólido marrón pálido a partir de 6-bromo-2-(clorometil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (300 mg) producida en el Ejemplo 2, etapa A 2-(metilamino)etanol (0,172 mL), carbonato de potasio (445 mg), yoduro de sodio (16 mg) y N,N-dimetilformamida (5,0 mL).

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,22 (3H, s), 2,52-2,57 (2H, m), 3,50(2H,t,J=5,5Hz), 3,55(2H,s), 4,63(1H,s), 7,60(1H,s), 12,10(1H,brs).

B) Producción de 2-[(2-hidroxietil)(metil)amino]metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

20 De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, se obtuvo el compuesto del título (10 mg) como un sólido marrón pálido a partir de 6-bromo-2-[(2-hidroxietil)(metil)amino]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (28 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (54 mg), carbonato de sodio (28 mg), 1,2-dimetoxietano (1,0 mL), agua (0,5 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (7 mg).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,24 (3H, s), 2,45 (3H, s), 2,55 (2H,t,J=5,6Hz), 3,51(2H,t,J=5,6Hz), 3,55(2H,s), 7,36(1H,s), 7,92(1H,brs), 12,98(1H,brs).

25 Ejemplo 170

Producción de trifluoroacetato de 2-[(2S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de clorhidrato de ácido (2S)-1-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxílico

30 De la misma manera que en el documento (Mi, Y.; Corey, E.J. Tetrahedron Lett. 2006, 47, 2515-2516), se realizó una resolución óptica mediante un método con sal de diastereómero para sintetizar el compuesto del título. Es decir, a una solución de 1-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carbonitrilo (20,0 g) producido en el Ejemplo 164, etapa E, en metanol (100 mL), se añadió lentamente una solución de ácido (+)-tartárico (22,0 g) en metanol (100 mL) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó durante 90 min y se concentró, y el sólido obtenido se cristalizó 4 veces a partir de metanol para proporcionar (+)-tartrato de (2S)-1-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carbonitrilo (3,0 g, >90 %ee). Al sólido obtenido, se añadió agua (50 mL), y se añadió hidrogenocarbonato de sodio para alcanzar un pH 8. La mezcla se extrajo con diclorometano (100 mL×3) y el extracto se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El sólido blanco obtenido (1,4 g) se disolvió en ácido clorhídrico concentrado (50 mL), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. Después de concentrarse, se añadió lentamente al residuo una solución de hidróxido de sodio (0,83 g) en agua (10 mL) a 0 °C. La mezcla se concentró, se añadió ácido clorhídrico concentrado (5 mL) y la mezcla se concentró nuevamente. El sólido blanco obtenido se extrajo con metanol (10 mL). El material insoluble se removió mediante filtración, y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,7 g).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,88-1,92(5H,m), 2,13-2,17(2H,m), 3,32-3,36(4H,m), 4,43(1H,t,J=9,6Hz), 10,01(1H,s), 14,10(1H,brs).

B) Producción de 2-[(2S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-il]-6-bromotieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

45 A una solución de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (600 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, clorhidrato de ácido (2S)-1-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxílico (520 mg) y N-etil-N-(1-metiletil)propan-2-amina (1,19 mL) en N,N-dimetilformamida (10 mL), se añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1,24 g) a 0 °C, y el sistema de reacción se agitó a 70 °C durante 20 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar una mezcla de (2S)-N-(5-bromo-2-carbamoyltiofen-3-il)-1-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxamida y el compuesto del título. Una solución mixta de (2S)-N-(5-bromo-2-carbamoyltiofen-3-il)-1-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxamida y el compuesto del título producido anteriormente en etanol (4,0 mL), y solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (2,7 mL) se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido

clorhídrico 1 M a 0 °C, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/hexano y metanol/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (220 mg) como un sólido amarillo.

5 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,40-1,63(4H,m), 1,73-1,94(2H,m), 2,18-2,30(1H,m), 2,60-2,71(2H,m), 2,83-2,97(1H,m), 3,04-3,17(1H,m), 3,89-4,01(1H,m), 7,60(1H,s).

C) Producción de trifluoroacetato de 2-[(2S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

10 Se colocó 2-[(2S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-il]-6-bromotieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (210 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (571 mg), carbonato de sodio (196 mg), 1,2-dimetoxietano (4,0 mL) y agua (2,0 mL) en un matraz, y la atmósfera en el matraz se purgó con argón. Se añadió un complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (252 mg), y la atmósfera en el matraz se purgó nuevamente con argón. El sistema de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h, se añadió salmuera, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano y metanol/acetato de etilo para proporcionar un producto bruto (96 mg) de 2-[(2S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona como un sólido marrón pálido. A una suspensión del producto bruto (96 mg) de 2-[(2S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona producida anteriormente en N,N-dimetilformamida (1,0 mL), se añadió trietilamina (0,039 mL) y dicarbonato de di-terc-butilo (0,065 mL). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 18 h, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar 4-{2-[(2S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-il]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-6-il}-3-metil-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (la posición de Boc en el anillo pirazol no se encuentra identificada) como un sólido amarillo pálido (49 mg). A 4-{2-[(2S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-il]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-6-il}-3-metil-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo producido anteriormente, se añadió agua (0,50 mL) y ácido trifluoroacético (50,6 mg), y el sistema de reacción se agitó a 90 °C durante 30 min. El sistema de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/hexano y metanol/acetato de etilo) para proporcionar un sólido amarillo pálido. El sólido amarillo pálido obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento {columna: L-columna 2 ODS (20 mm i.d.×50 mm L), fase móvil: solución de ácido trifluoroacético acuoso al 0,1 %/solución de ácido trifluoroacético al 0,1 %-acetonitrilo}. La fracción objetivo se concentró a presión reducida y el residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (6 mg) como un sólido incoloro.

35 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,70-1,95(4H,m), 2,05-2,25(2H,m), 2,36-2,48(4H,m), 3,21-3,31(2H,m), 3,42-3,56(1H,m), 3,59-3,78(1H,m), 4,57-4,84(1H,m), 7,44(1H,s), 7,81-8,44(1H,m), 9,81(1H,brs), 12,43-13,20(2H,m).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 342.

MS(ESI+), se encontró: 342.

Ejemplo 171

40 Producción de diclorhidrato de 2-[(1R*,6R*)-3-azabicyclo[4.1.0]hept-4-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]pent-4-enoato de metilo

45 Una mezcla de ácido 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]pent-4-enoico (20,0 g), carbonato de potasio (13,2 g) y N,N-dimetilformamida (100 mL) se agitó durante 15 min. La mezcla se enfrió hasta 0 °C, se añadió yodometano (9,2 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el residuo se lavó con acetato de etilo. El filtrado se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico al 5 % y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (21,0 g).

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1,45(9H,s), 2,47-2,58(2H,m), 3,75(3H,s), 4,40(1H,q,J=6,4Hz), 5,07(1H,d,J=5,6Hz), 5,13-5,16(2H,m), 5,66-5,74(1H,m).

50 B) Producción de 2-[(terc-butoxicarbonil)(prop-2-en-1-il)amino]pent-4-enoato de metilo

55 Una solución de 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]pent-4-enoato de metilo (10,5 g) producido anteriormente en etanol (50 mL) se enfrió hasta -20 °C, se añadió 3-bromoprop-1-eno (6,1 g) e hidruro de sodio (60 % en aceite, 2,0 g), y la mezcla se agitó a -20 °C durante 1,5 h y se inactivó mediante la adición de una solución de cloruro de amonio acuoso saturado (20 mL). El producto orgánico se extrajo con dietiléter, y el extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto

del título (9,9 g).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1,47(9H,s), 2,59-2,75(2H,m), 3,72(3H,s), 3,79-4,15(3H,m), 5,08-5,36(4H,m), 5,74-5,84(2H,m).

C) Producción de [1-(hidroximetil)but-3-en-1-il]prop-2-en-1-ilcarbamato de terc-butilo

5 A una mezcla de 2-[(terc-butoxicarbonil)(prop-2-en-1-il)amino]pent-4-enoato de metilo (5,0 g) producido anteriormente y tetrahidrofurano (100 mL), se añadió solución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio/tolueno (60 mL) a 0 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con solución de tartrato de potasio y sodio acuoso, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (3,76 g).

10 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1,45(9H,s), 2,35-2,37(2H,m), 3,49-3,84(5H,m), 5,01-5,18(4H,m), 5,69-5,87(2H,m).

D) Producción de 4-nitrobenzoato de 2-[(terc-butoxicarbonil)(prop-2-en-1-il)amino]pent-4-en-1-ilo

15 A una mezcla de [1-(hidroximetil)but-3-en-1-il]prop-2-en-1-ilcarbamato de terc-butilo (15,0 g) producido anteriormente, trietilamina (19,0 g) y diclorometano (150 mL), se añadió N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,7 g). A la mezcla, se añadió por goteo una solución de cloruro de 4-nitrobenzoilo (14,2 g) en diclorometano (30 mL), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, la mezcla se extrajo con diclorometano, y el extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (14,1 g).

20 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1,45(9H,s) 2,33-2,38(1H,m) 2,42-2,47(1H,m), 3,73(1H,s), 3,84(1H,s), 4,38-4,52(3H,m), 5,01-5,16(4H,m), 5,72-5,79(2H,m), 8,19(2H,d,J=8,0Hz), 8,26-8,28(2H,m).

E) Producción de 2-([(4-nitrofenil)carbonil]oxi)metil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

25 Una solución de 4-nitrobenzoato de 2-[(terc-butoxicarbonil)(prop-2-en-1-il)amino]pent-4-en-1-ilo (14,0 g) producido anteriormente en benceno (300 mL) se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 15 min y se enfrió hasta 10 °C. Se añadió reactivo de Grubbs (1,9 g) a 10 °C, y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h. Se añadió dimetilsulfóxido (8,6 mL), y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (11,3 g).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1,25-1,33(9H,m), 2,01-2,09(1H,m), 2,51-2,56(1H,m), 3,60-3,64(1H,m), 4,14-4,44(3H,m), 4,75-4,79(1H,m), 5,69-5,77(2H,m), 8,20(2H,d,J=8,4Hz), 8,25(2H,s).

30 F) Producción de (1R*,4S*,6R*)-4-([(4-nitrofenil)carbonil]oxi)metil)-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de terc-butilo

35 Se disolvió 2-([(4-nitrofenil)carbonil]oxi)metil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (10,0 g) producido anteriormente en diazometano al 5 %/diel éter (1,4 L), se añadió acetato de paladio (689 mg) a 10 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 40 min. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar una mezcla de 2-([(4-nitrofenil)carbonil]oxi)metil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo y el compuesto del título. La mezcla obtenida se sometió a 3 repeticiones de una operación de reacción similar para proporcionar el compuesto del título (8,4 g).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 0,12-0,15(1H,m), 0,69-0,74(1H,m), 0,95-1,02(2H,m), 1,40(9H,s), 1,80-1,97(2H,m), 3,39-3,43(1H,m), 3,82-3,91(1H,m), 4,24-4,48(3H,m), 8,16-8,20(2H,m), 8,27-8,29(2H,m).

G) Producción de (1R*,4S*,6R*)-4-(hidroximetil)-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de terc-butilo

40 A una mezcla de (1R*,4S*,6R*)-4-([(4-nitrofenil)carbonil]oxi)metil)-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de terc-butilo (8,2 g) producido anteriormente, tetrahidrofurano (70 mL), metanol (70 mL) y agua (35 mL), se añadió monohidrato de hidróxido de litio (2,7 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (3,5 g).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 0,24(1H,brs), 0,61-0,64(1H,m), 0,88-0,92(2H,m), 1,24-1,29(1H,m), 1,45(9H,m), 1,73(2H,brs), 1,88(1H,brs), 3,47(1H,brs), 3,58-3,61(1H,m), 3,67-3,72(1H,m), 4,00-4,13(1H,m).

H) Producción de (1R*,4S*,6R*)-4-formil-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de terc-butilo

50 Una solución de (1R*,4S*,6R*)-4-(hidroximetil)-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de terc-butilo (200 mg) producido anteriormente y periodinano de Dess-Martin (450 mg) en diclorometano (10 mL) se agitó a 0 °C durante 3

h. Se añadió agua (10 mL), y la mezcla se extrajo con diclorometano. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (160 mg).

5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 0,17-0,27(1H,m), 0,67-0,72(1H,m), 0,85-1,14(2H,m), 1,42-1,48(9H,m), 1,66-1,77(1H,m), 2,27-2,39(1H,m), 3,49-3,89(2H,m), 3,97-4,25(1H,m), 9,52(1H,s).

I) Producción de ácido (1R*,4S*,6R*)-3-(terc-butoxicarbonil)-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-4-carboxílico

10 A una solución de (1R*,4S*,6R*)-4-formil-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de terc-butilo (700 mg) producido anteriormente en t-butanol (20 mL), se añadió 2-metilbut-2-eno (0,5 mL), clorito de sodio (367 mg) y solución 1,67 M de dihidrogenofosfato de sodio acuoso (1,67 mL). La reacción de oxidación tuvo lugar a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó con agua. La mezcla se ajustó hasta un pH 4 con ácido clorhídrico al 5 % y se extrajo con dietil éter. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (562 mg).

15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 0,07-0,17(1H,m), 0,56-0,62(1H,m), 0,88-0,97(1H,m), 1,31-1,39(9H,m), 1,72-1,76(1H,m), 2,16-2,31(1H,m), 3,33-3,38(2H,m), 3,52-3,63(1H,m), 4,02-4,21(1H,m).

J) Producción de (1R*,6R*)-4-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de terc-butilo

20 De la misma manera que en el Ejemplo 82, etapa A, el compuesto del título (310 mg) se obtuvo como un aceite blanco a partir de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (663 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, ácido (1R*,4S*,6R*)-3-(terc-butoxicarbonil)-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-4-carboxílico (1,09 g) producido anteriormente, clorocarbonato de 2-metilpropilo (0,584 mL), trietilamina (1,25 mL), tetrahidrofurano (12 mL), solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (9 mL) y etanol (12 mL).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ 0,18-1,37(13H,m), 1,87-2,39(2H,m), 3,52-4,59(3H,m), 7,57-7,63(1H,m), 12,63(1H,brs).

25 K) Producción de diclorhidrato de 2-[(1R*,6R*)-3-azabicyclo[4.1.0]hept-4-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

30 De la misma manera que en el Ejemplo 83, etapa C, el compuesto del título (148 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de (1R*,6R*)-4-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de terc-butilo (310 mg) producido anteriormente, 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (448 mg), carbonato de cesio (711 mg), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (53 mg), 1,2-dimetoxietano (7,5 mL), agua (0,75 mL), solución 4 M de ácido clorhídrico/ciclopentilmetiléter (2 mL) y metanol (3 mL).

35 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ 0,51-2,27(6H de mayor,6H de menor,m), 2,42-2,47(3H de mayor,3H de menor,m), 3,02-4,03(3H de mayor,3H de menor,m), 7,32(1H de menor,s), 7,34(1H de mayor,s), 8,11-8,12(1H de mayor,1H de menor,m), 8,99-9,72(2H de mayor,2H de menor,m), 12,71-12,91(1H de mayor,1H de menor,m). La relación de los diastereómeros observados fue 3:2.

Ejemplo 172

Producción de clorhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S)-piperidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de (2S)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

40 Una solución de ácido (2S)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-2-carboxílico (37,8 g) en tetrahidrofurano (375 mL) se enfrió hasta una temperatura interna de 10 °C en un baño de hielo. Se añadió trietilamina (23,0 mL), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 min. A la mezcla, se añadió por goteo clorocarbonato de 2-metilpropilo (21,4 mL) durante 30 min (temperatura interna de 8-13 °C). El baño de hielo se removió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego, a la mezcla de reacción, se añadió 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (16,6 g) producida en el Ejemplo 1, etapa D, y la mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h, y se añadió acetato de etilo (750 mL) e hidrogenocarbonato de sodio acuoso (750 mL). El precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con agua para proporcionar un producto bruto (18,6 g) de (2S)-2-[(5-bromo-2-carbamoyltiofen-3-il)carbamoil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco. La capa orgánica se separó del licor madre y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo oleoso amarillo obtenido (38 g) y el producto bruto (18,6 g) de (2S)-2-[(5-bromo-2-carbamoyltiofen-3-il)carbamoil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo producido anteriormente se combinaron, y se añadió etanol (375 mL) y solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (188 mL). La mezcla se agitó a 75 °C durante 2 h y se enfrió en un baño de hielo, y se añadió agua (125 mL). La mezcla se ajustó hasta un pH 7 mediante ácido clorhídrico 6 M (117 mL) al tiempo que se mantuvo la temperatura interna a 4-8 °C. La

mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo durante 30 min y el precipitado se recolectó mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (24,8 g) como un sólido blanco. La pureza óptica fue de 38,7 %ee. El análisis se realizó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (columna: CHIRALPAK AD-H (4,6 mm i.d.×250 mm L, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), fase móvil: hexano/2-propanol/dietilamina (700/300/1), velocidad de flujo: 1 mL/min, temperatura de columna: 30 °C, detección 220 nm).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,09-1,45(1H,m), 1,46-1,58(1H,m), 1,60-1,86(2H,m), 1,98-2,14(1H,m), 3,38-3,53(1H,m), 3,75-3,89(1H,m), 4,89-5,10(1H,m), 7,58(1H,s), 12,64(1H,brs).

B) Resolución óptica de (2S)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se fraccionó (2S)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (10,1 g, 38,7 %ee) mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (columna: CHIRALPAK AD (50 mm i.d.×500 mm L, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), fase móvil: hexano/2-propanol/dietilamina (700/300/1), velocidad de flujo: 80 mL/min, temperatura de columna: 30 °C). Se obtuvo (2S)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (6,59 g, >99,9 %ee, tiempo de retención: 6,32 min) y (2R)-2-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,71 g, >99,9 %ee, tiempo de retención: 8,6 min) en las condiciones de cromatografía líquida de alto rendimiento mencionadas anteriormente. El análisis se realizó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (columna: CHIRALPAK AD-H (4,6 mm i.d.×250 mm L, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), fase móvil: hexano/2-propanol/dietilamina (700/300/1), velocidad de flujo: 1 mL/min, temperatura de columna: 30 °C, detección 220 nm).

C) Producción de clorhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S)-piperidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

El licor madre finalmente obtenido mediante la etapa de cristalización en el Ejemplo 83, etapa D, se concentró a presión reducida. Al residuo, se añadió etanol (7 mL), y la mezcla se calentó con agitación a 80 °C. Se añadió agua (0,5 mL), y la solución obtenida se enfrió gradualmente hasta temperatura ambiente mientras se agitaba. Después de 2 h, el sólido precipitado se recolectó mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (75 mg) como un sólido blanco.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,51-1,92(5H,m), 2,25-2,33(1H,m), 2,46(3H,s), 2,97-3,10(1H,m), 3,35-3,39(1H,m), 4,16-4,25(1H,m), 7,34(1H,s), 8,00(1H,brs), 9,23(1H,brs), 13,02(1H,brs).

MS(ESI+): [M+H]⁺ 316.

MS(ESI+), se encontró: 316.

Ejemplo 173

Producción de 2-{2-[(2-hidroxietyl)(metil)amino]etyl}-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A una mezcla de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (300 mg) producida en el Ejemplo 1, etapa D, trietilamina (0,208 mL) y tetrahidrofurano (7,0 mL), se añadió cloruro de 3-cloropropanoilo (0,143 mL) mientras se agitaba a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se añadió 2-(metilamino)etanol (0,542 mL). La mezcla de reacción se agitó con calentamiento a 70 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se neutralizó con solución 1 M de ácido clorhídrico acuoso a 0 °C y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/hexano y metanol/acetato de etilo) para proporcionar 6-bromo-2-{2-[(2-hidroxietyl)(metil)amino]etyl}tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (405 mg) como un sólido amarillo pálido. De la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, se obtuvo el compuesto del título (22 mg) como un sólido marrón pálido a partir de 6-bromo-2-{2-[(2-hidroxietyl)(metil)amino]etyl}tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (50 mg) producida anteriormente, 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (93 mg), carbonato de sodio (48 mg), 1,2-dimetoxietano (1,0 mL), agua (0,5 mL) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (12 mg).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 2,24(3H,s), 2,39-2,48(5H,m), 2,70-2,84(4H,m), 3,46(2H,t,J=6,2Hz), 4,42(1H,brs), 7,33(1H,s), 7,67-8,32(1H,m), 12,15-13,16(2H,m).

Ejemplo 174

Producción de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S)-piperidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

Se suspendió diclorhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S)-piperidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (255 mg) producido en el Ejemplo 83, etapa D, en metanol (7 mL), y se añadió trietilamina (0,28 mL) para proporcionar una solución. A la mezcla, se añadió gel de sílice básica (5 g) y se mezcló. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (metanol/acetato de etilo). La fracción objetivo se concentró a presión reducida y se añadió acetato de etilo (10 mL) al residuo obtenido. El precipitado se recolectó mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (183 mg) como un sólido blanco.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,36-1,62(4H,m), 1,77-1,94(2H,m), 2,44(3H,s), 2,59-2,69(1H,m), 2,98-3,08(1H,m), 3,60-3,68(1H,m), 7,31(1H,s), 8,00(1H,brs).

MS(ESI+):[M+H]⁺316.

MS(ESI+), se encontró: 316.

5 Ejemplo 175

Producción de clorhidrato de 2-[(1R,3S,4R,5R) o (1S,3S,4S,5R)-5-fluoro-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de (1R*,3S,4R*,5R)-3-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-5-fluoro-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo

10 A una solución de ácido (1R*,3S,4R*,5R)-2-(terc-butoxicarbonil)-5-fluoro-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3-carboxílico (2,65 g) y trietilamina (1,42 mL) en tetrahidrofurano (35 mL), se añadió clorocarbonato de 2-metilpropilo (1,34 mL) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Al sistema de reacción, se añadió una solución de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (1,88 g) producida en el Ejemplo 1, etapa D, en tetrahidrofurano (10 mL), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 18 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material
15 insoluble se removió mediante filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/hexano). Al sólido amarillo pálido obtenido, se añadió solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (34 mL) y etanol (200 mL), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 8 h. El sistema de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M a 0 °C. Al sistema de reacción se añadió agua (20 mL) y el precipitado se recolectó mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (2,82 g) como un sólido
20 incoloro.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,06-1,45(9H,m), 1,50-1,86(2H,m), 2,01-2,22(2H,m), 2,83-2,95(1H,m), 4,03-4,13(1H,m), 4,15-4,32(1H,m), 4,91-5,20(1H,m), 7,57-7,75(1H,m), 12,58-12,76(1H,m).

25 B) Resolución óptica de (1R*,3S,4R*,5R)-3-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-5-fluoro-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo

Se fraccionó (1R*,3S,4R*,5R)-3-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-5-fluoro-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (274 mg) mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (columna: CHIRALPAK AD (50 mm i.d.×500 mm L, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), fase móvil: hexano/etanol (800/200), velocidad de flujo: 80 mL/min, temperatura de columna: 30 °C). Se obtuvo (1R,3S,4R,5R) o
30 (1S,3S,4S,5R)-3-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-5-fluoro-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (1,39 g, >99,9 %ee, tiempo de retención: 7,1 min) y (1R,3S,4R,5R) o (1S,3S,4S,5R)-3-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-5-fluoro-2-azabicyclo[2.2.1]hexano-2-carboxilato de terc-butilo (1,40 g, >99,8 %ee, tiempo de retención: 14,2 min) en las condiciones de cromatografía líquida de alto rendimiento mencionadas anteriormente. El análisis se realizó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (columna: CHIRALPAK AD-H (4,6 mm i.d.×250 mm L, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), fase móvil: hexano/etanol (800/200), velocidad de flujo: 1 mL/min, temperatura de columna: 30 °C, detección 220 nm).
35

C) Producción de clorhidrato de 2-[(1R,3S,4R,5R) o (1S,3S,4S,5R)-5-fluoro-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

Se colocó (1R,3S,4R,5R) o (1S,3S,4S,5R)-3-(6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-5-fluoro-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (1,40 g, 99,8 %ee, tiempo de retención 14,2 min) producido en el Ejemplo 175, etapa B, 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (1,94 g), carbonato de sodio (1,00 g), 1,2-dimetoxietano (30 mL) y agua (15 mL) en un matraz, y la atmósfera en el matraz se purgó con argón. Se añadió un complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (257 mg), y la atmósfera en el matraz se purgó nuevamente con argón. El sistema de reacción se agitó a 100 °C
45 durante 1 h y se añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar (1R,3S,4R,5R) o (1S,3S,4S,5R)-5-fluoro-3-[6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (1,39 g) como un sólido amarillo pálido. A una solución de (1R,3S,4R,5R) o (1S,3S,4S,5R)-5-fluoro-3-[6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (1,39 g) producido anteriormente en metanol (15 mL), se añadió solución de ácido clorhídrico al 5 %/metanol (15 mL) mientras se agitaba a temperatura ambiente. El sistema de reacción se agitó con calentamiento a 50 °C durante 3 h y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo, se añadió lentamente etanol (15 mL) y agua (2 mL) a 100 °C. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y el precipitado se recolectó mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (826 mg) como un sólido
55 incoloro.

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 1,75-1,96(3H,m), 2,46(3H,s), 2,53-2,62(1H,m), 3,18-3,26(1H,m), 4,19-4,31(2H,m), 4,93-5,18(1H,m), 7,35(1H,s), 8,09(1H,s), 8,64(1H,brs), 9,98(1H,brs), 12,94(1H,brs).

MS(ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 346.

MS(ESI+), se encontró: 346.

5 Ejemplo 176

Producción de 2-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-il)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de 1-(1-terc-butil-5-metil-1H-pirazol-4-il)etanona

Una mezcla de pentano-2,4-diona (5,01 g) y 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (6,26 g) se agitó a 80 °C durante 1 h. Se añadió tetrahidrofurano (10 mL) a la mezcla de reacción, se añadió clorhidrato de terc-butilhidrazina en partes pequeñas bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a 60 °C durante 30 min. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo (100 mL) y agua (100 mL), y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (50 mL \times 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (7,47 g) como un aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 1,67(9H,s), 2,42(3H,s), 2,77(3H,s), 7,76(1H,s).

B) Producción de (2Z)-3-cloro-3-(5-metil-1H-pirazol-4-il)prop-2-enonitrilo

A N,N-dimetilformamida (12,1 g), se añadió oxocloruro de fósforo (25,4 g) en partes pequeñas bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A esta, se añadió 1-(1-terc-butil-5-metil-1H-pirazol-4-il)etanona (7,47 g) producida anteriormente en partes pequeñas bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 30 min. A esta, se añadió un polvo (11,5 g) de clorhidrato de hidroxilamina en partes pequeñas a 50 °C, y la mezcla de reacción a 50 °C durante 30 min. Se añadió agua helada (200 mL) a la mezcla de reacción, y la mezcla se neutralizó con solución 1 M de hidróxido de sodio acuoso y se extrajo con acetato de etilo (100 mL \times 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se cristalizó a partir de dietiléter para proporcionar el compuesto del título (3,02 g) como un polvo amarillo pálido.

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 2,48(3H,s), 5,68(1H,s), 7,82(1H,s).

C) Producción de 3-amino-5-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo

Una mezcla de (2Z)-3-cloro-3-(5-metil-1H-pirazol-4-il)prop-2-enonitrilo (3,08 g) producido anteriormente, acetato de metilsulfanilo (2,15 g), hidruro de sodio (1,47 g) y N,N-dimetilacetamida (10 mL) se agitó a 60 °C durante 2 h. Se añadió acetato de etilo (20 mL) y agua (10 mL) a la mezcla de reacción, y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (10 mL \times 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (3,57 g) como un sólido incoloro.

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 2,39(3H,s), 3,68(3H,s), 6,53(2H,s), 6,65(1H,s), 7,46-8,26(1H,m), 12,83(1H,brs).

D) Producción de 3-amino-5-[1-(4-metoxibencil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]tiofeno-2-carboxilato de metilo y 3-amino-5-[1-(4-metoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]tiofeno-2-carboxilato de metilo

Una mezcla de 3-amino-5-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo (3,50 g) producido anteriormente, carbonato de potasio (2,45 g), 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (2,43 g) y N,N-dimetilformamida (30 mL) se agitó a 100 °C durante 15 h. Se añadió acetato de etilo (20 mL) y agua (10 mL) a la mezcla de reacción, y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (10 mL \times 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (4,98 g) como un sólido incoloro.

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 2,29(2H,s), 2,39(1H,s), 3,68-3,75(6H,m), 5,16(1,33H,s), 5,29(0,67H,s), 6,54(2H,s), 6,61-6,67(1H,m), 6,86-6,94(2H,m), 7,10-7,17(0,67H,m), 7,21-7,29(1,33H,m), 7,72(0,33H,s), 8,15(0,67H,s).

E) Producción de 3-[(1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-ilcarbonil)amino]-5-[1-(4-metoxibencil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]tiofeno-2-carboxilato de metilo y 3-[(1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-ilcarbonil)amino]-5-[1-(4-metoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]tiofeno-2-carboxilato de metilo

Una mezcla de ácido 1-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxílico (488 mg), cloruro de tionilo (5 mL) y N,N-dimetilformamida (23 mg) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 mL). Se añadió una mezcla de 3-amino-5-[1-(4-metoxibencil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]tiofeno-2-carboxilato de metilo y 3-amino-5-[1-(4-metoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]tiofeno-2-carboxilato de metilo (750 mg) que se produjo anteriormente y N-etil-N-(1-metiletil)propan-2-amina (0,916 mL), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. Se añadió acetato de etilo (20 mL) y agua (10 mL) a la mezcla de reacción, y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (10 mL×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (534 mg) como un aceite incoloro.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,31-1,59(4H,m), 1,73-1,87(3H,m), 2,33(2H,s), 2,43(1H,s), 2,55-3,11(4H,m), 3,54-3,66(1H,m), 3,70-3,85(6H,m), 5,18(1,33H,s), 5,31(0,67H,s), 6,84-6,95(2H,m), 7,10-7,32(2H,m), 7,82(0,33H,s), 8,09-8,15(1H,m), 8,32(0,67H,s), 11,24(1H,s).

F) Producción de N-{2-carbamoiil-5-[1-(4-metoxibencil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]tiofen-3-il}-1-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxamida y N-{2-carbamoiil-5-[1-(4-metoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]tiofen-3-il}-1-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxamida

Una mezcla de 3-[(1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-ilcarbonil)amino]-5-[1-(4-metoxibencil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]tiofeno-2-carboxilato de metilo y 3-[(1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-ilcarbonil)amino]-5-[1-(4-metoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]tiofeno-2-carboxilato de metilo (500 mg) que se produjo anteriormente, solución 8 M de hidróxido de sodio acuoso (1 mL) y etanol (7 mL) se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 6 M (1,4 mL) bajo enfriamiento con hielo y se concentró a presión reducida. Al residuo, se añadió cloruro de amonio (162 mg), trietilamina (0,705 mL) y N,N-dimetilformamida (5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Al sistema de reacción, se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (235 mg) y 1-hidroxibenzotriazol (205 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. El sistema de reacción se vertió en agua (10 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 mL). La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (316 mg) como un sólido incoloro.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,31-1,55(4H,m), 1,71-1,86(3H,m), 2,33(1H,s), 2,41-2,45(2H,m), 2,55-3,05(4H,m), 3,50-3,59(1H,m), 3,70-3,76(3H,m), 5,18(0,67H,s), 5,30(1,33H,s), 6,87-6,96(2H,m), 7,10-7,50(4H,m), 7,72(0,67H,s), 8,06-8,11(1H,m), 8,17(0,33H,s), 11,85(1H,s).

G) Producción de 2-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-il)-6-[1-(4-metoxibencil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona y 2-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-il)-6-[1-(4-metoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

Una mezcla de N-{2-carbamoiil-5-[1-(4-metoxibencil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]tiofen-3-il}-1-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxamida y N-{2-carbamoiil-5-[1-(4-metoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]tiofen-3-il}-1-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxamida (200 mg) producida anteriormente, solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (1 mL) y etanol (3 mL) se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (5 mL) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el sólido se recolectó mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (142 mg) como un sólido incoloro.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,38-3,14(14H,m), 3,72-3,75(3H,m), 3,92(1H,t,J=8,9Hz), 5,19(1,8H,s), 5,32(0,2H,s), 6,88-6,96(1,8H,m), 7,17(0,2H,d,J=8,5Hz), 7,27(2H,d,J=8,5Hz), 7,38(0,9H,s), 7,45(0,1H,s), 7,92(0,1H,s), 8,32(0,9H,s).

H) Producción de 2-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-il)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

Una mezcla de 2-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-il)-6-[1-(4-metoxibencil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona y 2-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-il)-6-[1-(4-metoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (120 mg) producida anteriormente, ácido trifluoroacético (3 mL) y metoxibenceno (0,3 mL) se agitó a 70 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se neutralizó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con un solvente mixto de acetato de etilo/tetrahidrofurano (20 mL×3). La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/metanol) para proporcionar el compuesto del título (52 mg) como un sólido incoloro.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,35-1,63(4H,m), 1,69-1,81(1H,m), 1,83-1,92(1H,m), 2,22-2,34(1H,m), 2,46(3H,s), 2,55-2,67(2H,m), 2,79-2,93(1H,m), 3,01-3,15(1H,m), 3,86-3,97(1H,m), 7,44(1H,s), 8,04(1H,s), 12,21(1H,brs).

MS(ESI+): [M+H]⁺ 342.

MS(ESI+), se encontró: 342.

Ejemplo 177

Producción de clorhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

5 Se suspendió diclorhidrato de 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (350 mg) producido en el Ejemplo 145, etapa D, en etanol (12 mL), y la mezcla se agitó con calentamiento a 90 °C. Se añadió agua (1,6 mL) para proporcionar una solución y se dejó que la solución se enfriara hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida, se añadió metanol (8 mL) al residuo, y la mezcla se agitó con calentamiento a 65 °C. Se añadió agua (0,8 mL) y se dejó que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente. El precipitado se recolectó mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (169 mg) como un sólido blanco.

10 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 2,37-2,53(4H,m), 2,71-2,86(1H,m), 3,62-3,84(2H,m), 4,41(1H,dd,J=11,1,4,5Hz), 5,77-5,85(1H,m), 5,92-6,01(1H,m), 7,37(1H,s), 7,98(0,6H,brs), 8,31(0,4H,brs), 9,75(1H,brs), 13,06(1H,brs).

MS(ESI+): [M+H]⁺ 314.

MS(ESI+), se encontró: 314.

15 Ejemplo 178

Producción de diclorhidrato de 2-[(2S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de 1-(1-bencil-5-metil-1H-pirazol-4-il)etanona

20 Una mezcla de pentano-2,4-diona (10,01 g) y 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (12,51 g) se agitó a 80 °C durante 1 h. Se añadió tetrahidrofurano (20 mL) a la mezcla de reacción, se añadió diclorhidrato de bencilhidrazina en (21,46 g) en partes pequeñas bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a 60 °C durante 30 min. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo (100 mL) y agua (100 mL), y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (50 mL×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (13,53 g) como un aceite incoloro.

25 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 2,44(3H,s), 2,51(3H,s), 5,31(2H,s), 7,05-7,15(2H,m), 7,18-7,40(3H,m), 7,89(1H,s).

B) Producción de (2Z)-3-(1-bencil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-3-cloroprop-2-enonitrilo

30 A N,N-dimetilformamida (17,55 g), se añadió oxicluro de fósforo (36,8 g) en partes pequeñas bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A esta, se añadió 1-(1-bencil-5-metil-1H-pirazol-4-il)etanona (12,86 g) producida anteriormente en partes pequeñas bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 30 min. A esta, se añadió un polvo (33,40 g) de clorhidrato de hidroxilamina a 50 °C en partes pequeñas, y la mezcla de reacción a 50 °C durante 30 min. Se añadió agua helada (200 mL) a la mezcla de reacción, y la mezcla se neutralizó con solución 1 M de hidróxido de sodio acuoso y se extrajo con acetato de etilo (100 mL×2).

35 Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se cristalizó a partir de dietiléter para proporcionar el compuesto del título (6,71 g) como un polvo amarillo pálido.

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 2,37(3H,s), 5,33(2H,s), 5,57(1H,s), 7,03-7,19(5H,m), 7,73(1H,s).

40 C) Producción de 3-amino-5-(1-bencil-5-metil-1H-pirazol-4-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo

Una mezcla de (2Z)-3-(1-bencil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-3-cloroprop-2-enonitrilo (5,73 g) producido anteriormente, acetato de metilsulfanilo (2,95 g), hidruro de sodio (0,80 g) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se agitó a 60 °C durante 2 h. Se añadió acetato de etilo (20 mL) y agua (10 mL) a la mezcla de reacción, y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (10 mL×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (6,55 g) como un sólido incoloro.

45 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 2,33(3H,s), 3,65(3H,s), 5,23(2H,s), 7,04-7,44(6H,m), 7,49(1H,s).

50 D) Producción de 3-[(2S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-ilcarbonil]amino}-5-(1-bencil-5-metil-1H-pirazol-4-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo

A una solución de ácido (2S)-1-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxílico (0,62 g) producido en el Ejemplo 170, etapa A,

en cloruro de tionilo (4,93 mL), se añadió N,N-dimetilformamida (0,038 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El sistema de reacción se concentró a presión reducida y al residuo se añadió 3-amino-5-(1-bencil-5-metil-1H-pirazol-4-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo (704 mg) producido en el Ejemplo 178, etapa C, y tetrahidrofurano (7,0 mL). A la mezcla de reacción, se añadió N-etil-N-(1-metiletil)propan-2-amina (0,939 mL) a 0 °C, la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 día y se añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (481 mg) como un sólido amorfo anaranjado.

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1,43-1,61(4H,m), 1,86-1,99(3H,m), 2,42(3H,s), 2,71-3,18(4H,m), 3,47-3,58(1H,m), 3,88(3H,s), 5,34(2H,s), 7,09-7,16(2H,m), 7,27-7,38(3H,m), 7,75(1H,s), 8,18(1H,s), 11,35(1H,brs).

E) Producción de diclorhidrato de 2-[(2S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

Un solvente mixto de 3-[[2S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-ilcarbonil]amino]-5-(1-bencil-5-metil-1H-pirazol-4-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo (480 mg), metanol (15 mL) y solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (3,1 mL) se agitó a 60 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M a 0 °C y se concentró a presión reducida. Al residuo, se añadió cloruro de amonio (2,2 g), trietilamina (5,74 mL) y N,N-dimetilformamida (15 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Al sistema de reacción, se añadió diclorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,98 g) y 1-hidroxibenzotriazol (1,39 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se vertió agua en el sistema de reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y el extracto se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar un producto bruto (226 mg) de (2S)-N-[5-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-2-carbamoyltiofen-3-il]-1-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxamida como un sólido amarillo. Al producto bruto de (2S)-N-[5-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-2-carbamoyltiofen-3-il]-1-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxamida, se añadió ácido fórmico (10 mL) e hidróxido de paladio al 20 %-carbono (50 mg), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h en una atmósfera de hidrógeno. Una operación de adición de hidróxido de paladio al 20 %-carbono (50 mg) y agitación de la mezcla a 80 °C durante 3 h se repitió 8 veces en una atmósfera de hidrógeno (tiempo total de reacción: 27 h, total de hidróxido de paladio-carbono usado: 450 mg). El hidróxido de paladio-carbono se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano y metanol/acetato de etilo) para proporcionar un sólido amarillo pálido. El sólido amarillo pálido obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento {columna: L-columna 2 ODS (20 mm i.d.×50 mm L), fase móvil: solución de ácido trifluoroacético acuoso al 0,1 %/solución de ácido trifluoroacético al 0,1 %-acetonitrilo}, y la fracción objetivo se concentró a presión reducida. Al residuo (91 mg), se añadió etanol (1,0 mL) y solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (0,38 mL), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/hexano y metanol/acetato de etilo) para proporcionar un sólido blanco. Al sólido obtenido, se añadió metanol (2 mL) y solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo (2 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El precipitado se recolectó mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (57 mg) como un sólido blanco.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,73-1,92(4H,m), 2,09-2,29(2H,m), 2,37-2,47(4H,m), 3,23-3,39(2H,m), 3,44-3,56(1H,m), 3,61-3,76(1H,m), 4,70-4,81(1H,m), 7,44(1H,s), 8,10(1H,brs), 9,99(1H,brs), 12,72(1H,brs).

MS(ESI⁺): [M+H]⁺ 342.

MS(ESI⁺), se encontró: 342.

Ejemplo 179

Producción de 2-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-il)-6-[5-trifluorometil]-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

A) Producción de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)-1-tritil-1H-pirazol

Se colocó 4-bromo-3-(trifluorometil)-1-tritil-1H-pirazol (3,45 g), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (5,75 g), acetato de potasio (3,70 g) y N,N-dimetilformamida (30 mL) en un matraz, y la atmósfera en el matraz se purgó con argón. Se añadió un complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (621 mg), y la atmósfera en el matraz se purgó nuevamente con argón, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 15 h. Se añadió acetato de etilo (50 mL) y agua (50 mL) a la mezcla de reacción, y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (30 mL×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y la fracción objetivo se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (3,81 g) como un sólido incoloro.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,23(12H,s), 6,99-7,07(6H,m), 7,36-7,46(9H,m), 7,60(1H,d,J=0,9Hz).

B) Producción de 2-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-il)-6-bromotieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

Una mezcla de clorhidrato de ácido 1-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxílico (2,57 g), cloruro de tionilo (10 mL) y N,N-dimetilformamida (100 mg) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (30 mL), se añadió 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxamida (2,00 g) producida en el Ejemplo 1, etapa D, y N-etil-N-(1-metiletil)propan-2-amina (4,74 mL), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. Se añadió acetato de etilo (50 mL) y agua (50 mL) a la mezcla de reacción, y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (30 mL×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar N-(5-bromo-2-carbamioiltiofen-3-il)-1-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxamida. Una mezcla de N-(5-bromo-2-carbamioiltiofen-3-il)-1-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxamida producida anteriormente en etanol (10 mL) y solución 8 M de hidróxido de sodio acuoso (3 mL) se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M a 0 °C y se concentró. Al residuo, se añadió metanol (5 mL), el material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/metanol) para proporcionar el compuesto del título (430 mg) como un sólido incoloro.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 1,40-1,65(4H,m), 1,73-1,94(2H,m), 2,24(1H,dd,J=12,9,7,8Hz), 2,56-2,74(2H,m), 2,83-2,97(1H,m), 3,05-3,17(1H,m), 3,97(1H,t,J=8,8Hz), 7,60(1H,s).

C) Producción de 2-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-il)-6-[5-trifluorometil]-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

Se colocó 2-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-il)-6-bromotieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (400 mg) producida anteriormente, 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)-1-tritil-1H-pirazol (889 mg), carbonato de cesio (766 mg), 1,2-dimetoxietano (10 mL) y agua (1 mL) en un matraz, y la atmósfera en el matraz se purgó con argón. Se añadió un complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (48,4 mg), y la atmósfera en el matraz se purgó nuevamente con argón, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 15 h. Se añadió acetato de etilo (20 mL) y agua (10 mL) a la mezcla de reacción, y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (10 mL×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/metanol) y cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol), y la fracción objetivo se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-il)-6-[3-(trifluorometil)-1-tritil-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona como un aceite incoloro. A una solución de 2-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-il)-6-[3-(trifluorometil)-1-tritil-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona producida anteriormente en metanol (4 mL), se añadió solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo (4 mL), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, al residuo se añadió acetato de etilo (10 mL) y agua (10 mL), y la capa acuosa separada se lavó con acetato de etilo (10 mL). La capa acuosa obtenida se basificó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (10 mL×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/metanol) y la fracción objetivo se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (3,0 mg) como un sólido incoloro.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 0,72-2,20(7H,m), 2,46-2,64(1H,m), 2,74-3,18(3H,m), 3,80-3,92(1H,m), 7,42-7,48(1H,m), 7,92(1H,s).

Las fórmulas estructurales de los compuestos que se describen en los Ejemplos 1-179 se presentarán a continuación.

[Tabla 1 -1]

Ej. n.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal
1	2-(2-clorofenil)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
2	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		

Ej. n.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal
3	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-feniltieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
4	2-[[3(3S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il]metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
5	2-[[3(3R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il]metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
6	2-[[3(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
7	2-[[3(3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
8	2-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		

[Tabla 1 -2]

Ej. n.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal
9	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(piperidin-1-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
10	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(morfolin-4-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
11	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S)-pirrolidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Monotrifluoroacetato
12	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2R)-pirrolidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Monotrifluoroacetato

Ej. n.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal
13	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-pirrolidin-1-iletíl)tiemo[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
14	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]tiemo[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
15	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(4-fenilpiperidin-1-il)metil]tiemo[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
16	2-[[2-(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tiemo[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato

[Tabla 1 -3]

Ej. n.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal
17	2-[[2-(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tiemo[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato
18	2-[[2-(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tiemo[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
19	2-[[2-(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tiemo[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
20	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(1-pirrolidin-1-iletíl)tiemo[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
21	6-(5-etil-1H-pirazol-4-il)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)tiemo[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato

Ej. n.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal
22	2-[(2S)-4,4-difluoropirrolidin-2-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato
23	2-[(2S,4R)-4-fluoropirrolidin-2-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato
24	2-[(2S,4S)-4-fluoropirrolidin-2-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato

[Tabla 1 -4]

Ej. n.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal
25	2-[(3,3-difluoroazetidín-1-il)metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
26	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[[3(R)-3-metilpirrolidin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
27	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[[3(S)-3-metilpirrolidin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
28	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[[3-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
29	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[[2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
30	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S,4R)-4-fenoxipirrolidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato

Ej. n.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal
31	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
32	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(tetrahidrofuran-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		

[Tabla 1 -5]

Ej. n.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal
33	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
34	2-(etoximetil)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
35	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato
36	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(1-pirrolidin-1-ilet)il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
37	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S)-pirrolidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato
38	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(3-fenoxipirrolidin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
39	2-(1,4-dioxa-7-azaespiro[4.4]non-7-ilmetil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		

Ej. n.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal
40	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S,5R)-5-fenilpirrolidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Monoclorhidrato

[Tabla 1 -6]

Ej. n.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal
41	2-[(dimetilamino)metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato
42	2-[(dietilamino)metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
43	2-[(4-hidroxipiperidin-1-il)metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
44	2-[(3-hidroxipiperidin-1-il)metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
45	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-tiomorfolin-4-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
46	2-[[[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
47	2-[[[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		

Ej. n.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal
48	2-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilmetil)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		

[Tabla 1 -7]

Ej. n.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal
49	2-[[bencil(metil)amino]metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
50	2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilmetil)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
51	1-[[6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]metil]piperidin-3-carboxilato de etilo		
52	1-[[6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]metil]-4-fenilpiperidin-4-carbonitrilo		
53	2-[[4-acetil-4-fenilpiperidin-1-il]metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
54	1-[[6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]metil]-L-prolina		

Ej. n.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal
55	2-[[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
56	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		

[Tabla 1 -8]

Ej. n.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal
57	2-[[[1-(bencilpirrolidin-3-il)(metil)amino]metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
58	2-[[4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il]metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
59	N-[[6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]metil]-N-(piridin-2-ilmetil)glicinato de etilo		
60	2-[[bis(piridin-3-ilmetil)amino]metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
61	2-[[4-(difenilmetil)piperazin-1-il]metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
62	2-[[[3,5-dimetoxifenil]amino]metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		

Ej. n.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal
63	2-[[[(2,4-dimetoxifenil)amino]metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
64	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2-feniltiomorfolin-4-il)metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		

[Tabla 1 -9]

Ej. n.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal
65	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2-fenilpirrolidin-1-il)metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
66	2-[[3-(4-metilbencil)pirrolidin-1-il]metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
67	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[[4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)piperidin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
68	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[[[(1-(tiofen-2-il)ciclopropil)metil]amino]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
69	7-metil-1'-[[6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]metil]tetrahidro-5H-espiro[1,3-oxazolo[3,4-a]pirazin-1,4'-piperidin]-3-ona		
70	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[[3-(fenilsulfonil)pirrolidin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		

Ej. n.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal
71	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-piperidin-2-iltieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato
72	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(morfolin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato

[Tabla 1 -10]

Ej. n.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal
73	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(3-oxopirrolidin-1-il)metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
74	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[fenil(pirrolidin-1-il)metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
75	2-(3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilmetil)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
76	2-[(2S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
77	2-[(2S)-azetidín-2-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
78	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S,3aS,7aS)-octahidro-1H-indol-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
79	2-azepan-2-il-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		

Ej. n.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal
80	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(3-fenilpirrolidin-1-il)metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		

[Tabla 1 -11]

Ej. n.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal
81	2-[[3-hidroxi-3-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
82	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-metilpirrolidin-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato
83	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S)-piperidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato
84	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(pirrolidin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato
85	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2R)-piperidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato
86	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{1-[4-(metilsulfonyl)fenil]pirrolidin-2-il}tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
87	2-[(1R*,2S*,5S*)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato

Ej. n.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal
88	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato

[Tabla 1 -12]

Ej. n.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal
89	2-[2-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato
90	2-[(bencilamino)metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Monotrifluoroacetato
91	2-[(1R,3S,4S)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
92	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S,4S)-4-metilpirrolidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato
93	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-piridin-2-iltieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
94	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-fenil-1-pirrolidin-1-iletil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
95	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(E)-2-feniletetil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Monoclorhidrato
96	2-(1H-imidazol-1-ilmetil)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		

[Tabla 1 -13]

Ej. n.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal
97	2-[(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
98	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-propilpirrolidin-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato
99	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(8aR)-octahidropirroló[1,2-a]pirazin-3-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato
100	(2S)-2-[6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo		
101	2-[(2R)-azepan-2-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
102	2-[(2S)-azepan-2-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
103	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S)-2-metilpirrolidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato
104	2-(3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		

[Tabla 1 -14]

Ej. n.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal
105	2-[[4-(4-metoxibencil)(1-metiletil)amino]metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
106	(3S)-3-[6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-2-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de terc-butilo		
107	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S*,5R*)-5-fenilpiperidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Monoclorhidrato
108	2-[(3S)-2-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato
109	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2R)-2-metilpirrolidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato
110	2-[(1S*,2S*,5R*)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato
111	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(4R)-1,3-tiazolidin-4-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
112	2-[(1S,2R,5R)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato

(Tabla 1-15)

Ej. n.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal
113	2-[(1R,2S,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato
114	2-[(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
115	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato
116	2-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-1-il)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Monoclorhidrato
117	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S,4S)-4-fenilpirrolidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato
118	2-(6,6-dimetilmorfolin-3-il)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato
119	2-[(1S,3S,5S)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato
120	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S,4R)-4-fenilpirrolidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato

(Tabla 1-16)

Ej. n.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal
121	2-[amino(ciclohexil)metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato
122	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato
123	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(3aS,6aS)-octahidrociclopenta[b]pirrol-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
124	2-(1-acetilpirrolidin-2-il)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
125	2-[(1R*,2S*)-2-aminociclohexil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato
126	2-[6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]pirrolidin-1-carboxamida		
127	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
128	2-[(1R*,3S,4R*,5S)-5-fluoro-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato

(Tabla 1-17)

Ej. n.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal
129	2-[(1R*,2R*)-2-aminociclohexil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato
130	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(1H-pirrol-1-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
131	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-morfolin-2-iltieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato
132	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2R*,3R*)-3-fenilpirrolidin-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato
133	2-[(metilamino)metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato
134	2-(2-amino-2-metilpropil)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato
135	2-(1-amino-1-metiletil)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato
136	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato

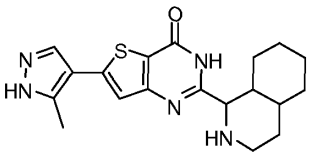
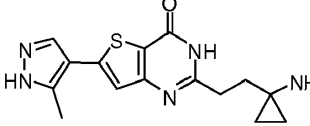
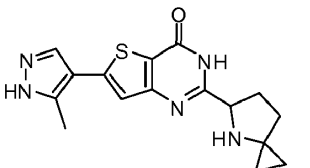
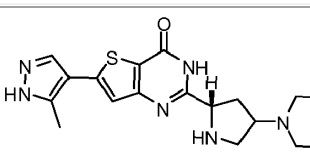
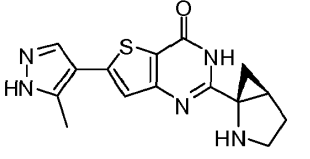
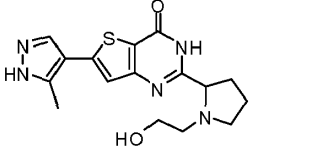
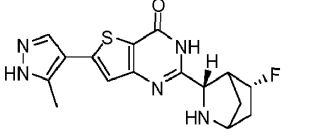
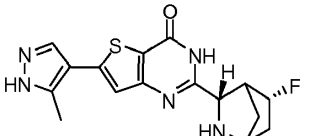
(Tabla 1-18)

Ej. n.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal
137	2-(2-aminociclopentil)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato
138	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(1,3-tiazol-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
139	2-(2-aminociclopentil)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato
140	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S,3S)-3-metilpirrolidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato
141	2-(4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-2-il)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato
142	2-[(1R,3S,4R,5S) o (1S,3S,4S,5S)-5-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-6-(S-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato
143	2-(pirrolidin-1-ilmetil)-6-[5-(trifluorometil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
144	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2R*,3S*)-3-fenilpirrolidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Monoclorhidrato

(Tabla 1-19)

Ej. n.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal
145	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato
146	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2R)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato
147	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-piperazin-2-iltieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Ditrifluoroacetato
148	2-(2-azabicyclo[2.1.1]hex-1-il)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Monoclorhidrato
149	2-[(ciclopentilamino)metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato
150	2-[(1R,3S,4R,5S) o (1S,3S,4S,5S)-5-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato
151	2-(ciclopentilmetil)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
152	{2-[6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]pirrolidin-1-il}acetato de etilo		

(Tabla 1-20)

Ej. n.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal
153	2-(decarhidroisoquinolin-1-il)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
154	2-[2-(1-aminociclopropil)etil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato
155	2-(4-azaespiro[2.4]hept-5-il)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato
156	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S)-4-piperidin-1-ilpirrolidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
157	2-[(1S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato
158	2-[1-(2-hidroxi)etil]pirrolidin-2-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
159	2-[(1R,3S,4R,5R) o (1S,3S,4S,5R)-5-fluoro-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato
160	2-[(1R,3S,4R,5R) o (1S,3S,4S,5R)-5-fluoro-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato

(Tabla 1-21)

Ej. n.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal
161	2-[(2S)-piperidin-2-il]-6-[5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Monoclorhidrato
162	6-(5-etil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S)-piperidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato
163	2-[2-[6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il]pirrolidin-1-il]acetamida		
164	2-[(2R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Monotrifluoroacetato
165	2-(2-azabicyclo[2.1.1]hex-1-il)-6-[5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato
166	2-ciclohexil-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
167	2-metil-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
168	2-[[2-(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		

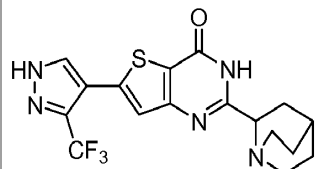
(Tabla 1-22)

Ej. n.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal
169	2-[[2-(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]metil]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		

Ej. n.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal
170	2-[(2S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Monotrifluoroacetato
171	2-[(1R*,6R*)-3-azabicyclo[4.1.0]hept-4-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato
172	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S)-piperidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Monoclorhidrato
173	2-{2-[(2-hidroxietil)(metil)amino]etil}-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
174	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S)-piperidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		
175	2-[(1R,3S,4R,5R) o (1S,3S,4S,5R)-5-fluoro-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Monoclorhidrato
176	2-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-il)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		

(Tabla 1-23)

Ej. n.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal
177	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Monoclorhidrato
178	2-[(2S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-il]-6-(S-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		Diclorhidrato

Ej. n.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal
179	2-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-il)-6-[5-trifluorometil]-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona		

Ejemplo experimental 1: Preparación de proteína MCM2 derivada de seres humanos

Los métodos de modificación genética que se describirán a continuación siguieron el método descrito en una publicación (Maniatis et ál., Molecular Cloning, Cold Spring Harbor Laboratory, 1989) o un método descrito en el protocolo correspondiente al reactivo.

Se clonó la proteína MCM2 humana recombinante con etiqueta His de extremo N correspondiente a los aminoácidos 10-294 del extremo N en el vector de expresión de Escherichia coli pET-21. El vector pET21-HH se preparó mediante la inserción del siguiente ADN sintético 6×etiqueta His

5'-TATGCATCATCATCATCACGGATCCCATCATCATCATCACTGAGC-3' (SEQ ID NO: 1); y

10 5'-GGCCGCTCAGTGATGATGATGATGATGGGATCCGTGATGATGATGATGATGCA-3' (SEQ ID NO: 2)

en el sitio Nde I-Not I de pET-21a(+) (Novagen).

El gen Mcm2(10-294 aa) que codificaba los aminoácidos 10-294 del lado del extremo N de la proteína MCM2 humana se clonó mediante PCR mediante el uso de ADN sintético

5'-CGCGGATCCATGGCATCCAGCCCGGCCCA-3' (SEQ ID NO: 3); y

15 5'-ATTCTTATGCGGCCGCTCACAGCTCCTCCACCAGAGGCA-3' (SEQ ID NO: 4)

que se preparó mediante referencia a la secuencia base descrita en GenBank, n.º de registro: NM_004526 como un conjunto de cebador y una biblioteca de ADNc de testículos humanos (TAKARA BIO INC.) como una plantilla. Se realizó una reacción PCR de acuerdo con el protocolo correspondiente a Pyrobest (TAKARA BIO INC.).

20 El fragmento obtenido de 883 pb se digirió con las enzimas de restricción BamHI y NotI, se insertó en el sitio BamHI-NotI de pET21-HH, y se confirmó que la secuencia base insertada proporcionó el plásmido pET21-HHhMcm2(10-294). El plásmido pET21-HHhMcm2(10-294) se introdujo en la línea celular Escherichia coli BL21(DE3) (Colección Estadounidense de Cultivos Tipo).

25 Las células de Escherichia coli en las que se introdujo el plásmido mencionado anteriormente se cultivaron en medio LB (triptón al 1 %, extracto de levadura al 0,5 %, cloruro de sodio al 0,5 %) que contenía 50 mg/L de ampicilina, y se indujo la expresión de MCM2 mediante la adición de IPTG 1 mM durante 6 h. Las células de Escherichia coli que expresaron MCM2 se recuperaron mediante centrifugación (6000 rpm, 10 min), se lavaron con solución salina amortiguada con fosfato y se criopreservaron a -80 °C. Las células de Escherichia coli criopreservadas mencionadas anteriormente se descongelaron sobre hielo y se suspendieron en solución amortiguadora A con adición de EDTA completo (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania) (triclóridrato 25 mM (pH 7,4), cloruro de potasio 2,7 mM, cloruro de sodio 137 mM). Las células de Escherichia coli suspendidas mencionadas anteriormente se lisaron con 1 mg/mL de lisozima y se sonicaron 4 veces en Insonator 201M (Kubota) a 170W durante 30 seg bajo enfriamiento con agua helada. Este extracto se ultracentrifugó a 15 000 rpm, 4 °C, durante 20 min, y el sobrenadante obtenido se hizo pasar a través de un filtro de 0,22 µm para proporcionar un extracto celular libre de células de Escherichia coli. El extracto celular libre de células de Escherichia coli se hizo pasar a través de una resina Superflow de níquel-NTA, y la resina resultante se lavó con solución amortiguadora A, y se eluyó con solución amortiguadora B (triclóridrato 25 mM (pH 7,4), cloruro de potasio 2,7 mM, cloruro de sodio 137 mM, glicerol al 10 %, imidazol 200 mM). El eluido se concentró mediante el uso de Amicon Ultra 4 (5K MWCO, Millipore, MA, EUA) y se purificó mediante filtración de gel mediante el uso de HiLoad 16/60 Superdex 200 pg (GE healthcare, Chalfont St. Giles, RU) equilibrado con solución amortiguadora C (triclóridrato 25 mM (pH 7,4), cloruro de potasio 2,7 mM, cloruro de sodio 137 mM, glicerol al 10 %, imidazol 200 mM). La fracción que contenía proteína MCM2 se concentró como una muestra purificada y se criopreservó a -80 °C.

Ejemplo experimental 2: Medición de la actividad de inhibición de la cinasa Cdc7

45 Se adquirió Cdc7 de longitud completa coexpresada con Dbf4 de longitud completa a través de Carna Biosciences (Kobe). La actividad enzimática del complejo Cdc7/Dbf4 se detectó mediante el método de fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo del ensayo Transcreeper ADP (Cisbio Inc., MA, EUA). La reacción enzimática se realizó en una

- 5 solución amortiguadora de cinasas (HEPES 20 mM, pH 7,5, acetato de magnesio 10 mM, ditiotreitól 1 mM) complementada con ATP 1,0 μ M y 10 μ g/mL de MCM2 (preparada en el Ejemplo experimental 1) a 0,1 μ g/mL. Se detectó ADP libre que se produjo mediante hidrólisis de ATP a través de un anticuerpo monoclonal anti-ADP etiquetado con criptato Eu^{3+} en competencia con ADP con etiqueta d2, y se midió la cantidad de producción de esta La señal de transferencia de energía de la resonancia por fluorescencia resuelta en el tiempo obtenida se midió mediante EnVision (Perkin Elmer Inc., MA, EUA). La tasa de inhibición (%) del compuesto evaluado con respecto a Cdc7 se calculó mediante la siguiente fórmula.

$$\text{Tasa de inhibición (\%)} = (1 - (\text{conteo de compuesto evaluado} - \text{blanco}) / (\text{control} - \text{blanco})) \times 100$$

- 10 El conteo de la mezcla de reacción Cdc7/Dbf4 en condiciones libres de compuesto se tomó como el control y aquel en condiciones libres de compuesto y libres de Cdc7/Dbf4 se tomó como el blanco.

Las tasas de inhibición de la cinasa Cdc7 de los compuestos de la presente invención se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2

Compuesto evaluado	Tasa de inhibición (%) a 1 μ M
Ejemplo 1	97,0
Ejemplo 2	93,8
Ejemplo 4	102,5
Ejemplo 11	103,0
Ejemplo 23	98,4
Ejemplo 37	102,6
Ejemplo 71	108,7
Ejemplo 72	102,2
Ejemplo 75	107,4
Ejemplo 76	105,8
Ejemplo 77	107,6
Ejemplo 78	86,2
Ejemplo 79	93,3
Ejemplo 82	104,7
Ejemplo 83	125,5
Ejemplo 85	103,2
Ejemplo 87	106,8
Ejemplo 88	100,8
Ejemplo 91	105,6
Ejemplo 92	108,0
Ejemplo 101	96,2
Ejemplo 102	95,9
Ejemplo 103	96,7

Compuesto evaluado	Tasa de inhibición (%) a 1 μ M
Ejemplo 108	103,4
Ejemplo 110	100
Ejemplo 112	105
Ejemplo 113	124
Ejemplo 116	102
Ejemplo 123	97
Ejemplo 129	108
Ejemplo 133	107
Ejemplo 135	111
Ejemplo 136	91
Ejemplo 137	97
Ejemplo 139	106
Ejemplo 140	100
Ejemplo 143	122
Ejemplo 145	126
Ejemplo 146	108
Ejemplo 148	102
Ejemplo 157	92
Ejemplo 160	104
Ejemplo 161	102
Ejemplo 162	104
Ejemplo 164	101
Ejemplo 165	105
Ejemplo 170	95
Ejemplo 172	102
Ejemplo 174	104
Ejemplo 175	105

El Ejemplo experimental ha mostrado que el compuesto de la presente invención tiene una actividad de inhibición de la Cdc7 superior.

5 Ejemplo experimental 3: Medición de la actividad de inhibición del desarrollo en células de cáncer colorrectal humanas Colo205

La inhibición del desarrollo de células de cáncer colorrectal Colo205 con el compuesto de la presente invención puede medirse como se detallará a continuación.

Una suspensión celular (100 µL) de células de cáncer colorrectal humanas Colo205 (adquiridas a través de ATCC) (3000 células/pocillo) se colocó en una placa de 96 pocillos y se cultivó en un incubador con gas de dióxido de carbono al 5 % a 37 °C durante 1 día. Cada solución de compuesto evaluado 2 µM se añadió en una cantidad de 100 µL y las células se cultivaron durante 3 días. Se añadió reactivo del ensayo de viabilidad celular con luminiscencia CellTiter-Glo™ (50 µL, Promega) a la placa de 96 pocillos, el nivel de luminiscencia se midió mediante un luminómetro y la cantidad de ATP residual se tomó como la cantidad de células. El nivel de luminiscencia de un pocillo sin colocación de células en la placa se tomó como el blanco. La tasa de inhibición de la proliferación celular (%) del compuesto evaluado se calculó mediante la siguiente fórmula.

$$\text{Tasa de inhibición (\%)} = (1 - (\text{nivel de luminsicencia del compuesto evaluado} - \text{blanco}) / (\text{nivel de luminiscencia del grupo de control-blanco})) \times 100$$

La tasa de inhibición de cada compuesto evaluado se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3

Compuesto evaluado	Tasa de inhibición (%) a 1 µM
Ejemplo 2	44,1
Ejemplo 37	75,3
Ejemplo 83	76,6
Ejemplo 91	71,7
Ejemplo 116	60,5
Ejemplo 145	78,5
Ejemplo 160	73,3
Ejemplo 161	78,6
Ejemplo 170	69,7

El Ejemplo experimental ha mostrado que el compuesto de la presente invención tiene una actividad supresora de la proliferación celular del cáncer (cáncer colorrectal) superior.

Ejemplo experimental 4: Medición de la actividad de inhibición de la fosforilación de MCM2 en células de cáncer colorrectal humanas Colo205

La acción supresora de la fosforilación de MCM2 del compuesto de la presente invención en células de cáncer colorrectal humanas Colo205 puede medirse como se detallará a continuación.

Una suspensión celular (500 µL) de células de cáncer colorrectal humanas Colo205 (adquiridas a través de ATCC) (50 000 células/pocillo) se colocó en una placa de 24 pocillos y se cultivó en un incubador con gas de dióxido de carbono al 5 % a 37 °C durante 1 día. Cada solución de compuesto evaluado 2 µM se añadió en una cantidad de 500 µL y las células se cultivaron durante 8 h. La placa se lavó con PBS, las células se lisaron en solución amortiguadora de muestra Laemmli (BioRad), y el lisado celular se trató a 95 °C durante 5 min. Luego, se realizó una SDS-PAGE y la proteína se transfirió a una membrana de PVDF mediante el uso del sistema de transferencia de gel iBlot™ (Invitrogen). La membrana se bloqueó con solución amortiguadora de bloqueo StartingBlock T20 (PBS) (Thermo Scientific) y se hizo reaccionar con MCM2 antifosforilada (Ser40/Ser41) (Bethyl Laboratories, A300-788A) diluida 1000 veces con solución potenciadora de inmunorreacción de señal Can Get 1 (TOYOBO). La membrana se lavó con solución salina amortiguada con tris (BioRad) que contenía Tween 20 al 0,05 % (Bio-Rad) y se hizo reaccionar durante 1 h a temperatura ambiente con anticuerpo policlonal de IgG de conejo etiquetado con HRP (Amersham Biosciences, NA9340) diluido 10 000 veces con solución potenciadora de inmunorreacción de señal Can Get 2 (TOYOBO). La membrana se lavó de la misma manera que se describió anteriormente, se detectó la luminiscencia química de proteína MCM2 fosforilada etiquetada con anticuerpo mediante el uso de sustrato de sensibilidad SuperSignal West FemtoMaximum (Pierce Biotechnology) mediante el analizador de luminoimágenes LAS-1000 (Fuji Film).

Mediante el uso del anticuerpo anti-MCM2 (Santa Cruz Biotechnology, sc-9839) y anticuerpo policlonal de IgG de cabra etiquetado con HRP (Santa Cruz Biotechnology, sc-2020) y de la misma manera que se describió anteriormente, se detectó la proteína MCM2.

La actividad específica de MCM2 fosforilada de cada muestra se calculó mediante la siguiente fórmula.

$$\text{Actividad específica de MCM2 fosforilada} = (\text{nivel de luminiscencia de MCM2 fosforilada-fondo}) / (\text{nivel de luminiscencia de MCM2-fondo})$$

5 La tasa de inhibición de la proteína MCM2 fosforilada (%) del compuesto evaluado se calculó mediante la siguiente fórmula y se presenta en la Tabla.

$$\text{Tasa de inhibición (\%)} = (1 - \text{actividad específica de MCM2 fosforilada del compuesto evaluado} / \text{actividad específica de MCM2 fosforilada del grupo de control}) \times 100$$

La tasa de inhibición de cada compuesto evaluado se muestra en la Tabla 4.

10 [Tabla 4]

Compuesto evaluado	Tasa de inhibición (%) a 1 µM
Ejemplo 2	90,4
Ejemplo 37	98,4
Ejemplo 83	97,6
Ejemplo 91	98,4
Ejemplo 116	98,7
Ejemplo 145	95,8
Ejemplo 160	95,0
Ejemplo 161	96,2
Ejemplo 170	97,3

El Ejemplo experimental ha mostrado que el compuesto de la presente invención tiene una acción de inhibición de la fosforilación de MCM2 en células cancerosas (de cáncer colorrectal), a saber, el compuesto de la presente invención tiene una acción de inhibición de Cdc7 superior en una célula cancerosa (de cáncer colorrectal).

15 Ejemplo experimental 5: Medición de la actividad de inhibición de la fosforilación de MCM2 en tumores en ratones con cáncer con células de cáncer colorrectal humanas Colo205

La acción de inhibición de la fosforilación de MCM2 del compuesto de la presente invención en tumores en ratones con cáncer con células de cáncer colorrectal humanas Colo205 puede medirse como se detallará a continuación.

20 Se suspendieron células de cáncer colorrectal humanas Colo205 en solución Matrigel al 50 % y se trasplantaron en ratones BALB/c hembra de 6 a 7 semanas de edad (CLEA Japan, Inc.) a $5,0 \times 10^6$ células mediante inyección subcutánea. Se midió el diámetro del tumor injertado a entre los 7 y 14 días después del trasplante, y se calculó el volumen del tumor mediante la siguiente fórmula.

$$\text{Volumen tumoral} = \text{diámetro largo} \times \text{diámetro corto} \times (1/2)$$

25 Una suspensión del compuesto evaluado en solución de metilcelulosa al 0,5 % (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) se administró por vía oral en una dosis que se muestra en la Tabla a ratones con un volumen tumoral de 150-600 mm³. El tumor se removió bajo anestesia con éter a las 4 h después de la administración del compuesto evaluado y se homogeneizó en solución amortiguadora de lisis celular (señalización celular). Mediante el uso del kit de ensayo BCA Protein (Thermo Scientific), la proteína en el lisado tumoral se cuantificó, y se ajustó la cantidad de proteína. La solución de proteína mencionada anteriormente se trató con solución amortiguadora de muestra Laemmli (BioRad) a

95 °C durante 5 min.

Luego, se realizó una SDS-PAGE y la proteína se transfirió a una membrana de PVDF mediante el uso del sistema de transferencia de gel iBlot™ (Invitrogen). La membrana se bloqueó con solución amortiguadora de bloqueo StartingBlock T20 (PBS) (Thermo Scientific) y se hizo reaccionar con MCM2 antifosforilada (Ser40/Ser41) (Bethyl Laboratories, A300-788A) diluida 1000 veces con solución potenciadora de inmunorreacción de señal Can Get 1 (TOYOBO). La membrana se lavó con solución salina amortiguada con tris (BioRad) que contenía Tween 20 al 0,05 % (Bio-Rad) y se hizo reaccionar durante 1 h a temperatura ambiente con anticuerpo policlonal de IgG de conejo etiquetado con HRP (Amersham Biosciences, NA9340) diluido 10 000 veces con solución potenciadora de inmunorreacción de señal Can Get 2 (TOYOBO). La membrana se lavó de la misma manera que se describió anteriormente, se detectó la luminiscencia química de proteína MCM2 fosforilada etiquetada con anticuerpo mediante el uso de sustrato de sensibilidad SuperSignal West FemtoMaximum (Pierce Biotechnology) mediante el analizador de luminoimágenes LAS-1000 (Fuji Film).

Mediante el uso del anticuerpo anti-MCM2 (Santa Cruz Biotechnology, sc-9839) y anticuerpo policlonal de IgG de cabra etiquetado con HRP (Santa Cruz Biotechnology, sc-2020) y de la misma manera que se describió anteriormente, se detectó la proteína MCM2.

La actividad específica de MCM2 fosforilada de cada muestra se calculó mediante la siguiente fórmula.

$$\text{Actividad específica de MCM2 fosforilada} = (\text{nivel de luminiscencia de MCM2 fosforilada-fondo}) / (\text{nivel de luminiscencia de MCM2-fondo})$$

La tasa de inhibición de la proteína MCM2 fosforilada (%) del compuesto evaluado se calculó mediante la siguiente fórmula y se presenta en la Tabla.

$$\text{Tasa de inhibición (\%)} = (1 - \text{actividad específica de MCM2 fosforilada del compuesto evaluado} / \text{actividad específica de MCM2 fosforilada del grupo de control}) \times 100$$

La tasa de inhibición de cada compuesto evaluado se muestra en la Tabla 5.

[Tabla 5]

Compuesto evaluado	Dosis (mg/kg)	Tasa de inhibición (%)
Ejemplo 83	100	71,8
Ejemplo 145	100	68,9
Ejemplo 161	100	80,9

El Ejemplo experimental ha mostrado que el compuesto de la presente invención tiene una acción de inhibición de la fosforilación de MCM2 en ratones con cáncer con células cancerosas (de cáncer colorrectal), y que el compuesto de la presente invención tiene una acción de inhibición de Cdc7 superior en ratones con cáncer con células cancerosas (de cáncer colorrectal).

Ejemplo experimental 6: Medición de la actividad antitumoral en ratones con cáncer con células de cáncer colorrectal humanas Colo205

La acción antitumoral del compuesto de la presente invención en ratones con cáncer con células de cáncer colorrectal humanas Colo205 puede medirse como se detallará a continuación.

Se suspendieron células de cáncer colorrectal humanas Colo205 en solución Matrigel al 50 % y se trasplantaron en ratones BALB/c hembra de 6 a 7 semanas de edad (CLEA Japan, Inc.) a $5,0 \times 10^6$ células mediante inyección subcutánea. Se midió el diámetro del tumor injertado a entre los 7 y 14 días después del trasplante, y se calculó el volumen del tumor mediante la siguiente fórmula.

$$\text{Volumen tumoral} = \text{diámetro largo} \times \text{diámetro corto} \times \text{diámetro corto} \times (1/2)$$

Se seleccionaron ratones con un volumen de tumor injertado de alrededor de 200 mm³ y se usaron 5 ratones por grupo para el experimento. Una suspensión del compuesto evaluado en solución de metilcelulosa al 0,5 % (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) se administró por vía oral en la dosis de la Tabla 1 dos veces al día durante 14 días. El diámetro del tumor se midió un día antes del comienzo de la administración y al día siguiente de la finalización de la

administración y se calculó el volumen del tumor.

La relación de desarrollo del tumor del grupo de administración del compuesto evaluado en comparación con el grupo de administración del control se tomó como T/C(%) y se calculó mediante la siguiente fórmula.

$$T/C(\%) = \frac{\text{volumen tumoral del grupo de administración del compuesto evaluado una vez completada la administración} - \text{volumen tumoral del grupo de administración del compuesto evaluado un día antes del comienzo de la administración}}{\text{volumen tumoral del grupo de administración de control una vez completada la administración} - \text{volumen tumoral del grupo de administración de control un día antes del comienzo de la administración}} \times 100$$

La T/C de cada compuesto evaluado se muestra en la Tabla 6.

[Tabla 6]

Compuesto evaluado	Dosis (mg/kg)	T/C (%)
Ejemplo 83	100	5,7
Ejemplo 145	100	-4,7
Ejemplo 161	100	-3,6
Ejemplo 175	50	40,3

El Ejemplo experimental ha mostrado que el compuesto de la presente invención tiene una acción antitumoral superior.

15 Ejemplo de formulación 1

Un medicamento que contiene el compuesto de la presente invención como ingrediente activo puede producirse, por ejemplo, de acuerdo con la siguiente formulación.

1. Cápsula

(1) compuesto obtenido en el Ejemplo 1	40 mg
(2) lactosa	70 mg
(3) celulosa microcristalina	9 mg
(4) estearato de magnesio	1 mg
1 cápsula	120 mg

(1), (2), (3) y 1/2 (4) se mezclan y granulan. A esto se añade el resto de (4) y la cantidad total se usa para rellenar una cápsula de gelatina.

20 2. Comprimido

(1) compuesto obtenido en el Ejemplo 1	40 mg
(2) lactosa	58 mg
(3) almidón de maíz	18 mg
(4) celulosa microcristalina	3,5 mg
(5) estearato de magnesio	0,5 mg
1 comprimido	120 mg

(1), (2), (3), 2/3 de (4) y 1/2 de (5) se mezclan y se granulan. El resto de (4) y (5) se añade a los gránulos y la mezcla se moldea mediante compresión en un comprimido.

Ejemplo de formulación 2

5 El compuesto (50 mg) obtenido en el Ejemplo 1 se disuelve en agua destilada de la farmacopea japonesa para inyección (50 mL), a lo cual se añade agua destilada de la farmacopea japonesa para inyección para llevar el volumen a 100 mL. La solución obtenida de esa manera se filtra en condiciones estériles. Con la solución (1 mL), se llena un vial para inyección en condiciones estériles y se liofiliza, y el vial se sella.

Aplicación industrial

10 Dado que el compuesto de la presente invención tiene una acción de inhibición de cdc7 superior, es útil como un agente para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades asociadas a la cdc7 (p. ej., cáncer, etc.). Además, dado que el compuesto de la presente invención es superior en la expresión de la eficacia, farmacocinética, solubilidad, interacción con otros productos farmacéuticos, seguridad y estabilidad, este es útil como un producto farmacéutico.

Esta aplicación se basa en las solicitudes de patente n.º 2010-031899 y 2010-131950 presentadas en Japón.

Listado de secuencias

- 15 <110> Takeda Pharmaceutical Company Limited
- <120> COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS
- <130> 091669
- 20 <150> JP2010-031899
- <151> 17/02/2010
- <150> JP2010-131950
- <151> 09/06/2010
- 25 <160> 4
- <210> 1
- <211> 51
- 30 <212> ADN
- <213> Artificial
- <220>
- <223> ADN sintético para etiqueta His
- 35 <400> 1
- tatgatcat catcatcatc acggatccca tcacatcat catcactgag c 51
- 40 <210> 2
- <211> 53
- <212> ADN
- <213> Artificial
- 45 <220>
- <223> ADN sintético para etiqueta His
- <400> 2
- 50 ggccgctcag tgatgatgat gatgatggga tccgtgatga tgatgatgat gca 53
- <210> 3
- <211> 29
- <212> ADN
- 55 <213> Artificial
- <220>
- <223> cebador
- 60 <400> 3

ES 2 733 221 T3

cgcggatcca tggcatccag cccggccca 29

5 <210> 4
<211> 39
<212> ADN
<213> Artificial

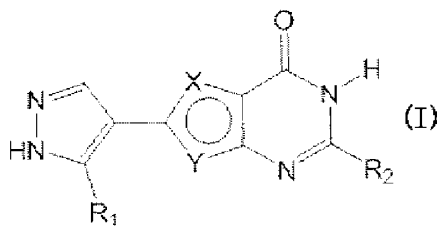
10 <220>
<223> cebador

<400> 4

15 attcttatgc ggccgctcac agctcctcca ccagaggca 39

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula:



en donde

5 X es un átomo de azufre;

Y es CH;

R₁ es un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R₂ es

(1) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre

10 (a) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4-7 miembros que contiene, como el átomo que constituye el anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre

(i) un átomo de halógeno,

15 (ii) un grupo hidroxilo,

(iii) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre

(aa) un átomo de halógeno,

(bb) un grupo hidroxilo,

20 (cc) un grupo alcoxi C₁₋₆, y

(dd) un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido por de 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆,

(iv) un grupo alcoxi C₁₋₆,

(v) un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno;

25 (vi) un grupo ariloxi C₆₋₁₄,

(vii) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo,

(viii) un grupo alquilo C₁₋₆-carbonilo,

(ix) un grupo ciano,

(x) un grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄,

30 (xi) un grupo carboxilo,

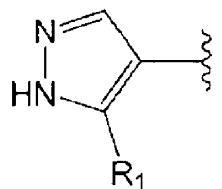
(xii) un grupo amino opcionalmente mono o disustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₆,

35 (xiii) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4-7 miembros que contiene, como el átomo que constituye el anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido por un grupo oxo, y

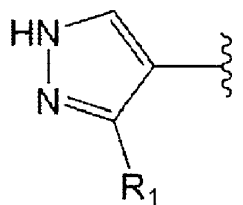
- (xiv) un grupo oxo,
- (b) un grupo alcoxi C₁₋₆,
- (c) un grupo amino opcionalmente mono o disustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre
- 5 (i) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre
- (aa) un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido por de 1 a 3 grupos alcoxi C₁₋₆,
- (bb) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo,
- 10 (cc) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 4-7 miembros que contiene, como el átomo que constituye el anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno,
- 15 (dd) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido por un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 4-7 miembros que contiene, como el átomo que constituye el anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, y
- (ee) un grupo hidroxilo,
- 20 (ii) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4-7 miembros que contiene, como el átomo que constituye el anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido por de 1 a 3 grupos aralquilo C₇₋₁₃,
- 25 (iii) un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido por de 1 a 3 grupos alcoxi C₁₋₆, y
- (iv) un grupo cicloalquilo C₃₋₈;
- (d) un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros,
- (e) un grupo arilo C₆₋₁₄, y
- (f) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido por un grupo amino,
- 30 (2) un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno,
- (3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4-7 miembros que contiene, como el átomo que constituye el anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, un grupo heterocíclico no aromático con puente o un grupo heterocíclico no aromático espirocíclico, en donde el grupo heterocíclico no aromático se sustituye opcionalmente por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre
- 35 (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre
- 40 (i) un grupo hidroxilo,
- (ii) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, y
- (iii) un grupo carbamoilo,
- (c) un grupo ariloxi C₆₋₁₄,
- (d) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo,
- 45 (e) un grupo alquilo C₁₋₆-carbonilo,

- (f) un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido por un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆,
- (g) un grupo aralquilo C₇₋₁₃ opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno,
- (h) un grupo hidroxilo,
- (i) un grupo carbamoilo, y
- 5 (j) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4-7 miembros que contiene, como el átomo que constituye el anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno,
- (4) un grupo alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido por de 1 a 3 grupos arilo C₆₋₁₄,
- (5) un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros,
- 10 (6) un grupo heterocíclico-carbonilo no aromático seleccionado de entre pirrolidinilcarbonilo, o
- (7) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido por un grupo amino,
- o una sal del mismo.
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde
- R₁ es un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por de 1 a 3 átomos de halógeno; y
- 15 R₂ es
- (1) un grupo aminometilo opcionalmente sustituido por 1 o 2 grupos alquilo C₁₋₆,
- (2) un grupo heterocíclico-metilo no aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido por un grupo alquilo C₁₋₆, o
- 20 (3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4-7 miembros que contiene, como el átomo que constituye el anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, un grupo heterocíclico no aromático con puente o un grupo heterocíclico no aromático espirocíclico, o una sal del mismo.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde
- R₂ es
- 25 (1) un grupo heterocíclico-metilo no aromático de 5 o 6 miembros, o
- (2) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4-7 miembros que contiene, como el átomo que constituye el anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, un grupo heterocíclico no aromático con puente o un grupo heterocíclico no aromático espirocíclico, o una sal del mismo.
- 30 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde
- R₂ es
- (1) pirrolidinilmetilo, o
- (2) un grupo heterocíclico no aromático que se selecciona dentro de un grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, 7-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 2-azabicyclo[2.2.1]heptanilo y 1-azabicyclo[2.2.2]octanilo en donde el grupo heterocíclico no aromático se sustituye opcionalmente por de 1 a
- 35 3 átomos de halógeno,
- o una sal del mismo.
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S)-pirrolidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona, o una sal de la misma.
- 40 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S)-piperidin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona, o una sal de la misma.
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 2-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-1-il)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona, o una sal de la misma.

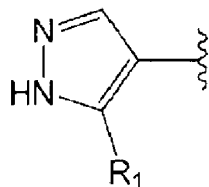
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(2S)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-2-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona, o una sal de la misma.
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 2-[(2S)-piperidin-2-il]-6-[5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona, o una sal de la misma.
- 5 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 2-[(2S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-2-il]-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona, o una sal de la misma.
11. Un medicamento que comprende el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo.
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo para el uso en la profilaxis o el tratamiento del cáncer.
- 10 13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto o una sal del mismo es un hidrato.
14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R₂ es 1-azabiciclo[2.2.2]octanilo, o una sal del mismo.
15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en donde R₁ es un grupo metilo, etilo o trifluorometilo, o una a sal del mismo.
16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es un isómero tautómero representado por la estructura parcial de la fórmula:
- 15



17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es un isómero tautómero representado por la estructura parcial de la fórmula:

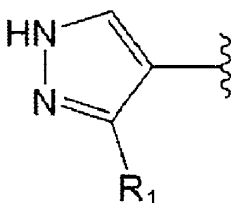


- 20 18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el compuesto es un isómero tautómero representado por la estructura parcial de la fórmula:



en donde R₁ es metilo en la posición 5, o una sal del mismo.

- 25 19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el compuesto es un isómero tautómero representado por la estructura parcial de la fórmula:



en donde R_1 es metilo en la posición 3, o una sal del mismo.