Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO : radicación

No. 14-124179- -00002-0000

Fecha: 2014-06-13 16:18:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 608 MODIFICASOLICIT Folios: 6

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Tramite

■ **Error material** ☐ **Modificación a una Solicitud en trámite**

■ Patente de Invención
☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Registro de Diseño Industrial
☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ■

NIMBUS APOLLO, INC.
Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ■

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Estados Unidos de América	25 First Street, Suite 404 Cambridge, MA 02141	Cambridge
Dirección electrónica	**No. Fax**	**Número telefónico**
alvaro.correa@bakermckenzie.com	3762211	6341500

☐ **Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico**

3. Datos del apoderado:

Correa Ordoñez, Alvaro	79.143.366	20.281
Apellidos y Nombre	**Documento de identificación**	**Tarjeta profesional**

Dirección y domicilio		Ciudad
AV. 82 No. 10 62 Piso 5		Bogota
Dirección electrónica	**No. Fax**	**Número telefónico**
alvaro.correa@bakermckenzie.com	3762211	6341500

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general _____

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No 14.124.179

Aparece En el Ejemplo 244 página 590 de la descripción de la solicitud adjunta: "Síntesis de 2-[1-[(2R)-2-[(4-hidroxiciclohexil)oxi]-2-[2-(propan-2-iloxi)fenil]etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanamida (I-306)".

Debe ser Síntesis de 2-[1-[(2R)-2-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi]-2-[2-(o-tolil)]etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanamida (I-306).

Modificación:

☐ **Modificación al capítulo reivindicatorio.**

☐ **Modificación al capítulo descriptivo.**

☐ **Modificación al resumen.**

☐ **Modificación a los dibujos.**

☐ **Modificación al solicitante.**

5. Anexos

☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación

☐ Poder, si fuere el caso.

☒ Documento que contiene las modificaciones o correcciones.

☒ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma	
Nombre y apellidos Alvaro Correa Ordoñez	Firma
C.C. 79.143.366	Tarjeta Profesional 20.281

3

2014/0117

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0059127

Bogotá D.C., Junio 04 de 2014 - 12:56:08

RECIBIDO DE : BAKER NI 900.532.339

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	596597481	04/06/2014	105.078.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES N.CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODOFICA	128.000.00	128.000.00
				$128.000.00

SON: **CIENTO VEINTIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-****-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-124179- -00002-0000
Fecha: 2014-06-13 16:18:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 608 MODIFICASOLICIT Folios: 6

compuesto 242.1 a partir de 150.7 de una manera análoga a I-121 (Ejemplo 4). Se aíslan 1.6 g (84%) de un sólido blanco.

Síntesis de los compuestos I-304 y I-305. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocan 242.1 (1.6 g, 2.63 mmol, 1.00 equivalentes) y 20 ml de metanol. Esto es seguido por la adición de $NaBH_4$ (208 mg, 5.50 mmol, 2.09 equivalentes) a 0°C. La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se purifica por cromatografía en capa delgada revelado con diclorometano/MeOH/HOAc (30:1:0.15). Esto resulta en 86.4 mg (5%) de I-304 como un sólido blanco y 270 mg (17%) de I-305 como un sólido blanco.

Datos analíticos para I-304: EM (ES): *m/z* 633 $(M+Na)^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1.15-1.39 (m, 10H), 1.69-1.80 (m, 10H), 2.82 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 5.42 (t, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 8.01 (s, 1H).

Datos analíticos para I-305: EM (ES): *m/z* 633 $(M+Na)^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1.31-1.49 (m, 12H), 1.70-1.83 (m, 8H), 2.82 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 4.02-4.22 (m, 2H), 4.69 (m, 1H), 5.43 (t, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.98 (s, 1H).

Ejemplo 244: Síntesis de 2-[1-[(2R)-2-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi]-2-[2-(*o*-tolil)]etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-

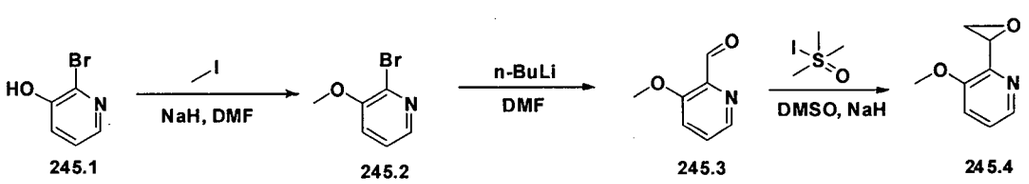
2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanamida (I-306).



I-282 I-306

El compuesto I-306 se prepara a partir de I-282 de una manera análoga a la síntesis de I-121 (Ejemplo 4). EM (ES): *m/z* 575 $(M+Na)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.12-1.30 (m, 2H), 1.58-1.71 (m, 8H), 2.43-2.51 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.19-3.24 (m, 2H), 3.33-3.49 (m, 2H), 3.51-353 (m, 1H), 4.17-4.20 (m, 1H), 5.10-5.13 (m, 1H), 6.80 (s amplio, 1H), 7.20 (s amplio, 1H), 7.21-7.31 (m, 3H) , 7.40 (s, 1H), 7.54 (m, 1H), 8.24 (s, 1H).

Ejemplo 245: Síntesis del ácido 2-[1-[(2R)-2-(3-metoxipiridin-2-il)-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-307).



245.1 245.2 245.3 245.4

6

FC

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia:	Fecha: 14 6 13 (AAAA MM DD)	Recorrido:
2020		4

Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐

Radicador: | Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-124179	02	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	*Soporte Documental*
7	CD X
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:
El cd anexo contiene un total de Archivos: 1 archivo en PDF, los cuales fueron procesados en el folio 6 correctamente

OMAA6

INHIBIDORES DE ACC Y USOS DE LOS MISMOS

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La obesidad es una crisis de salud de proporciones extraordinarias. La carga de salud de la obesidad, medida en años de vida de calidad ajustada perdidas por adulto ha sobrepasado al hábito de fumar volviéndose la causa prevenible más grave de muerte. En los Estados Unidos, aproximadamente 34% de los adultos presentan obesidad, hasta 31% en 1999 y hasta 15% en los años 1960 a 1980. La obesidad incrementa la tasa de mortalidad de todas las causas tanto para hombres como para mujeres de todas las edades y en todos los grupos raciales y étnicos. La obesidad también lleva a estigmatización y discriminación raciales lo que disminuye la calidad de vida notablemente. Las enfermedades crónicas que resultan del costo de obesidad en la economía en Estados Unidos es mayor de 150 miles de millones de dólares en facturas médicas relacionadas con el peso cada año. Además, aproximadamente la mitad de esta población obesa y 25% de la población en general presentan síndrome metabólico, una condición asociada con obesidad abdominal, hipertensión, triglicéridos plasmáticos aumentados, colesterol HDL disminuido y resistencia a insulina lo que incrementa el riesgo de diabetes tipo 2 (T2DM), apoplejía y enfermedad cardíaca coronaria. [Hardwood, *Expert Opin. Ther. Targets*

9:267, 2005].

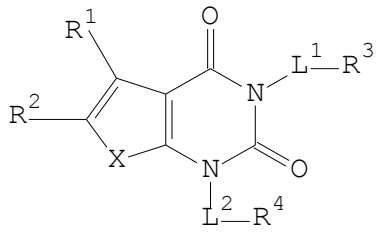
La dieta y el ejercicio, incluso cuando se utilizan junto con la farmacoterapia actual, no proporcionan una pérdida de peso sostenible necesaria para beneficio de salud a largo plazo. Actualmente solo algunos medicamentos contra la obesidad han sido aprobados en los Estados Unidos. El inhibidor de absorción de grasa orlistat (Xenical^{MR}), el antagonista de 5-TH_{2C} lorcaserina (Belviq^{MR}) y el tratamiento combinado de fentermina/topiramato (Qsymia^{MR}). Desafortunadamente, la poca eficacia y los efectos secundarios gastrointestinales desagradables limitan el uso de orlistat. La cirugía ha sido efectiva pero está limitada a pacientes con índice de masa corporal (BMI, por sus siglas en inglés) extremadamente altos y un bajo rendimiento de la cirugía limita el impacto de esta modalidad a aproximadamente 200,000 pacientes al año. La mayor parte de los fármacos contra la obesidad en desarrollo clínico están diseñados para reducir la ingestión calórica mediante acción central en el SNC (por ejemplo, anorécticos y agentes para la saciedad). No obstante, la FDA (siglas en inglés para Administración de Alimentos y Medicamentos) ha tomado una posición desfavorable contra agentes activos en el SNC debido a su modestia eficacia y sus perfiles de efectos secundarios observados/potenciales.

El problema continuo e incremento de obesidad y la carencia actual de fármacos inocuos y eficaces para tratarla

resalta la necesidad abrumadora de fármacos nuevos para tratar esta condición y sus causas subyacentes.

SUMARIO DE LA INVENCION

Ahora se ha encontrado que los compuestos de esta invención y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos son eficaces como inhibidores de acetil-COA carboxilasa (ACC, por sus siglas en inglés). Estos compuestos tienen la fórmula general I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada variable es como se define y se describe en la presente.

Los compuestos de la presente invención y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos son útiles para tratar una diversidad de enfermedades, trastornos o condiciones asociados con la regulación de la producción u oxidación de ácidos grasos. Estas enfermedades, trastornos o condiciones incluyen aquellos descritos en la presente.

Los compuestos proporcionados por esta invención también son útiles para el estudio de enzimas de ACC en fenómenos biológicos y patológicos; el estudio de las vías de

transducción de señal intracelular que se produce en tejidos lipogénicos; y la evaluación comparativa de inhibidores nuevos de ACC u otros reguladores de niveles de ácidos grasos *in vitro* o *in vivo*.

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

La figura 1 muestra curvas de inhibición de enzima para el compuesto I-158 contra ACC1 y ACC2.

La figura 2 muestra los resultados del análisis de desplazamiento térmico del compuesto I-97.

La figura 3 muestra los resultados del análisis de desplazamiento térmico de los compuestos I-1, I-158, I-174 y Soraphen A.

La figura 4 muestra los resultados del análisis celular en HepG2 de incorporación de acetato [^{14}C] para los compuestos I-158, I-174 y CP640186.

La figura 5 muestra los resultados de un análisis de viabilidad de células cancerosas LnCAP para I-158 y Soraphen A.

La figura 6 muestra las curvas de inbibición de enzima para el compuesto I-158 contra ACC1 y ACC2 *in vitro*.

La figura 7 muestra la inhibición de síntesis de ácido graso en células Hep-G2 por el compuesto I-181, medido por incorporación de acetato [^{14}C].

La figura 8 muestra la inhibición de síntesis de ácido graso en ratas por el compuesto I-181, que muestra una

DE_{50} de menos de 0.3 mg/kg.

La figura 9 muestra los resultados de un estudio de cociente respiratorio (RQ) que mide la relación de producción de CO_2 respecto al consumo de O_2 en ratas, utilizando el compuesto I-181 a dosis de 30 y 100 mg/kg de peso corporal.

La figura 10 muestra los resultados de un estudio de cociente respiratorio (RQ) que mide la relación de producción de CO_2 respecto al consumo de O_2 en ratas, utilizando el compuesto I-181 a dosis de 3, 10 y 30 mg/kg de peso corporal.

La figura 11 muestra los resultados de un experimento de ganancia de peso de obesidad inducida por dieta (DIO, por sus siglas en inglés) alta en grasa, en donde las ratas son tratadas con 3, 10 ó 30 mg/kg de I-181.

La figura 12 muestra los resultados de un experimento de reducción en el nivel de insulina, en donde ratas con una dieta de obesidad inducida por dieta alta en grasa (DIO) son tratadas con 3, 10 ó 30 mg/kg de I-181.

La figura 13 muestra los resultados de un experimento de medición de colesterol hepático y triglicéridos en donde las ratas con una dieta para obesidad inducida por dieta alta en grasa (DIO) son tratadas con 3, 10 ó 30 mg/kg de I-181.

La figura 14 muestra los resultados de un experimento que mide la inducción de muerte celular en líneas de tumor hepatocelular naturales y mutante p53 (HepG2 y HepB3)

después de la administración del compuesto I-246.

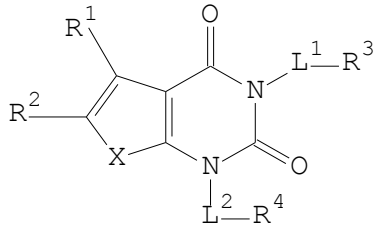
La figura 15 muestra los resultados de un experimento que mide la muerte celular en una línea de tumor de adenocarcinoma de próstata humano sensible a andrógeno (LNCaP) después de la administración del compuesto I-159 o Soraphen A.

La figura 16 muestra los resultados de un experimento que mide la síntesis de ácido graso (FA, por sus siglas en inglés) en ratas después de la administración del compuesto I-278. Estos resultados muestran una disminución dependiente de la dosis en la síntesis de FA.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

I. DESCRIPCION GENERAL DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION

En ciertas modalidades, la presente invención proporciona inhibidores de ACC, en algunas modalidades, estos compuestos incluyen aquellos de fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

X es -O-, -S- o -NR-;

R^1 es hidrógeno o un grupo alifático de 1 a 4 átomos

de carbono, opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, -OR, -SR, $-N(R)_2$, -N(R)C(O)R, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -C(O)OR, -S(O)R o $-SO_2R$;

R^2 es halógeno, -R, -OR, -SR, $-N(R)_2$, -N(R)C(O)R, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R o $-SO_2R$ o Hy, en donde Hy se selecciona de un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 8 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre o un anillo heteroaromático bicíclico de 8 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; o

R^1 y R^2 se toman juntos para formar un anillo opcionalmente sustituido de 4 a 7 miembros parcialmente insaturado carbociclo- o heterociclo-, benzo- o heteroarilo-fusionado de 5 a 6 miembros;

cada R es independientemente hidrógeno, deuterio o un grupo opcionalmente sustituido que se selecciona de un grupo alifático de 1 a 6 átomos de carbono, un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de

3 a 8 miembros, fenilo, un anillo carbocíclico aromático bicíclico de 8 a 10 miembros; un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 8 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre o un anillo heteroaromático bicíclico de 8 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada uno de L^1 y L^2 es independientemente, un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada de 1 a 6 miembros opcionalmente sustituida;

R^3 es hidrógeno, halógeno, -CN, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)RN(R)_2$, $-C(O)N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, o un anillo opcionalmente sustituido que se selecciona de fenilo o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R^4 es hidrógeno o un anillo opcionalmente sustituido que se selecciona de un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado monocíclico de 3 a 8 miembros, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado

monocíclico de 4 a 8 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, fenilo, un anillo arilobicíclico de 8 a 10 miembros, un anillo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos que se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre o un anillo heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

2. COMPUESTOS Y DEFINICIONES

Los compuestos de esta invención incluyen aquellos descritos de manera general en lo anterior y se ilustran adicionalmente por las clases, subclases y especies descritas en la presente. Como se utiliza en la presente, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique en otro sentido. Para propósitos de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la tabla periódica de los elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª edición. De manera adicional, los principios generales de química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, and "March's Advanced Organic Chemistry", 5ª edición., Editores Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, los contenidos completos de los cuales se incorporan en la presente como referencia.

El término "alifático" o "grupo alifático", como se

utiliza en la presente, significa una cadena de hidrocarburo sustituida o no sustituida de cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico o un hidrocarburo bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación pero la cuales son no aromáticas (también denominado en la presente como "carbociclo" "cicloalifático" o "cicloalquilo"), que tiene un solo punto de unión al resto de la molécula. A menos que se especifique en otro sentido, los grupos alifáticos contienen 1 a 6 átomos de carbono alifáticos. En algunas modalidades, los grupos alifáticos contienen 1 a 5 átomos de carbono alifáticos. En otras modalidades, los grupos alifáticos contienen 1 a 4 átomos de carbono alifáticos. En otras modalidades adicionales, los grupos alifáticos contienen 1 a 3 átomos de carbono alifáticos y en otras modalidades aún adicionales los grupos alifáticos contienen 1 a 2 átomos de carbono alifáticos. En algunas modalidades, ("cicloalifático" o "carbociclo" o "cicloalquilo") se refiere a un hidrocarburo monocíclico de 3 a 8 átomos de carbono que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación pero el cual es no aromático, que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, pero no se limitan a grupos alquilo, alquenilo, alquinilo lineales o

ramificados, sustituidos o no sustituidos e híbridos de los mismos tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo.

El término "alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos alquilo inferior ejemplares son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y terbutilo.

El término "haloalquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono que está sustituido con uno o más átomos de halógeno.

El término "heteroátomo" significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio (que incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR^+ (como en pirrolidinilo N-sustituido)).

El término "insaturado", como se utiliza en la presente, significa que una porción tiene una o más unidades de insaturación.

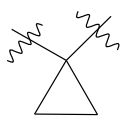
Como se utiliza en la presente, el término "cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, saturada o insaturada de 1 a 8 átomos de carbono (o de 1 a 6 átomos de carbono) bivalente", se refiere a cadenas bivalentes alquileno, alquenileno y alquinileno que son lineales o ramificadas como

se define en la presente.

El término "alquileno" se refiere a un grupo alquilo bivalente. Una "cadena alquileno" es un grupo polimetileno, es decir, $-(CH_2)_n-$, en donde n es un número entero positivo, preferiblemente de 1 a 6, de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2 o de 2 a 3. Una cadena alquileno sustituida es un grupo polimetileno en el cual uno o más átomos de hidrógeno metileno están sustituidos con un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen aquellos descritos en lo siguiente para un grupo alifático sustituido.

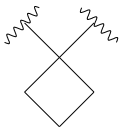
El término "alquenileno" se refiere a un grupo alquenilo bivalente. Una cadena alquenileno sustituida es un grupo polimetileno que contiene por lo menos un enlace doble en el cual uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos con un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen aquellos descritos más adelante para un grupo alifático sustituido.

Como se utiliza en la presente, el término "ciclopropilenilo" se refiere a un grupo ciclopropilo bivalente de la siguiente estructura:



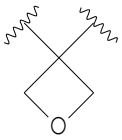
.

Como se utiliza en la presente, el término "ciclobutilenilo" se refiere a un grupo ciclobutilo bivalente de la siguiente estructura:



.

Como se utiliza en la presente, el término "oxetanilo" se refiere a un grupo oxetanilo bivalente de la siguiente estructura:



El término "halógeno" significa F, Cl, Br o I.

El término "arilo" utilizado solo o como parte de una porción más grande, como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo" se refiere a sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos que tienen un total de 5 a 14 miembros en el anillo, en donde por lo menos un anillo en el sistema es aromático y en donde cada anillo en el sistema contiene 3 a 7 miembros en el anillo. El término "arilo" se puede utilizar de manera intercambiable con el término "anillo arilo". El término "arilo" utilizado solo o como parte de una porción más grande como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo" se refiere a sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos que tienen un total de 5 a 10 miembros en el anillo, en donde por lo menos un anillo en el sistema es aromático y en donde cada anillo en el sistema contiene 3 a 7 miembros en el anillo. El término "arilo" se puede utilizar de manera intercambiable con el término "anillo arilo".

En ciertas modalidades de la presente invención, "arilo" se refiere a un sistema de anillo aromático el cual incluye, pero no se limita a fenilo, bifenilo, naftilo, antracilo y similares, los cuales pueden presentar uno o más sustituyentes. También se incluyen dentro del alcance del término "arilo", como se utiliza en la presente, un grupo en el cual un anillo aromático está fusionado a uno o más anillos no aromáticos tales como indanilo, ftalimidilo, naftimidilo, fenantridinilo o tetrahidronaftilo y similares.

Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", utilizados solos o como parte de una porción más grande, por ejemplo "heteroaralquilo" o "heteroaralcoxi" se refieren a grupos que tienen 5 a 10 átomos en el anillo preferiblemente 5, 6 ó 9 átomos en el anillo; que tienen 6, 10 ó 14 electrones π compartidos en una distribución cíclica; y que tienen, además de átomos de carbono, de 1 a 5 heteroátomos. El término "heteroátomo" se refiere a nitrógeno, oxígeno o azufre e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno o azufre y cualquier forma cuaternizada de un nitrógeno básico. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizinilo, purinilo, naftiridinilo y pteridinilo. Los términos "heteroarilo" y

"heteroar-", como se utilizan en la presente, también incluyen grupos en los cuales el anillo heteroaromático está fusionado a uno o más anillos arilo, cicloalifático o heterociclilo, en donde el radical o punto de unión está sobre el anillo heteroaromático. Los ejemplos no limitantes incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benztiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4H-quinozilinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo y pirido[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona. Un grupo heteroarilo puede ser mono- o bicíclico. El término "heteroarilo" se puede utilizar de manera intercambiable con los términos "anillo heteroarilo", "grupo heteroarilo" o "heteroaromático" cualquiera de los términos los cuales incluyen anillos que están opcionalmente sustituidos. El término "heteroarilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un heteroarilo en donde las porciones alquilo y heteroarilo están independientemente opcionalmente sustituidas.

Como se utiliza en la presente, los términos "heterociclo", "heterociclilo", "radical heterocíclico" y "anillo heterocíclico" se utilizan de manera intercambiable y se refieren a una porción heterocíclica estable monocíclica de 5 a 7 miembros o bicíclica de 7 a 10 miembros que está

saturada o parcialmente insaturada y que tiene, además de átomos de carbono, uno o más, preferiblemente uno a cuatro heteroátomos, como se define en lo anterior. Cuando se utiliza con referencia a un átomo en el anillo de un heterociclo, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno sustituido. Como un ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene 0 a 3 heteroátomos que se seleccionan de oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o $^{+}$NR (como en pirrolidinilo N-sustituido).

Un anillo heterocíclico se puede unir a su grupo pendiente en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulte en una estructura estable y cualquiera de los átomos del anillo opcionalmente puede estar sustituido. Los ejemplos de los radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, sin limitación, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo y quinuclidinilo. Los términos "heterociclo", "heterociclilo", "anillo heterociclilo", "grupo heterocíclico", "porción heterocíclica" y "radical heterocíclico" se utilizan de manera intercambiable en la presente y también incluyen grupos en los cuales un anillo

heterociclilo está fusionado a uno o más anillos arilo, heteroarilo o cicloalifáticos tales como indolinilo, 3H-indolilo, cromanilo, fenantridinilo o tetrahidroquinolinilo, en donde el radical o punto de unión está sobre el anillo heterociclilo. Un grupo heterociclilo puede ser mono- o bicíclico. El término "heterociclilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un heterociclilo, en donde las porciones alquilo y heterociclilo independientemente están opcionalmente sustituidas.

Como se utiliza en la presente, el término "parcialmente insaturado" se refiere a una porción del anillo que incluye por lo menos un enlace doble o triple. El término "parcialmente insaturado" se pretende que abarque anillos que tienen sitios de insaturación múltiples pero no se pretende que incluya porciones arilo o heteroarilo, como se definen en la presente.

Como se describe en la presente, los compuestos de la invención pueden contener porciones "opcionalmente sustituidas". En general, el término "sustituido" cuando está presente por el término "opcionalmente" o no significa que uno o más hidrógenos de la porción designada están sustituidos con un sustituyente adecuado. A menos que se indique en otro sentido, un grupo "opcionalmente sustituido" puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede

estar sustituida con más de un sustituyente que se selecciona de un grupo especificado, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes considerados por está invención preferiblemente son aquellas que resultan en la formación de compuestos estables o químicamente factibles. El término "estable", como se utiliza en la presente, se refiere a compuestos que no han sido alterados sustancialmente cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección y, en algunas modalidades, su recuperación, purificación y el uso de uno o más de los propósitos descritos en la presente.

Los sustituyentes monovalentes adecuados sobre un átomo de carbono sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" son independientemente halógeno; $-(CH_2)_{0-4}R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}OR^{\circ}$; $-O(CH_2)_{0-4}R^{\circ}$, $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^{\circ})_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, los cuales puede estar sustituido con R°; CH=CHPh, el cual puede estar sustituido con R°; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$-piridilo el cual puede estar sustituido con R°; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})C(O)R^{\circ}$; $N(R^{\circ})C(S)R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})C(O)NR^{\circ}_2$; $-N(R^{\circ})C(S)NR^{\circ}_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})C(O)OR^{\circ}$; $-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)R^{\circ}_2$; $-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)NR^{\circ}_2$; $-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^{\circ}$; $-C(S)R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^{\circ}$, $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR-$, $-SC(S)SR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^{\circ}_2$; $-C(S)NR^{\circ}_2$; $-C(S)SR^{\circ}$; $-SC(S)SR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^{\circ}_2$; $-C(O)N(OR^{\circ})R^{\circ}$;

$-C(O)C(O)R^{\circ}$; $-C(O)CH_2C(O)R^{\circ}$; $-C(NOR^{\circ})R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^{\circ}$; $-S(O)_2NR^{\circ}_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^{\circ}$; $-N(R^{\circ})S(O)_2NR^{\circ}_2$; $-N(R^{\circ})S(O)_2R^{\circ}$; $-N(OR^{\circ})R^{\circ}$; $-P(O)_2R^{\circ}$; $-P(O)R^{\circ}_2$; $-OP(O)R^{\circ}_2$; $-OP(O)(OR^{\circ})_2$; SiR°_3; -(alquileno lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono)-$O-N(R^{\circ})_2$; o -(alquileno lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono)$(C(O)O-N(R^{\circ})_2$, en donde cada R° puede estar sustituido como se define más adelante y es independientemente hidrógeno, alifático de 1 a 6 átomos de carbono, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$-(anillo heteroarilo de 5-6 miembros), o un anillo arilo de 5 a 6 miembros saturado, parcialmente insaturado que tiene 0 a 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o, sin importar la definición anterior, las dos presentaciones independientes de R°, tomadas junto con uno o varios de los átomos intermedios, forma un anillo de 3 a 12 miembros saturado, parcialmente insaturado o arilo mono- o bicíclico que tiene 0 a 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, los cuales pueden estar sustituido como se define más adelante.

Los sustituyentes monovalentes adecuados en R° (o el anillo formado al tomar dos presentaciones independientes de R° junto con sus átomos intermedios) son independientemente halógeno, $-(CH_2)_{0-2}R^{\bullet}$, -(halo$R^{\bullet}$), $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^{\bullet})_2$; $-(CH_2)_{0-2}OR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR)_2{}^{\bullet}$, -O(halo$R^{\bullet}$), -CN, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-}$

$_2$C(O)R$^\bullet$; -(CH$_2$)$_{0-2}$C(O)OH, -(CH$_2$)$_{0-2}$C(O)OR$^\bullet$, -(CH$_2$)$_{0-2}$SR$^\bullet$, -(CH$_2$)$_{0-2}$SH, -(CH$_2$)$_{0-2}$NH$_2$, -(CH$_2$)$_{0-2}$NHR$^\bullet$, -(CH$_2$)$_{0-2}$NR$^\bullet_2$, -NO$_2$, -SiR$^\bullet_3$, -OSiR$^\bullet_3$, -C(O)SR$^\bullet$, -(alquileno de 1 a 4 átomos de carbono lineal o ramificado)C(O)OR$^\bullet$ o -SSR$^\bullet$, en donde cada R$^\bullet$ está no sustituido o cuando está precedido por "halo" está sustituido únicamente con uno o más halógenos, y se selecciona independientemente de alifático de 1 a 4 átomos de carbono, -CH$_2$Ph, -O(CH$_2$)$_{0-1}$Ph o un anillo de 5 a 6 miembros saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene 0 a 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados sobre un átomo de carbono saturado de R$^\circ$ incluyen =O y =S.

Los sustituyentes divalentes adecuados sobre un átomo de carbono saturado de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen los siguientes: =O, =S, =NRR$^*_2$; =NNHC(O)R*, =NNHC(O)OR*, =NNHS(O)$_2$R*, =NR*, =NOR*, -O(C(R$^*_2$))$_{2-3}$O-, o -S(C(R$^*_2$))$_{2-3}$S-, en donde cada presentación independiente de R* se selecciona de hidrógeno, alifático de 1 a 6 átomos de carbono el cual puede estar sustituido como se define más adelante o un anillo no sustituido de 5 a 6 miembros, saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene 0 a 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados que se unen a carbonos sustituibles vecinales de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen: -O(CR$^*_2$)$_{2-3}$O-, en

donde cada presentación independiente de R^* se selecciona de hidrógeno, alifático de 1 a 6 átomos de carbono el cual puede estar sustituido como se define más adelante o un anillo no sustituido de 5 a 6 miembros, saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene 0 a 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R^* incluyen halógeno, $-R^\bullet$, $-(haloR^\bullet)$, $-OH$, $-OR^\bullet$, $-O(haloR^\bullet)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\bullet$, $-NH_2$, $-NHR^\bullet$, $-NR^\bullet_2$ o $-NO_2$, en donde cada $R^\bullet$ está no sustituido o cuando está precedido por "halo" está sustituido únicamente con uno o más halógenos y es independientemente un grupo alifático de 1 a 4 átomos de carbono, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ o un anillo de 5 a 6 miembros saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene 0 a 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados sobre un nitrógeno sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen $-R^\dagger$, $-NR^\dagger_2$, $-C(O)R^\dagger$, $-C(O)OR^\dagger$, $-C(O)C(O)R^\dagger$, $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$, $-S(O)_2R^\dagger$, $-S(O)_2NR^\dagger_2$, $-C(S)NR^\dagger_2$, $-C(NH)NR^\dagger_2$ o $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$; en donde cada $R^\dagger$ es independientemente hidrógeno, un grupo alifático de 1 a 6 átomos de carbono el cual puede estar sustituido como se define más adelante no sustituido $-OPh$ o un anillo no sustituido de 5 a 6 miembros saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene 0 a 4 heteroátomos que se

seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o, sin importar la definición anterior, dos presentaciones independientes de $R^{\dagger}$, tomadas junto con uno o varios de sus átomos intermedios forman un anillo no sustituido de 3 a 12 miembros saturado, parcialmente insaturado o arilo mono- o bicíclico que tiene 0 a 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de $R^{\dagger}$ son independientemente halógeno, $-R^{\bullet}$, $-(haloR^{\bullet})$, $-OH$, $-OR^{\bullet}$, $-O(haloR^{\bullet})$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^{\bullet}$, $-NH_2$, $-NHR^{\bullet}$, $-NR^{\bullet}_2$ O $-NO_2$, en donde cada $R^{\bullet}$ está no sustituido o cuando está precedido por "halo" está sustituido únicamente con uno o más halógenos y es independientemente un grupo alifático de 1 a 4 átomos de carbono, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ o un anillo de 5 a 6 miembros saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene 0 a 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Como se utiliza en la presente, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales las cuales están, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuadas para uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin las formas indebidas de toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares y está conmensurado con la relación razonable entre beneficio/riesgo. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en el ámbito.

Por ejemplo, S. M. Berge et al., describen sales farmacéuticamente aceptables con detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, incorporado como referencia en la presente. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen aquellos derivados de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuadas. Los ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas y farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o mediante el uso de otros métodos usados en el ámbito tales como intercambio de iones. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencensulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, docecilsulfato, etansulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etansulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metansulfonato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, pivalato, propionato, estearato,

succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluensulfonato, undecanoato, sales de valerato y similares.

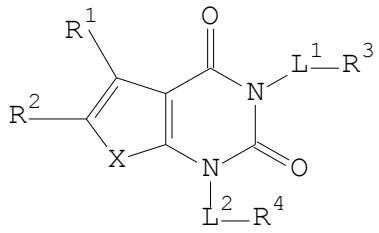
Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metal alcalino, de metal alcalinotérreo, de amonio y N^+(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)$_4$. Las sales representativas alcalinas o alcalinotérreas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando es apropiado, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina formados utilizando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilo inferior sulfonato y arilsulfonato.

A menos que se establezca en otro sentido, las estructuras presentadas en este documento también significa que incluyen todas las formas isoméricas (por ejemplo enantioméricas, diastereoméricas y geométricas) (o conformacionales)) de la estructura: por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de enlace doble Z y E e isómeros conformacionales Z y E. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos únicos así como las mezclas enantioméricas diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se establezca en otro sentido, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del ámbito de la invención.

Adicionalmente, a menos que se establezca en otro sentido, las estructuras que se presentan en este documento también significa que incluyen compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, compuestos que tienen las presentes estructuras que incluyen la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido ^{13}C o ^{14}C están dentro del ámbito de esta invención. Estos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas, como sondas en análisis biológicos o como agentes terapéuticos, de acuerdo con la presente invención. En algunas modalidades, una porción de cabeza de guerra R^1 o de un compuesto proporcionado comprende uno o más átomos de deuterio.

3. DESCRIPCION DE LAS MODALIDADES EJEMPLARES

En ciertas modalidades, la presente invención proporciona inhibidores de ACC. En algunas modalidades, estos compuestos incluyen a aquellos de fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en

donde:

X es -O-, -S- o -NR-;

R^1 es hidrógeno o una porción alifática de 1 a 4 átomos de carbono, opcionalmente sustituida con uno o más de halógeno, -OR, -SR, $-N(R)_2$, -N(R)C(O)R, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R o $-SO_2R$;

R^2 es halógeno, -R, -OR, -SR, $-N(R)_2$, -N(R)C(O)R, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R o $-SO_2R$ o Hy, en donde Hy se selecciona de un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros saturado o parcialmente insaturado monocíclico que tiene 1 a 2 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre o un anillo heteroaromático bicíclico de 8 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

o R^1 y R^2 se toman juntos para formar un anillo opcionalmente sustituido de 4 a 7 miembros parcialmente insaturado carbociclo- o heterociclo-, benzo- o de 5 a 6 miembros heteroarilo-fusionado;

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo

opcionalmente sustituido que se selecciona de un grupo alifático de 1 a 6 átomos de carbono, un anillo de 3 a 8 miembros saturado o parcialmente insaturado monocíclico carbocíclico, fenilo, un anillo carbocíclico aromático bicíclico de 8 a 10 miembros; un anillo heterocíclico monocíclico de 4 a 8 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1 a 2 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre o un anillo heteroaromático bíclico de 8 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada uno de L^1 y L^2 es independientemente un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada de 1 a 6 miembros opcionalmente sustituida; o un grupo ciclopropilenilo, ciclobutilenilo u oxetanilo;

R^3 es hidrógeno, halógeno, -CN, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-B(OH)_2$ o un anillo opcionalmente sustituido que se selecciona de fenilo o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; y

R^4 es hidrógeno o un anillo opcionalmente sustituido que se selecciona de un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado monocíclico de 3 a 8 miembros, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado monocíclico de 4 a 8 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, fenilo, un anillo arilo bicíclico de 8 a 10 miembros, un anillo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre o un anillo heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

En algunas modalidades, si L^2 es un enlace covalente, entonces R^4 no es hidrógeno. En ciertas modalidades el grupo $-L^2-R^4$ no es alquilo cuando R^2 es alquilo no sustituido. En ciertas modalidades el grupo $-L^1-R^3$ tomados juntos no es alquilo no sustituido. En ciertas modalidades R^1 no es el grupo $-CH_2C(O)N(R)V$, en donde V es un arilo o un anillo heteroarilo, cuando $-L^1-R^3$ tomados juntos es alquilo no sustituido.

Como se define de manera general en lo anterior, X es -O-, -S- o -NR-. En ciertas modalidades X es -O-. En ciertas modalidades, X es -S-. En ciertas modalidades X es -NR-. En ciertas modalidades, X es -NH-.

Como se define generalmente en lo anterior, R^1 es

hidrógeno o alifático de 1 a 4 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2-$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R_2)$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$ o $-SO_2R$. En ciertas modalidades, R^1 es hidrógeno. En ciertas modalidades R^1 es alifático de 1 a 4 átomos de carbono. En ciertas modalidades R^1 es metilo. En ciertas modalidades R^1 es trifluorometilo.

Como se define generalmente en lo anterior, R^2 es halógeno, R, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2-$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R_2)$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$ o $-SO_2R$ o Hy, en donde Hy se selecciona de un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 8 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre o un anillo heteroaromático bíciclico de 8 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroaromáticos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En ciertas modalidades, R^2 es halógeno. En ciertas modalidades, R^2 es metilo. En ciertas modalidades, R^2 es trifluorometilo. En ciertas modalidades, R^2 es flúor. En ciertas modalidades, R^2 es cloro. En ciertas modalidades, R^2 es bromo. En ciertas

modalidades, R^2 es yodo. En ciertas modalidades, R^2 es -C(O)OR o -C)O)N(R)$_2$. En ciertas modalidades, R^2 es Hy.

Como se define de manera general en lo anterior, Hy se selecciona de un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 8 miembros que tiene 1 a heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroaromático bíciclico de 8 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En ciertas modalidades, Hy es un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 8 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En ciertas modalidades, Hy es un anillo heteroaromático monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En ciertas modalidades, Hy es un anillo heteroaromático bicíclico de 8 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En ciertas modalidades, Hy es oxazolilo.

En ciertas modalidades, R^1 y R^2 se toman juntos para formar un anillo carbocíclico parcialmente insaturado de 4 a 7

miembros opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, R^1 y R^2 se toman juntos para formar un anillo opcionalmente sustituido, de 4 a 7 miembros, parcialmente insaturado, carbociclo- o heterociclo-, benzo- o heteroarilo- de 5 a 6 miembros fusionado.

Como se define de manera general en lo anterior, R^3 es hidrógeno, halógeno, -CN, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-B(OH)_2$ o un anillo opcionalmente sustituido que se selecciona de fenilo o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En ciertas modalidades, R^3 es -CN, -OR, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-SO_2R$, o un anillo opcionalmente sustituido que se selecciona de fenilo o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas modalidades, R^3 es -OR. En algunas modalidades, R^3 es $-C(O)OR$. En algunas modalidades, R^3 es fenilo o tetrazolilo.

Como se define de manera general en lo anterior, cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido que se selecciona de un grupo alifático de 1 a 6 átomos de carbono, un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8

miembros, fenilo, un anillo carbocíclico aromático bicíclico de 8 a 10 miembros; un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 8 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre o un anillo heteroaromático bíciclico de 8 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

En ciertas modalidades, cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido que se selecciona de un grupo alifático de 1 a 6 átomos de carbono, un anillo carbocíclico monocíclico insaturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros. En algunas modalidades, cada R es independientemente hidrógeno o un grupo alifático de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido.

Como se define de manera general en lo anterior, cada uno de L^1 y L^2 es independientemente un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada de 1 a 6 miembros, opcionalmente sustituida, o un grupo ciclopropilenilo, ciclobutilenilo u oxetanilo. En ciertas modalidades, L^1 es una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono. En ciertas modalidades, L^1 es una cadena de hidrocarburo de 2 átomos de

carbono bivalente lineal o ramificada. En ciertas modalidades, L^1 es una cadena de hidrocarburo de 3 átomos de carbono divalente lineal o ramificada. En ciertas modalidades, L^1 es un grupo ciclopropilenilo, ciclobutilenilo u oxetanilo.

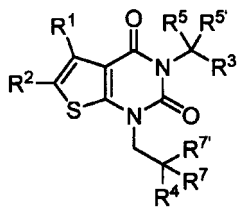
En algunas modalidades, L^2 es una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono opcionalmente sustituida. En algunas modalidades, L^2 es una cadena de hidrocarburo lineal de 2 átomos de carbono opcionalmente sustituida. En algunas modalidades, L^2 es una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada de 3 átomos de carbono opcionalmente sustituida.

Como se define de manera general en lo anterior, R^4 es hidrógeno o un anillo opcionalmente sustituido que se selecciona de un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado monocíclico de 3 a 8 miembros. Un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado monocíclico de 4 a 8 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, fenilo, un anillo arilo bicíclico de 8 a 10 miembros, un anillo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

En ciertas modalidades, R^4 es hidrógeno. En ciertas

modalidades, R^4 es un anillo saturado o parcialmente insaturado monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, R^4 es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 a 2 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En ciertas modalidades, R^4 es fenilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, R^4 es un anillo arilo bicíclico de 10 miembros opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, R^4 es un anillo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En ciertas modalidades, R^4 es un anillo heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

En ciertas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula II:



II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en

donde:

R^1 es hidrógeno o un grupo alifático de 1 a 4 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, -OR, -SR, $-N(R)_2$, -N(R)C(O)R, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -C(O)OR, -S(O)R o $-SO_2R$;

R^2 es halógeno, -R, -OR, -SR, $-N(R)_2$, -N(R)C(O)R, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R o $-SO_2R$ o Hy, en donde Hy se selecciona de un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 8 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre o un anillo heteroaromático bicíclico de 8 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; o R^1 y R^2 se toman juntos para formar un anillo opcionalmente sustituido de 4 a 7 miembros parcialmente insaturado carbociclo- o heterociclo-, benzo- o de 5 a 6 miembros heteroarilo-fusionado;

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido que se selecciona de un grupo alifático de 1 a 6 átomos de carbono, un anillo carbocíclico

monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros, fenilo, un anillo carbocíclico aromático bicíclico de 8 a 10 miembros; un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 8 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre o un anillo heteroaromático bicíclico de 8 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R^3 es hidrógeno, halógeno, -CN, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-B(OH)_2$ o un anillo opcionalmente sustituido que se selecciona de fenilo o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R^4 es un anillo fenilo o naftilo opcionalmente sustituido;

cada uno de R^5 y $R^{5'}$ es independientemente -R, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$ o $-SO_2R$; o R^5 y $R^{5'}$ se toman juntos para formar un grupo ciclopropilenilo, ciclobutilenilo u

oxetanilo; y

Cada uno de R^7 y $R^{7'}$ es independientemente hidrógeno, -R, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R o $-SO_2R$; o R^7 y $R^{7'}$ se toman juntos para formar un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros, o un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 8 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Como se define de manera general en lo anterior, cada uno de R^5 y $R^{5'}$ es independientemente -R, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R o $-SO_2R$; o R^5 y $R^{5'}$ se toman juntos para formar un grupo ciclopropilenilo, ciclobutilenilo u oxetanilo.

En algunas modalidades, cada uno de R^5 y $R^{5'}$ es -R en donde -R no es hidrógeno. En algunas modalidades, cada uno de R^5 y $R^{5'}$ es metilo. En algunas modalidades, R^5 y $R^{5'}$ se toman juntos para formar un grupo ciclopropilenilo, ciclobutilenilo u oxetanilo. En algunas modalidades, R^5 y $R^{5'}$ se toman juntos para formar un grupo ciclobutilenilo.

Como se define generalmente en lo anterior, cada uno de R^7 y $R^{7'}$ es independientemente hidrógeno, -R, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$,

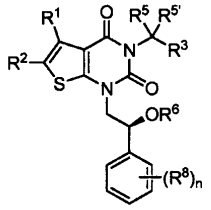
$-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$ o $-SO_2R$; o R^7 y $R^{7'}$ se toman juntos para formar un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros, o un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 8 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

En algunas modalidades, uno de R^7 y $R^{7'}$ es independientemente hidrógeno y el otro es -OR. En algunas modalidades, uno de R^7 y $R^{7'}$ es hidrógeno y el otro es isopropoxi. En algunas modalidades, R^7 y $R^{7'}$ se toman juntos para formar un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros. En algunas modalidades, R^7 y $R^{7'}$ se toman juntos para formar un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 6 miembros que tienen 1 a 2 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas modalidades, uno de R^7 y $R^{7'}$ es hidrógeno y el otro es -OR, en donde R en este caso es un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, uno de R^7 y $R^{7'}$ es hidrógeno y el otro es -OR, en donde R en esta instancia es oxetano, tetrahidrofurano o tetrahidropirano.

En ciertas modalidades, la presente invención

proporciona un compuesto de fórmula II, en donde cada variable es como se describe en las modalidades para la fórmula I, supra, o se describen modalidades en la presente, de manera única o en combinación.

En ciertas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula III:



III

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 es hidrógeno o un grupo alifático de 1 a 4 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, -OR, -SR, $-N(R)_2$, -N(R)C(O)R, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -C(O)OR, -S(O)R o $-SO_2R$;

R^2 es halógeno, -R, -OR, -SR, $-N(R)_2$, -N(R)C(O)R, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R o $-SO_2R$; o R^1 y R^2 se toman juntos para formar un anillo opcionalmente sustituido de 4 a 7 miembros parcialmente insaturado carbociclo- o heterociclo- o benzo- o de 5 a 6 miembros heteroarilo-fusionado;

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo

opcionalmente sustituido que se selecciona de un grupo alifático de 1 a 6 átomos de carbono, un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros, fenilo, un anillo carbocíclico aromático bicíclico de 8 a 10 miembros; un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 8 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre o un anillo heteroaromático bicíclico de 8 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R^3 es hidrógeno, halógeno, -CN, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $SO_2N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-B(OH)_2$ o un anillo opcionalmente sustituido que se selecciona de fenilo o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada uno de R^5 y $R^{5'}$ es independientemente -R, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$ o $-SO_2R$; o R^5 y $R^{5'}$ se toman juntos para formar un grupo ciclopropilenilo, ciclobutilenilo u

oxetanilo;

R^6 es -R, $-C(O)N(R)_2$ o -C(O)R;

cada R^8 se selecciona independientemente de halógeno, -R, -OR, -SR, $-N(R)_2$ o deuterio; y

n es 0 a 5.

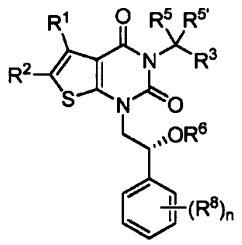
En ciertas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula III, en donde cada variable es como se describe en las modalidades para la fórmula I o II, *supra*.

En ciertas modalidades, R^6 es hidrógeno. En ciertas modalidades, R^6 es isopropilo.

Como se define de manera general en lo anterior, cada uno en ciertas modalidades, cada R^8 se selecciona independientemente de halógeno, -R, -OR, -SR, $-N(R)_2$ o deuterio. En ciertas modalidades, cada R^8 es halógeno.

Como se define de manera general en lo anterior, n es 0 a 5. En ciertas modalidades, n es 0. En algunas modalidades, n es 1 a 2.

En ciertas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula IV:



IV

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 es hidrógeno o un grupo alifático de 1 a 4 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, -OR, -SR, $-N(R)_2$, -N(R)C(O)R, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2RN(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -C(O)OR, -S(O)R o $-SO_2R$;

R^2 es halógeno, -R, -OR, -SR, $-N(R)_2$, -N(R)C(O)R, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R o $-SO_2R$; o R^1 y R^2 se toman juntos para formar un anillo opcionalmente sustituido de 4 a 7 miembros parcialmente insaturado carbociclo- o heterociclo-, benzo- o de 5 a 6 miembros heteroarilo-fusionado;

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido que se selecciona de un grupo alifático de 1 a 6 átomos de carbono, un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros, fenilo, un anillo carbocíclico aromático bicíclico de 8 a 10 miembros; un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 8 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o

azufre o un anillo heteroaromático bicíclico de 8 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R^3 es hidrógeno, halógeno, -CN, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $SO_2N(R_2)$, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, $-SO_2R$, $-B(OH)_2$ o un anillo opcionalmente sustituido que se selecciona de fenilo o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada uno de R^5 y $R^{5'}$ es independientemente -R, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R o $-SO_2R$; o R^5 y $R^{5'}$ se toman juntos para formar un grupo ciclopropilenilo, ciclobutilenilo u oxetanilo; y

R^6 es -R, $-C(O)N(R)_2$ o -C(O)R;

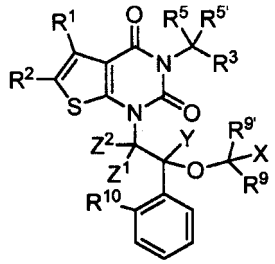
cada R^8 se selecciona independientemente de halógeno, -R, -OR, -SR, $-N(R)_2$ o deuterio; y

n es 0 a 5.

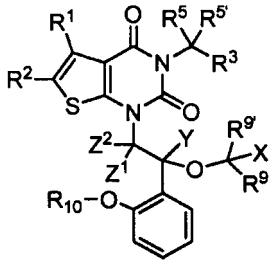
En ciertas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula IV, en donde cada variable es como se describe en las modalidades para la fórmula I o II, *supra*.

En ciertas modalidades, la presente invención

proporciona un compuesto de fórmula V-i o V-ii:



V-i



V-ii,

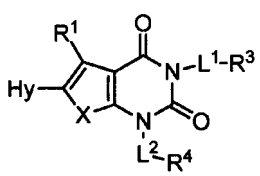
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2, R^3, R^5, $R^{5'}$ son como se describen en modalidades para la fórmula I, *supra*; y

cada uno de R^1, R^9 y $R^{9'}$ es independientemente CH_3 o CD_3;

cada uno de X, Y, Z^1 y Z^2 es independientemente H o D; y

R^{10} es CH_3, CD_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, CF_2H, CH_2CD_3, CD_2CH_3 o CD_2CD_3.

En ciertas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, en donde R^2 es Hy, por lo que se forma un compuesto de fórmula VI:

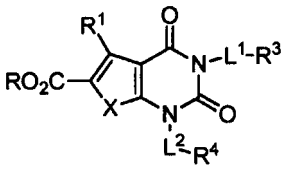


VI

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de X, L^1, L^2, R^1, R^3, R^4 y Hy se definen en lo

anterior y se describen en modalidades en la presente, de manera sola o en combinación.

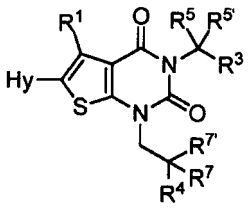
En ciertas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde R^2 es C(O)OR, por lo que se forma un compuesto de fórmula VII:



VII

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de X, L^1, L^2, R, R^1, R^3 y R^4 y es como se define en lo anterior y como se describen en modalidades en la presente, de manera sola y en combinación.

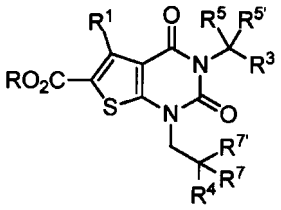
En ciertas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula II en donde R^2 es Hy por lo que se forma un compuesto de fórmula VIII:



VIII

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R^1, R^3, R^4, R^5, $R^{5'}$, R^7, $R^{7'}$ y Hy es como se define en lo anterior y como se describen en modalidades en la presente, ambos, de manera sola y en combinación.

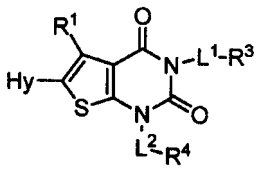
En ciertas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula II en donde R^2 es -C(O)OR, por lo que se forma un compuesto de fórmula IX:



IX

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R^1, R^3, R^4, R^5, $R^{5'}$, R^7, $R^{7'}$ es como se define en lo anterior y como se describen en modalidades en la presente, tanto de manera sola como en combinación.

En ciertas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula VI en donde X es S, por lo que se forma un compuesto de fórmula X:

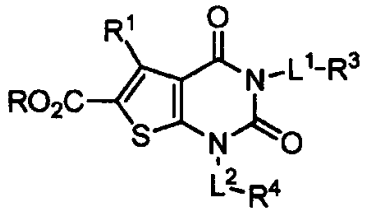


X

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de L^1, L^2, R^1. R^3, R^4 y Hy es como se define en lo anterior y como se describen en modalidades en la presente, tanto de manera sola como en combinación.

En ciertas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula VII en donde X es S, por

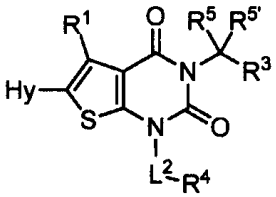
lo que se forma un compuesto de fórmula XI:



XI

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de L^1, L^2, R, R^1, R^3, R^4 se definen en lo anterior y se describen en modalidades en la presente, de manera sola como en combinación.

En ciertas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula X en donde L^1 es $-C(R^5)(R^{5'})-$, por lo que se forma un compuesto de fórmula XII:

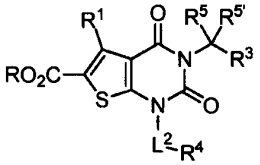


XII

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de L^2, R^1, R^3, R^4, R^5, $R^{5'}$ y HY se definen en lo anterior y se describen en modalidades en la presente, de manera sola y en combinación.

En ciertas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula XI en donde L^1 es $-C(R^5)(R^{5'})-$, por lo que se forma un compuesto de fórmula

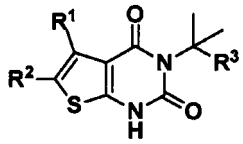
XIII:



XIII

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de L^2, R, R^1, R^3, R^4, R^5, $R^{5'}$, y R^4 es como se define en lo anterior y como se describe en modalidades en la presente, de manera sola y en combinación.

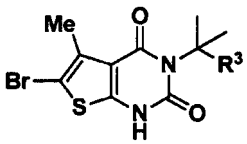
En ciertas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula XIV de la fórmula



XIV

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R^1, R^2 y R^3 se define en lo anterior y se describe en modalidades en la presente, de manera sola o en combinación.

En ciertas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula XIV en donde R^1 es metilo y R^2 es bromo, por lo que se forma un compuesto de fórmula XV:

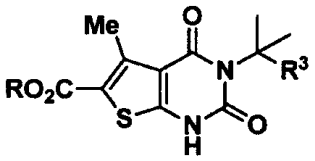


XV

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en

donde R^3 se define en lo anterior y se describe en modalidades en la presente, de manera sola y en combinación.

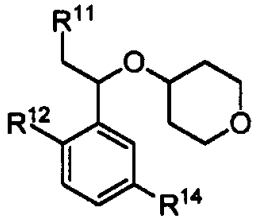
En ciertas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula XIV en donde R^1 es metilo y R^2 es -C(O)OR, por lo que se forma un compuesto de fórmula XVI:



XVI

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 se define en lo anterior y se describe en modalidades en la presente, de manera sola y en combinación.

En ciertas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula XVII de la fórmula:



XVII

en donde:

R^{11} se selecciona del grupo que consiste de -OH,

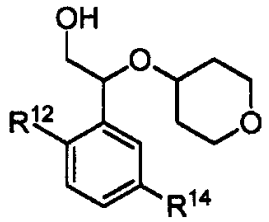
halógeno y $-OS(O)_2R$

R^{12} es $-R^{13}$ o $-OR^{13}$;

R^{13} es un grupo alifático de 1 a 4 átomos de carbono lineal o ramificado; y

R^{14} es hidrógeno o halógeno.

En ciertas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula XVII, en donde R^{11} es -OH, por lo que se forma un compuesto de fórmula XVIII:



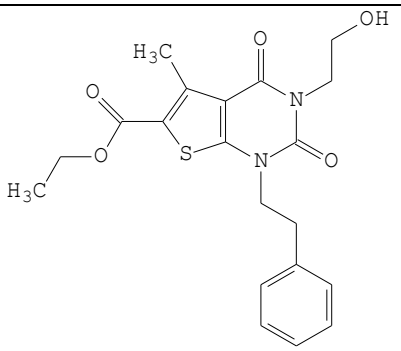
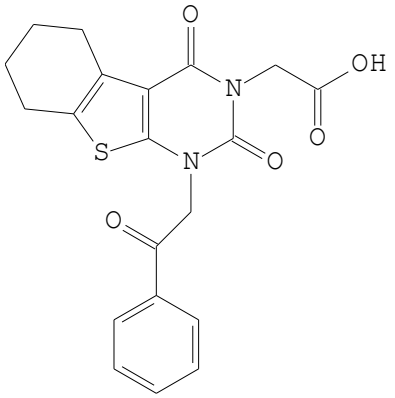
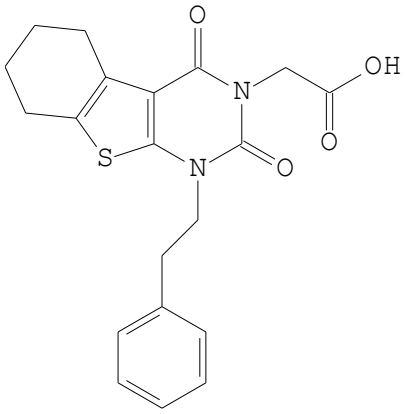
XVIII

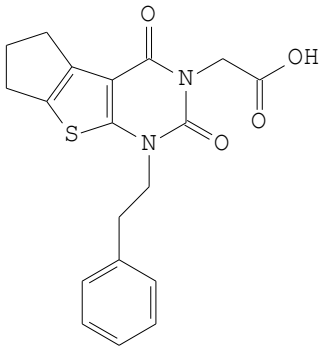
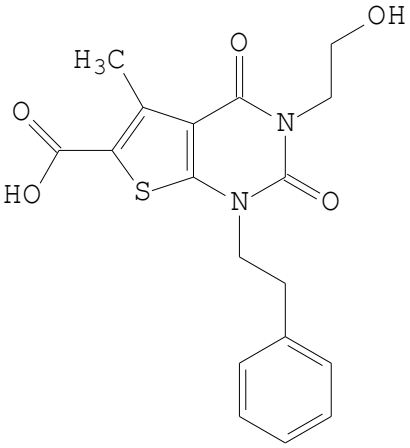
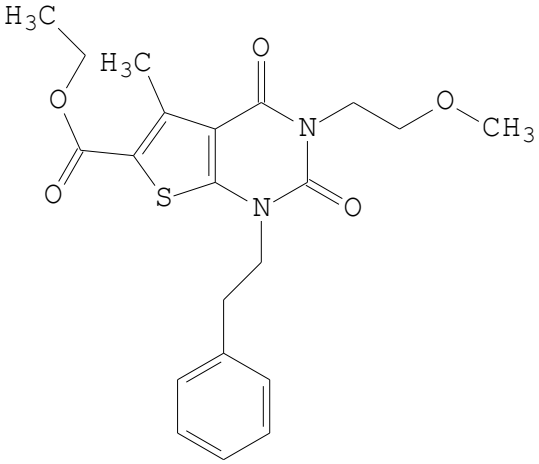
en donde cada uno de R^{12}, R^{13} y R^{14} se definen en lo anterior para la fórmula XVII y se describen en modalidades en la presente, de manera sola y en combinación.

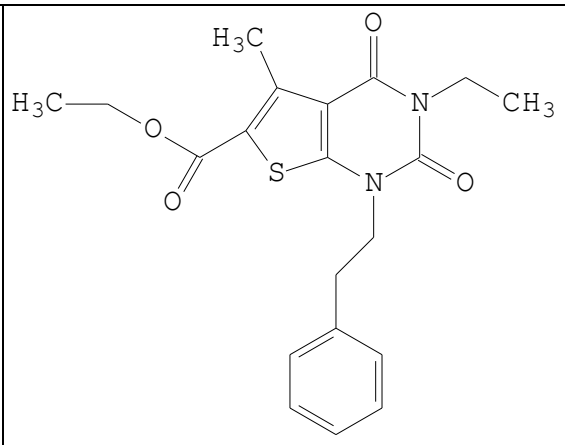
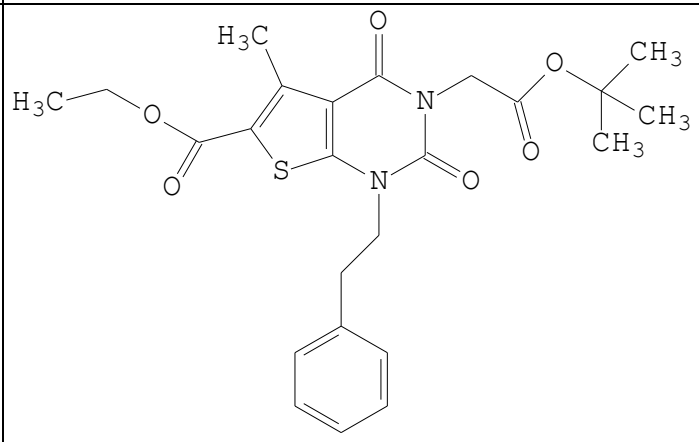
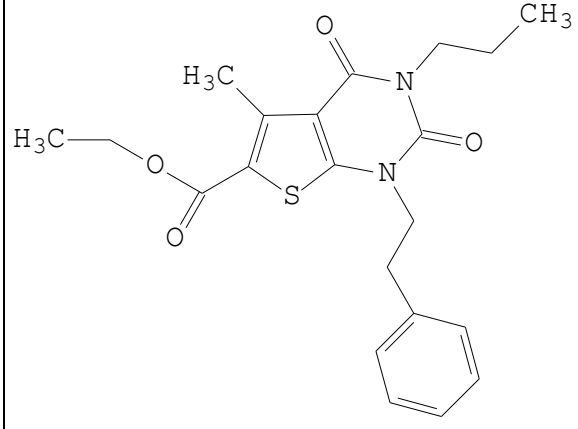
En ciertas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula XVIII, en donde R^{12} se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, metoxi y etoxi.

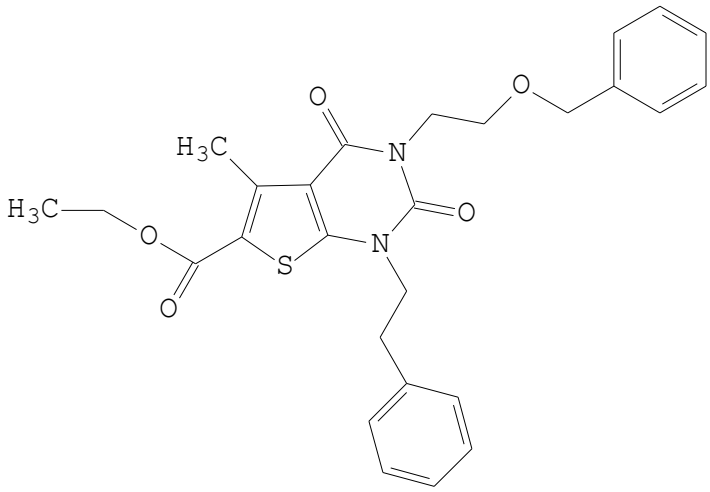
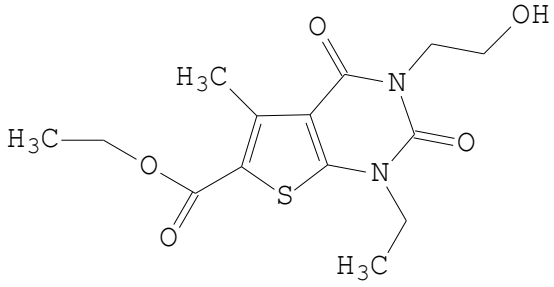
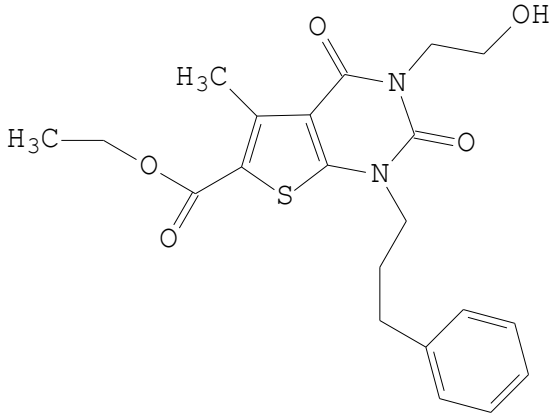
Los compuestos ejemplares de fórmula I se establecen en la tabla 1 a continuación:

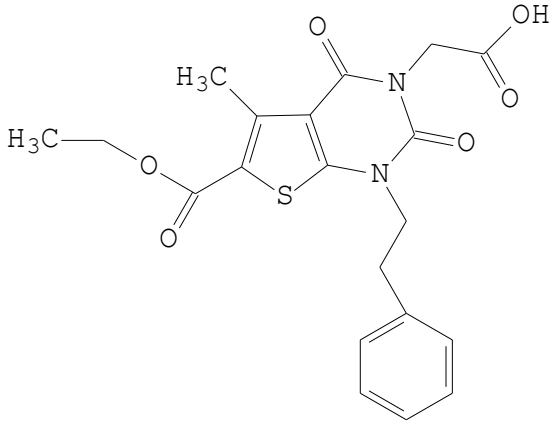
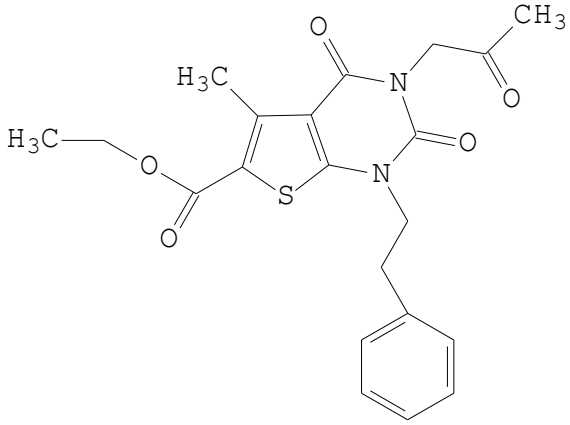
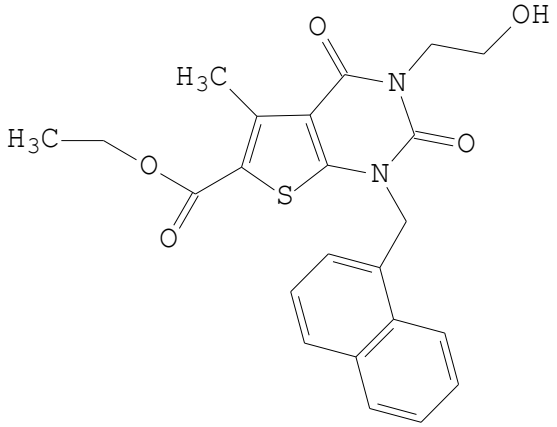
TABLA 1. COMPUESTOS EJEMPLARES DE FÓRMULA I

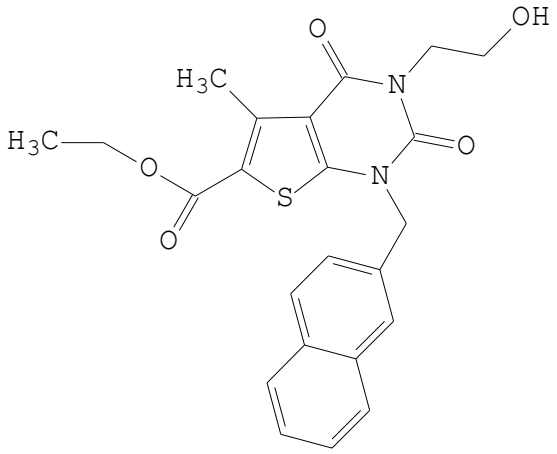
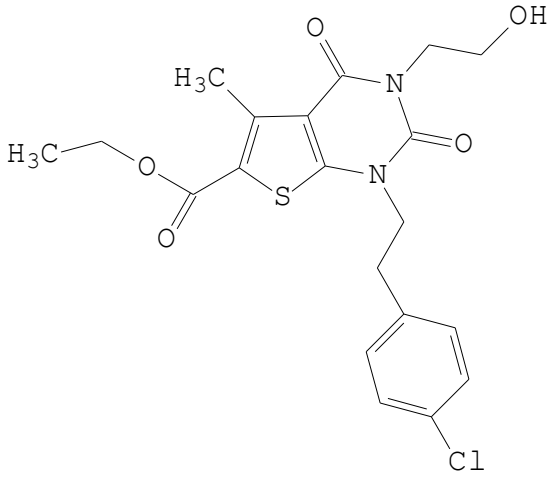
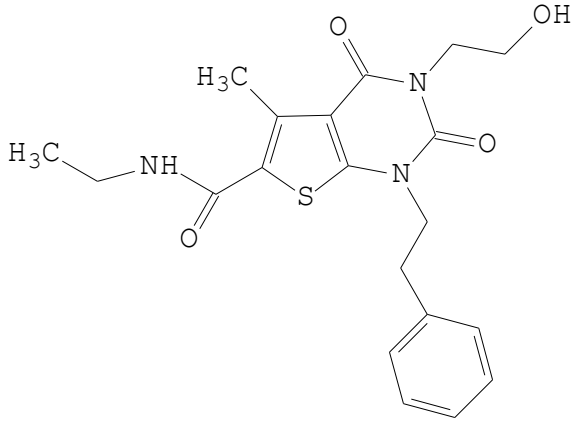
# de compuesto	Estructura del compuesto	m/z
I-1		403 (M+1)
I-2		399 (M+1)
I-3		385 (M+1)

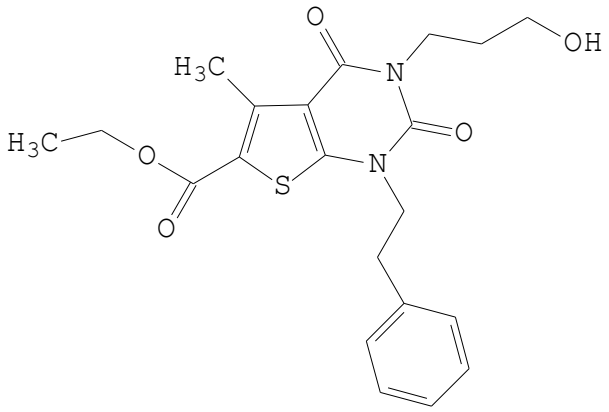
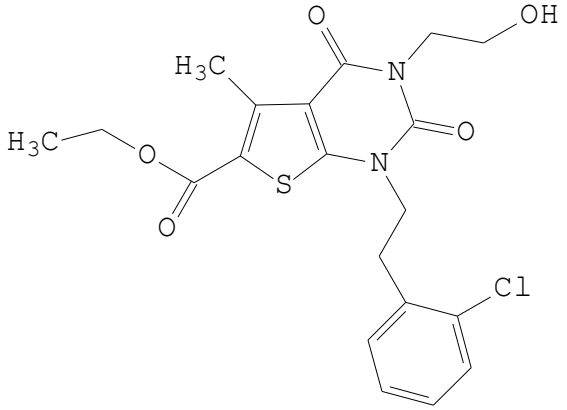
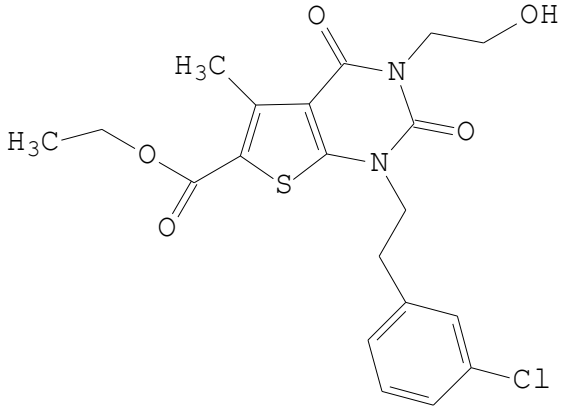
I-4		371 (M+1)
I-5		375 (M+1)
I-6		417 (M+1)

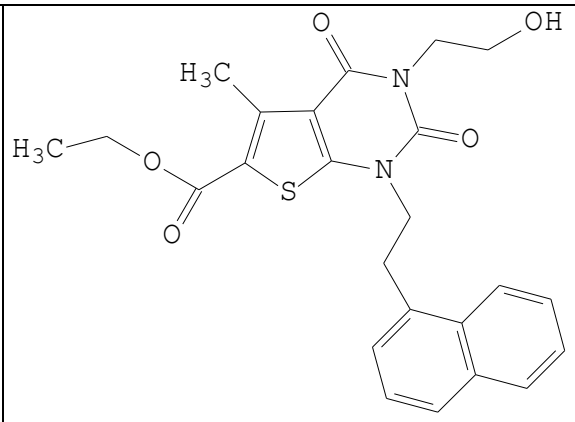
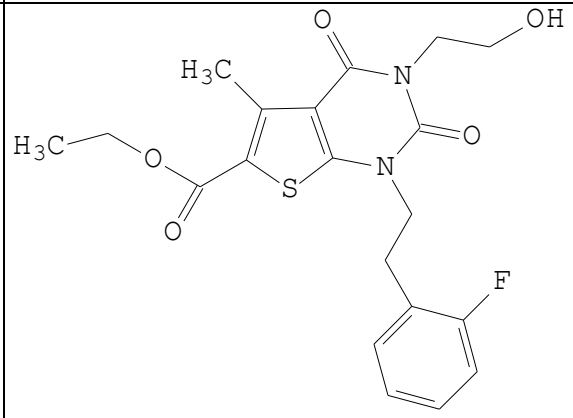
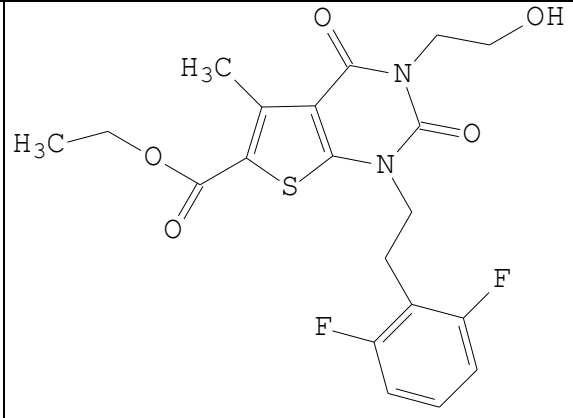
I-7		387 (M+1)
I-8		495 (M+Na)
I-9		401 (M+1)

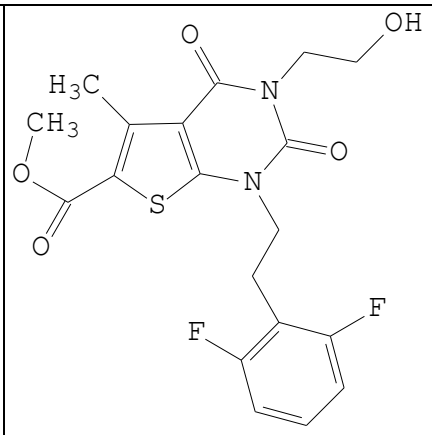
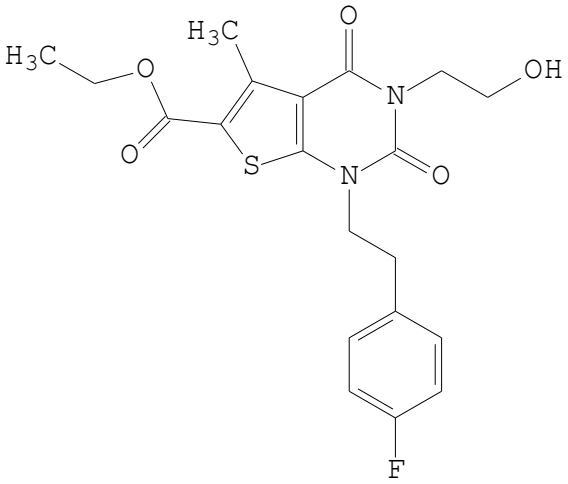
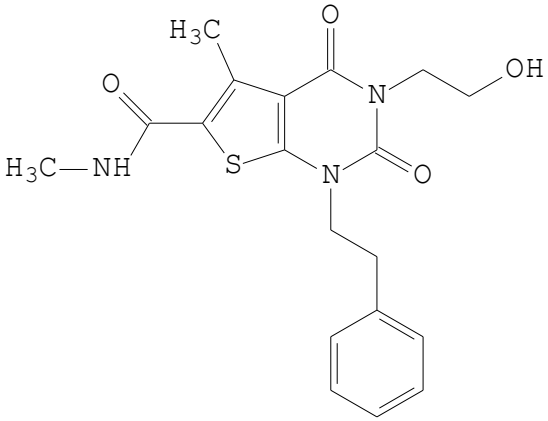
I-10		493 (M+1)
I-11		327 (M+1)
I-12		417 (M+1)

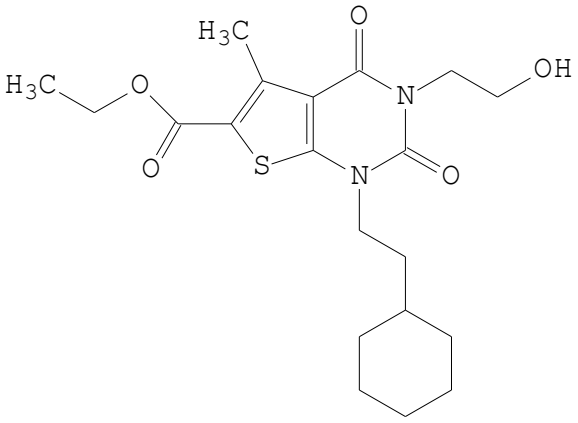
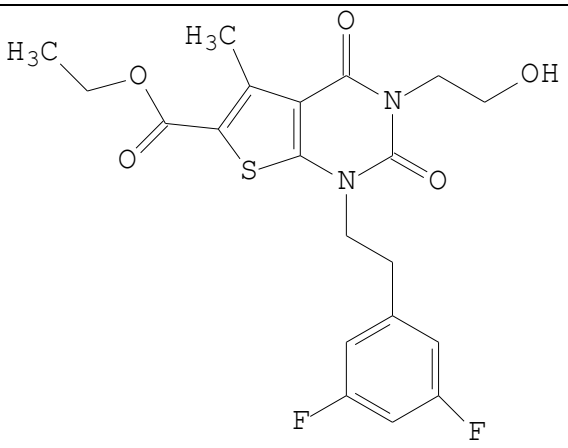
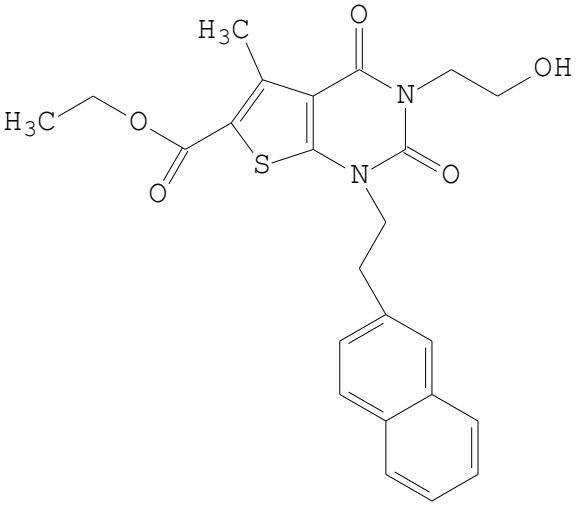
I-13		417 (M+1)
I-14		416 (M+1)
I-15		439 (M+1)

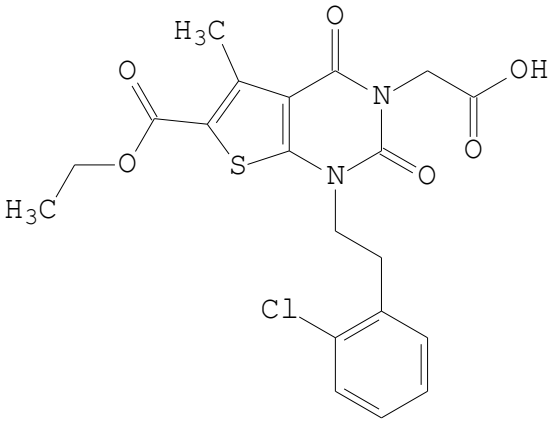
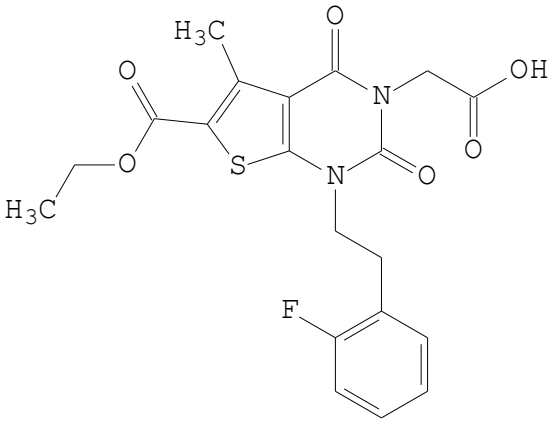
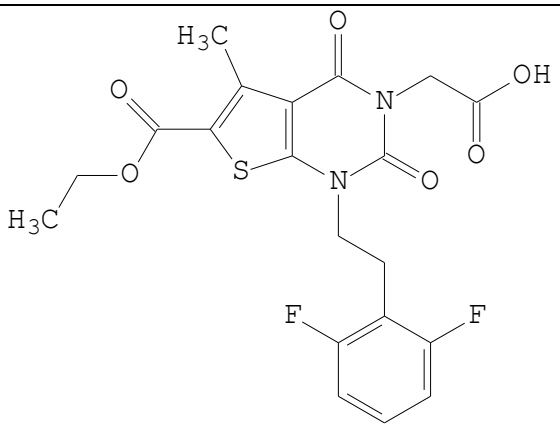
I-16		439 (M+1)
I-17		437 (M+1)
I-18		402 (M+1)

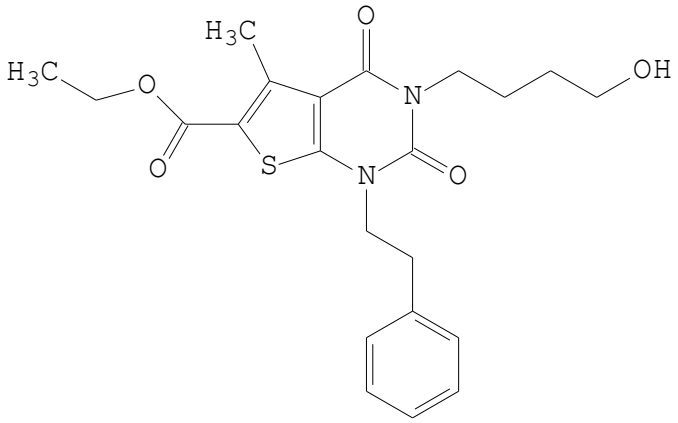
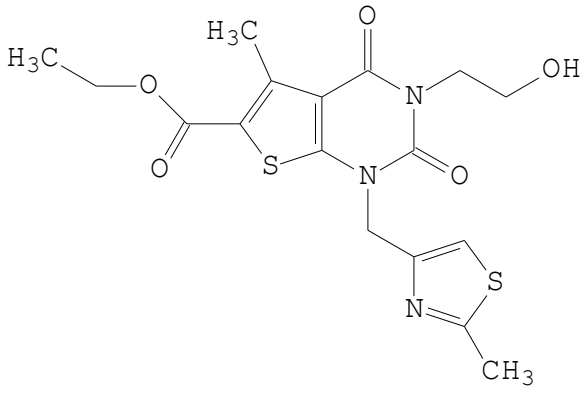
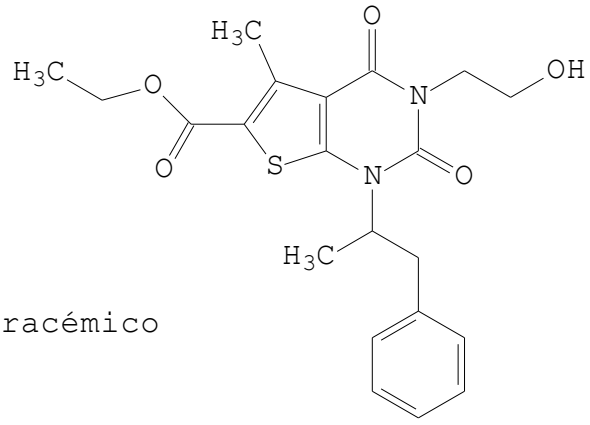
I-19		417 (M+1)
I-20		437 (M+1)
I-21		437 (M+1)

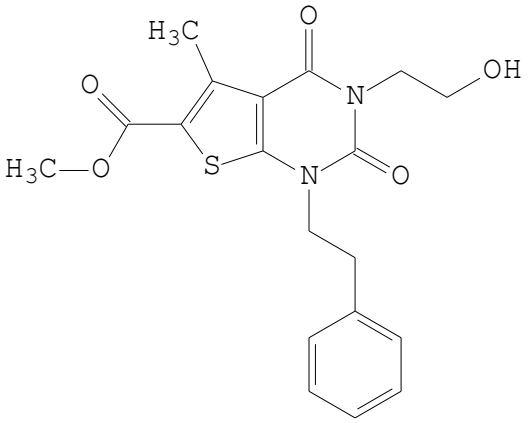
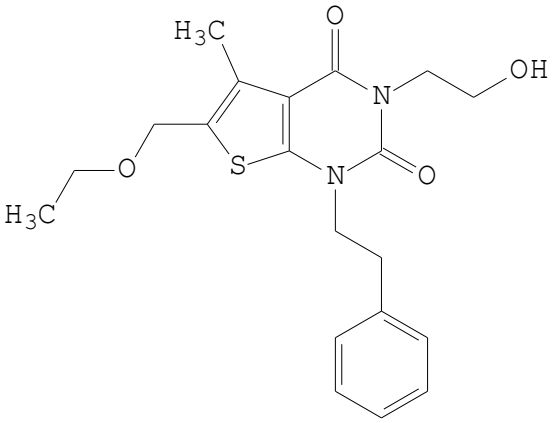
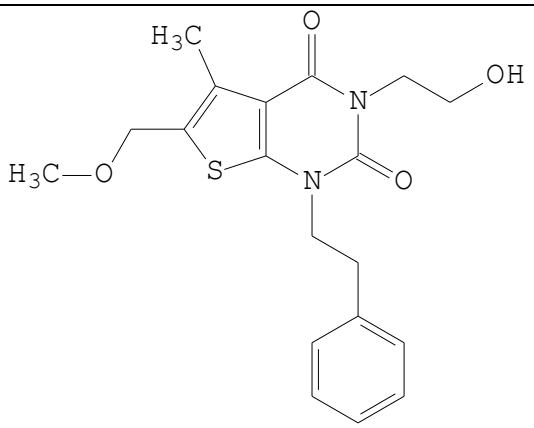
I-22		453 (M+1)
I-23		421 (M+1)
I-24		439 (M+1)

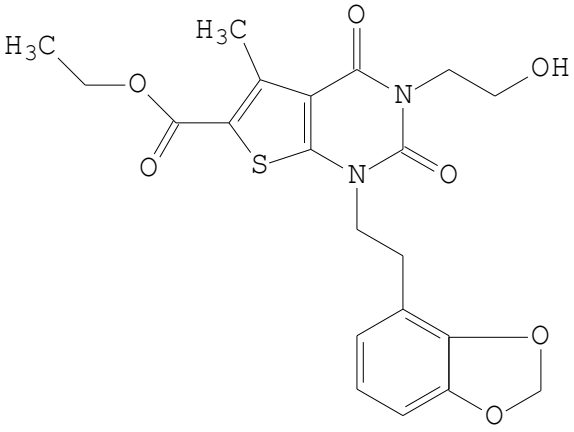
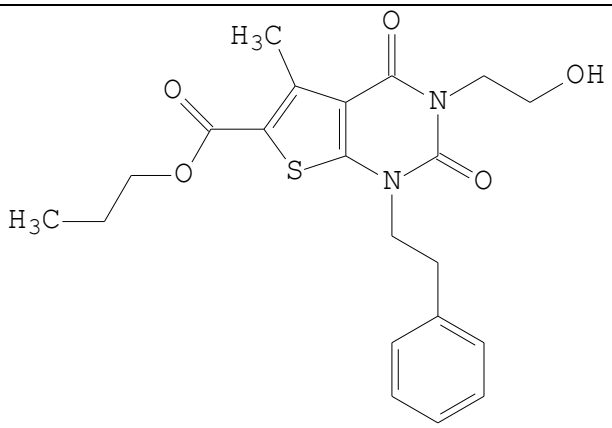
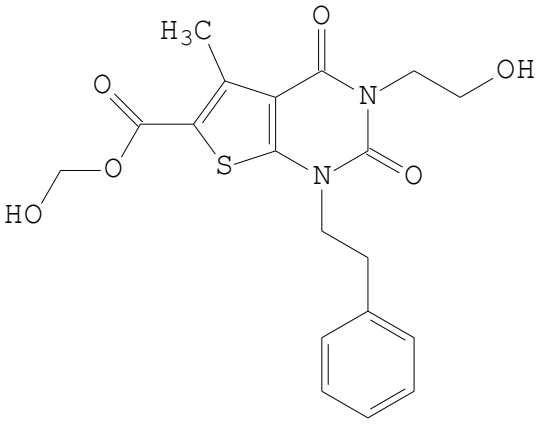
I-25		425 (M+1)
I-26		421 (M+1)
I-27		388 (M+1)

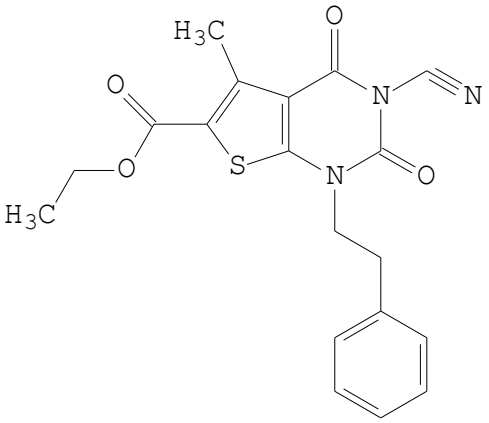
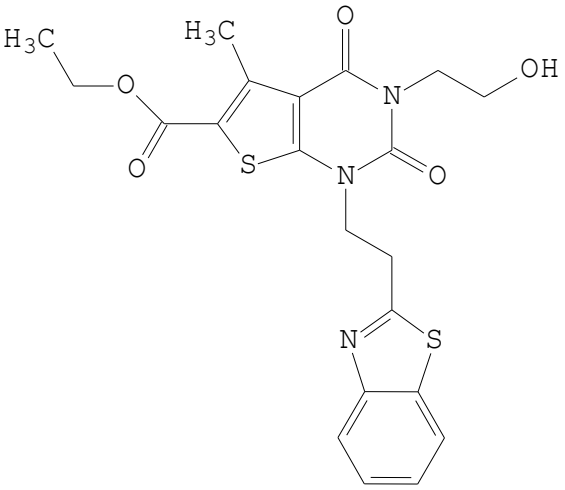
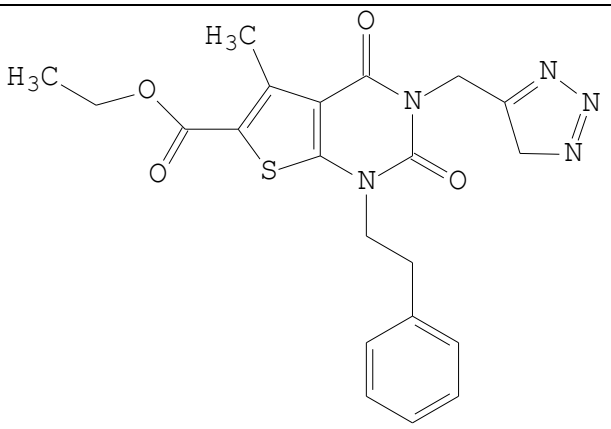
I-28		409 (M+1)
I-29		439 (M+1)
I-30		453 (M+1)

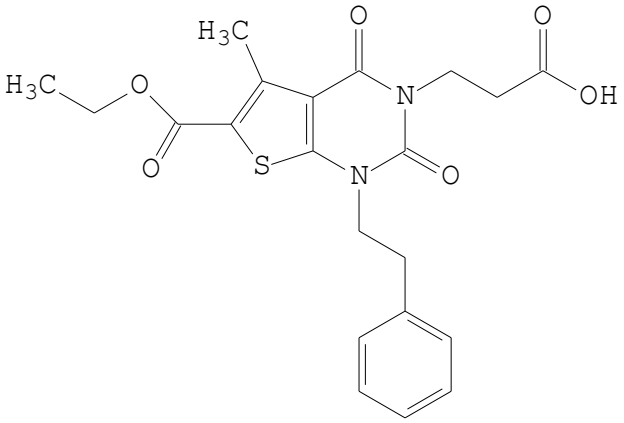
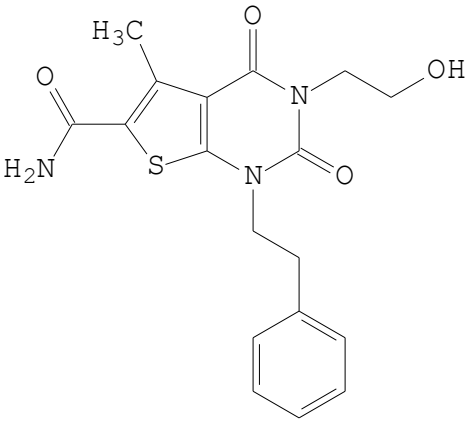
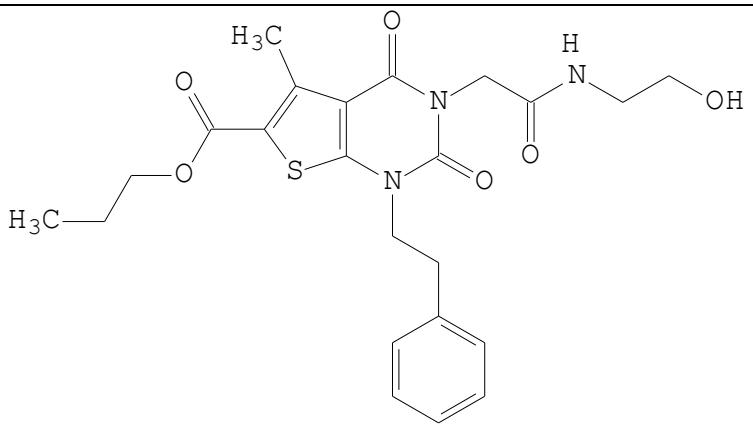
I-31		451 (M+1)
I-32		435 (M+1)
I-33		453 (M+1)

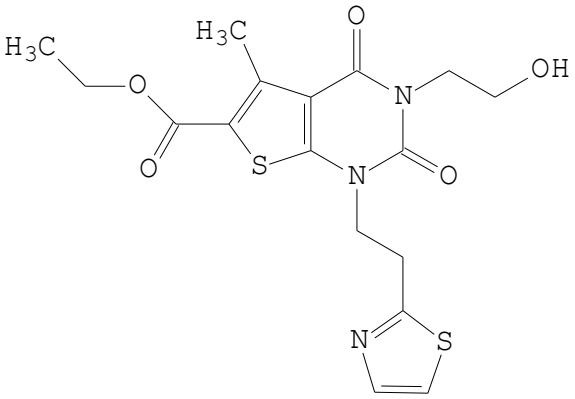
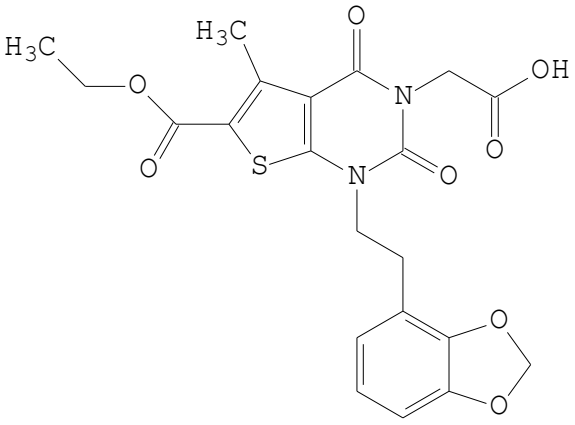
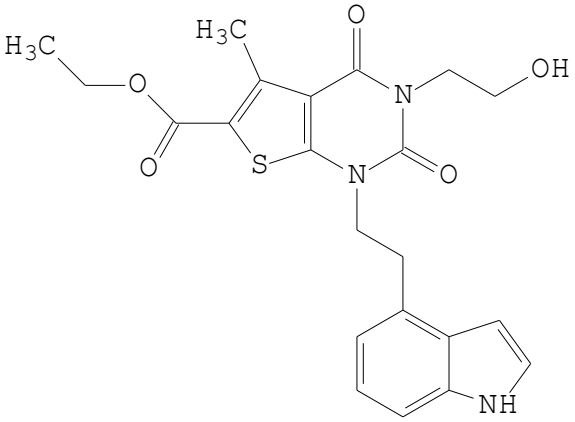
I-34		431 (M+1)
I-35		410 (M+1)
I-36	 racémico	417 (M+1)

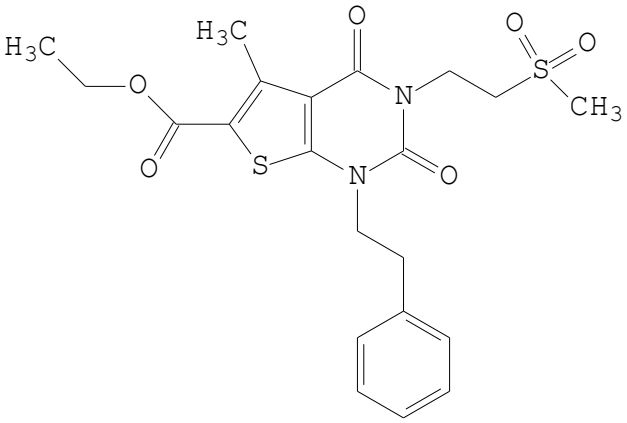
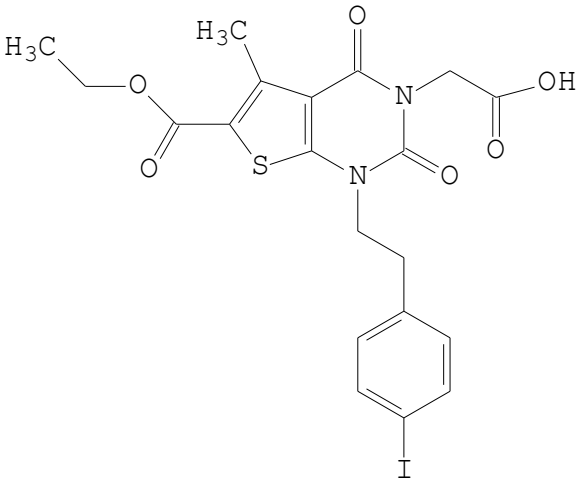
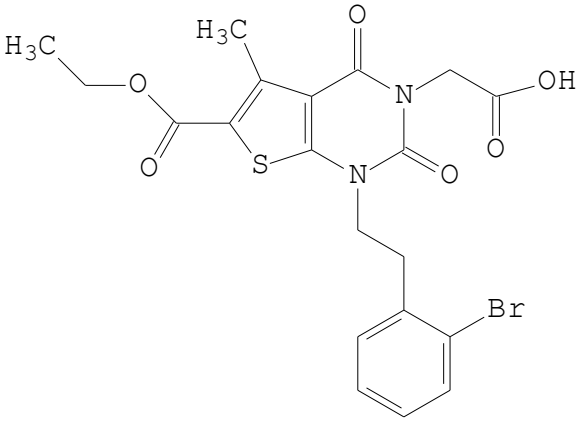
I-37		389 (M+1)
I-38		389 (M+1)
I-39		375 (M+1)

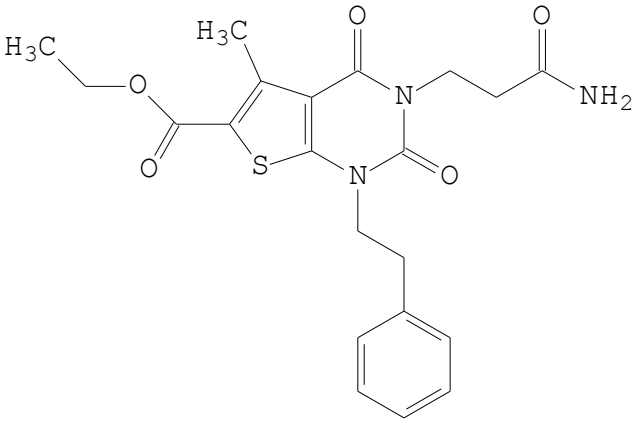
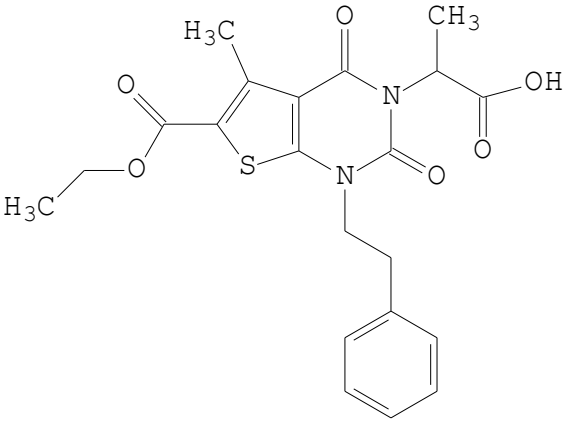
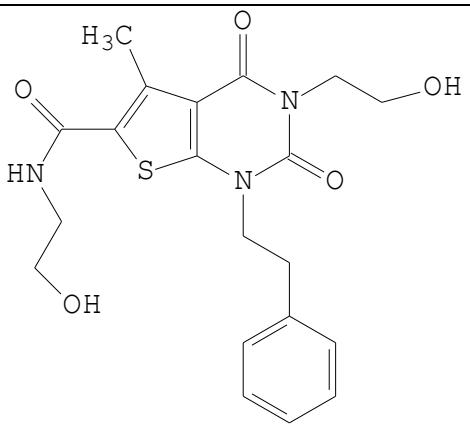
I-40		433 (M+1)
I-41		417 (M+1)(
I-42		419 (M+1)

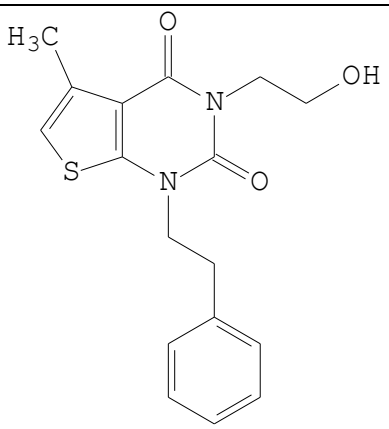
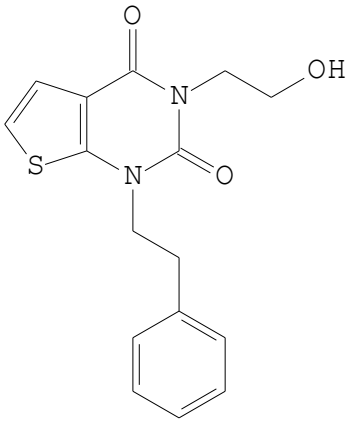
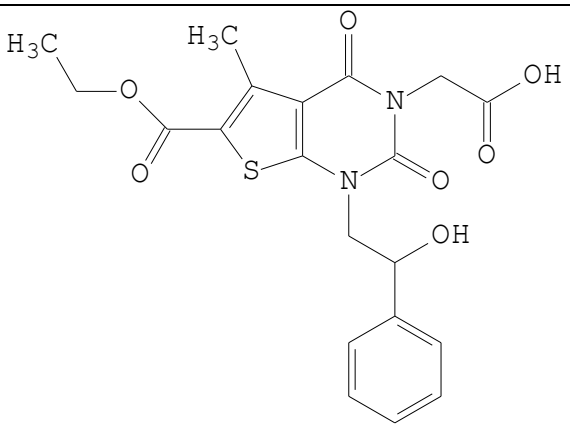
I-43		398 (M+1)
I-44		460 (M+1)
I-45		441 (M+1)

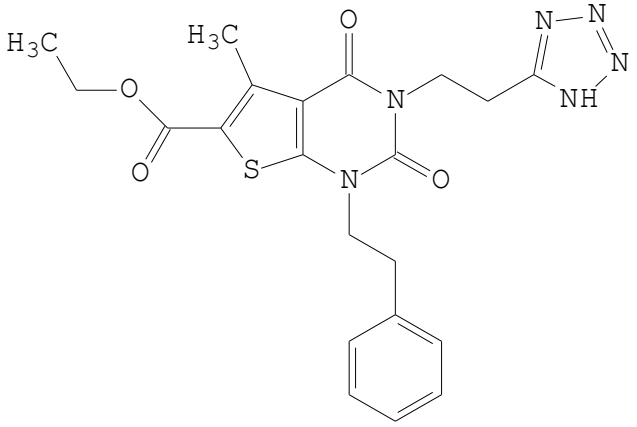
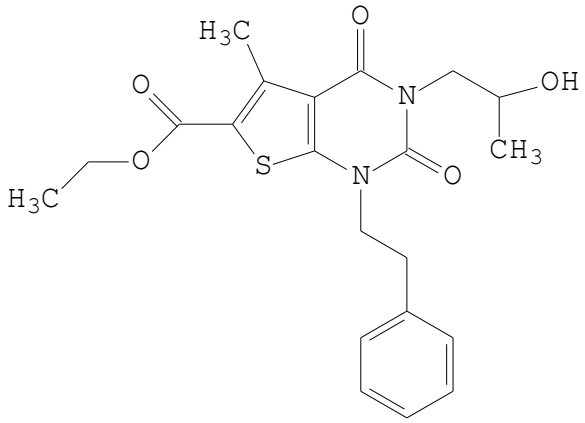
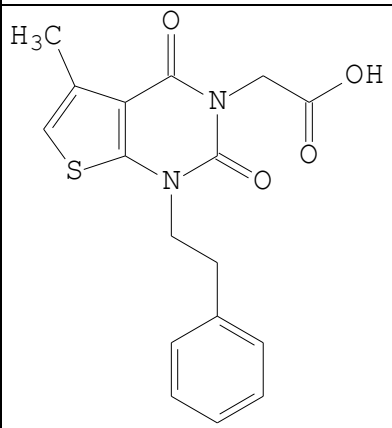
I-46		431 (M+1)
I-47		374 (M+1)
I-48		460 (M+1)

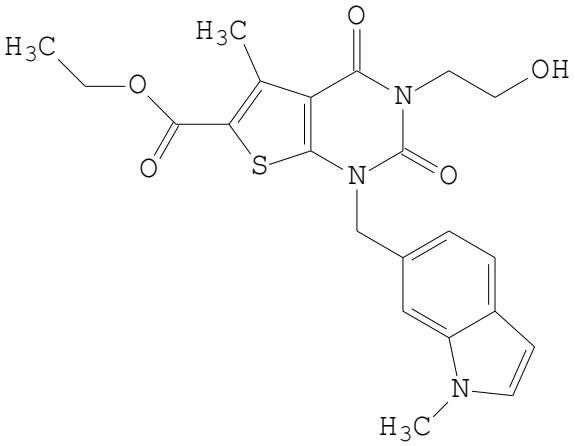
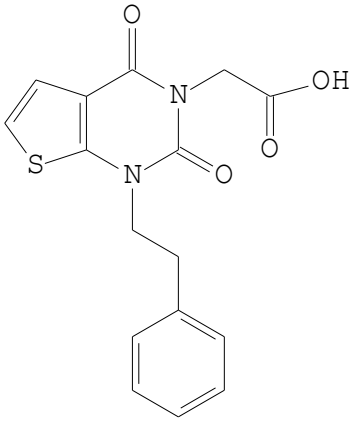
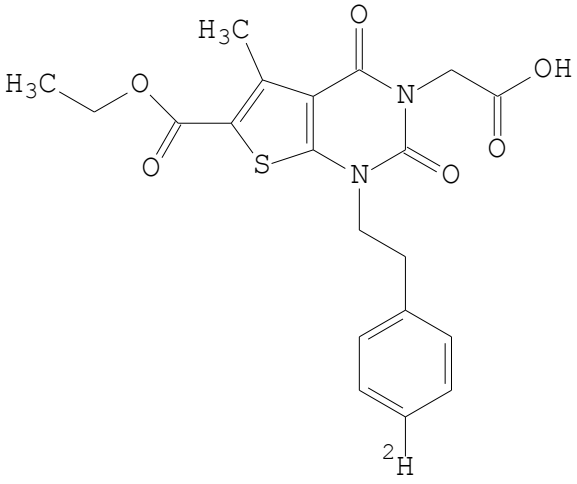
I-49		410 (M+1)
I-50		447 (M+1)
I-51		428 (M+1)

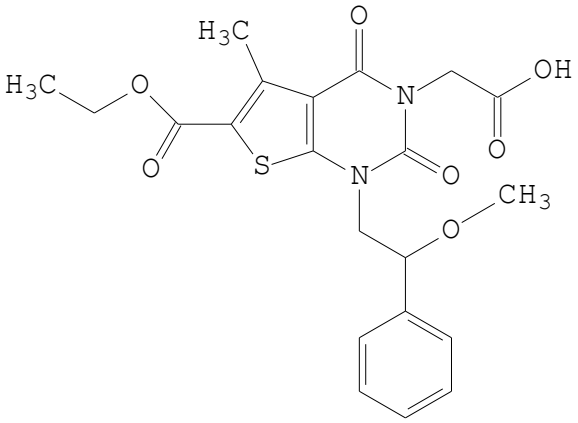
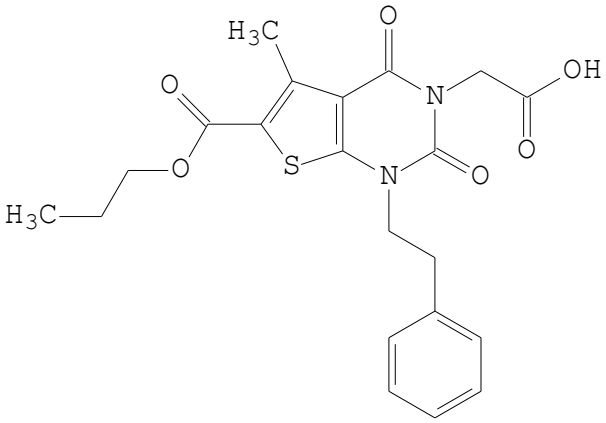
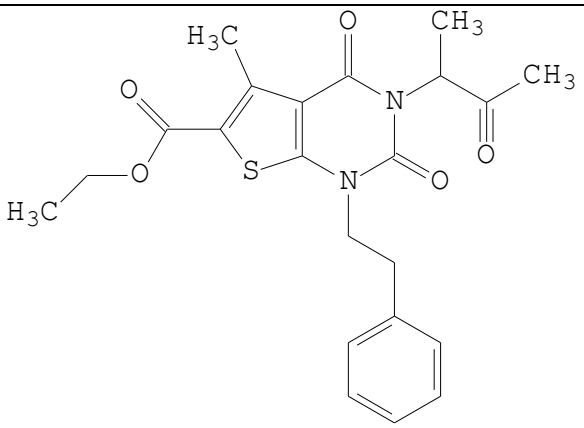
I-52		465 (M+1)
I-53		543 (M+1)
I-54		495 (M+1)

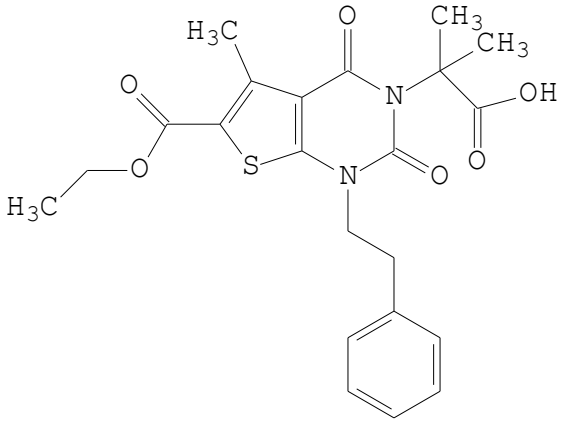
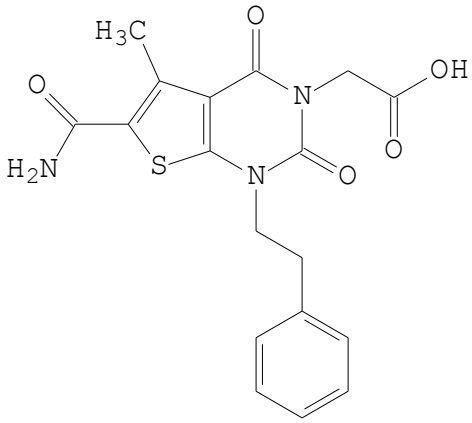
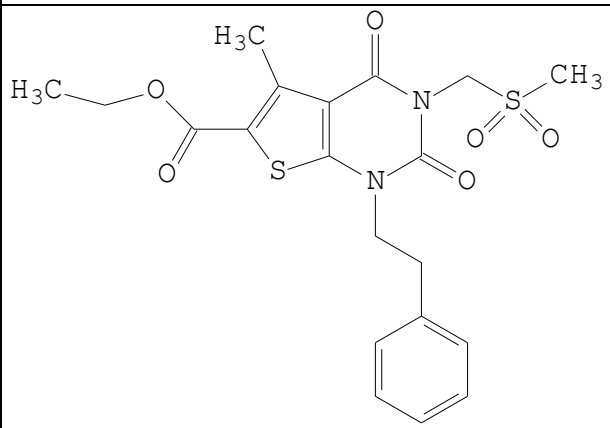
I-55		430 (M+1)
I-56		431 (M+1)
I-57		418 (M+1)

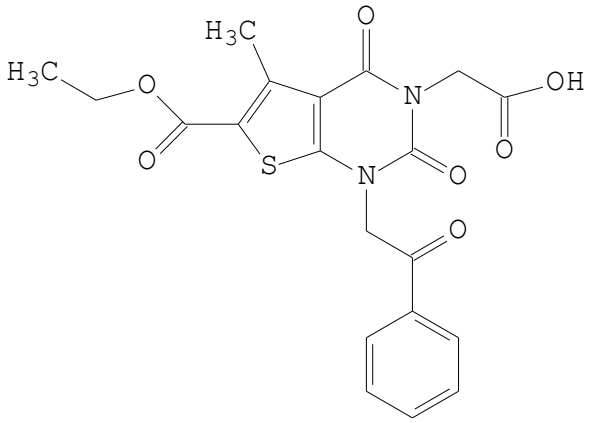
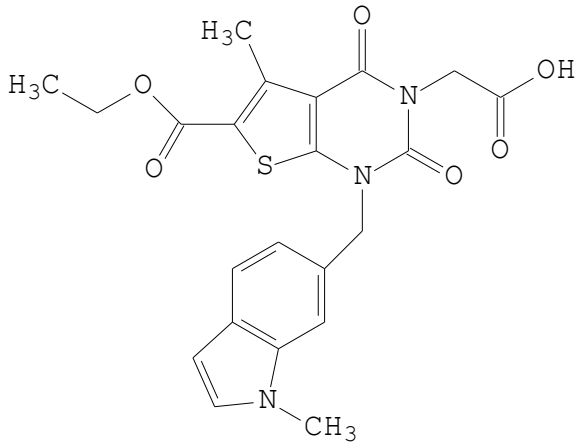
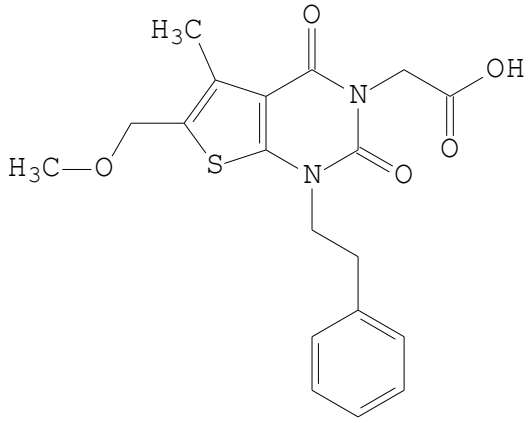
I-58		331 (M+1)
I-59		317 (M+1)
I-60		433 (M+1)

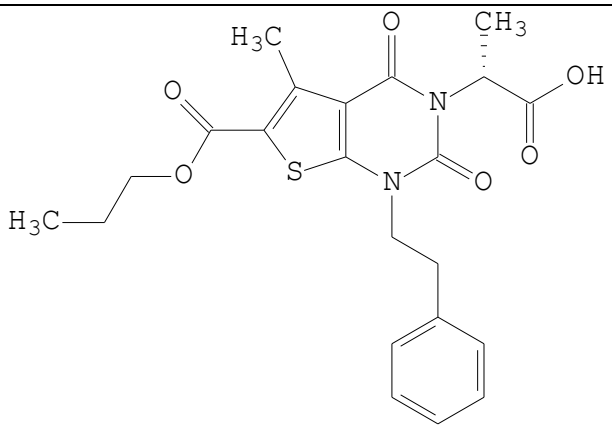
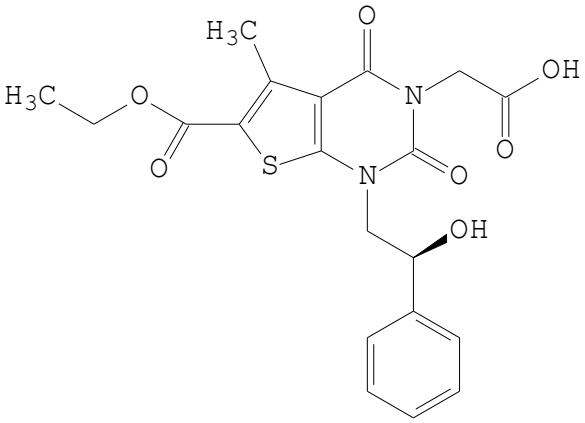
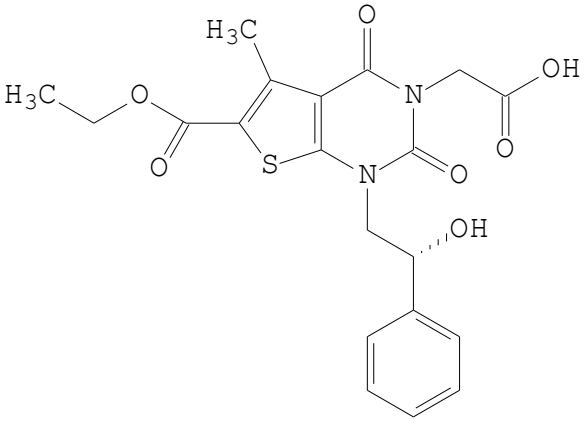
I-61		455 (M+1)
I-62		417 (M+1)
I-63		345 (M+1)

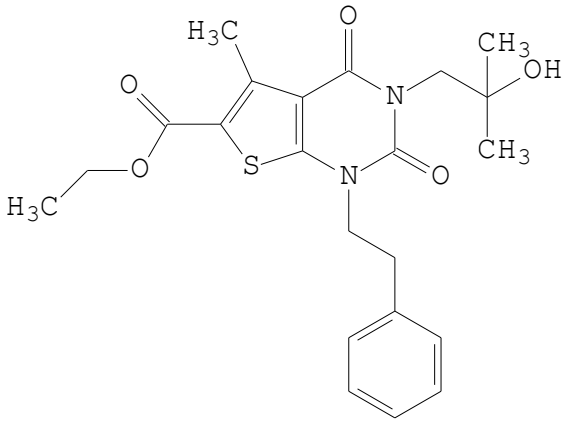
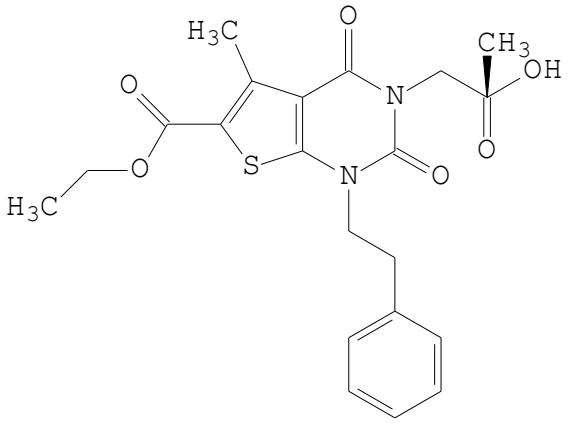
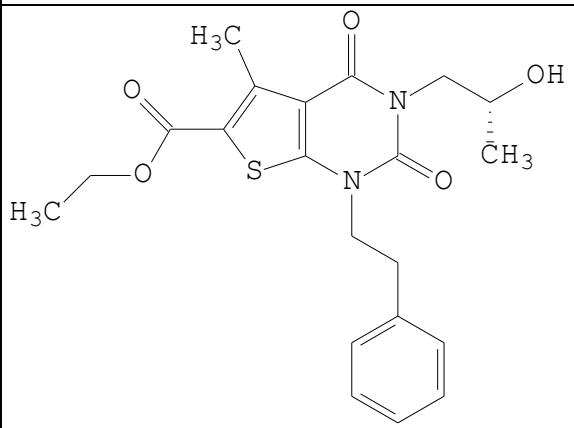
I-64		442 (M+1)
I-65		331 (M+1)
I-66		418 (M+1)

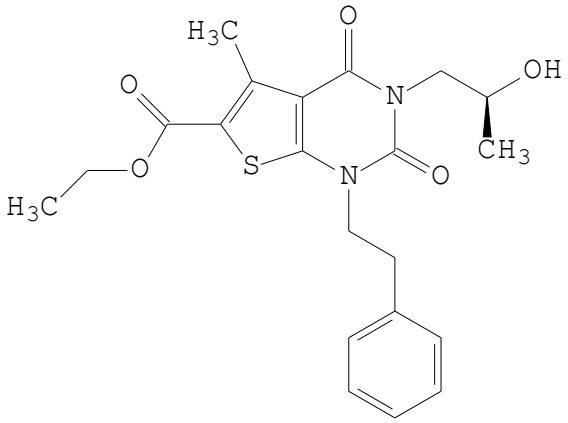
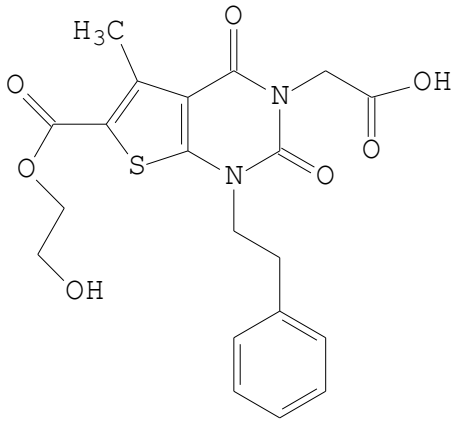
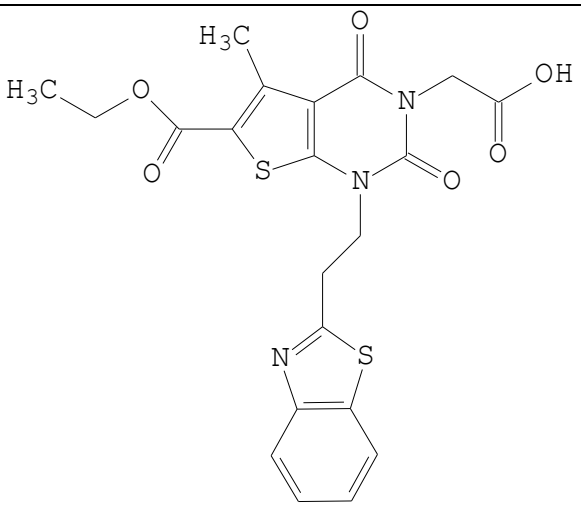
I-67		447 (M+1)
I-68		431 (M+1)
I-69		430 (M+1)

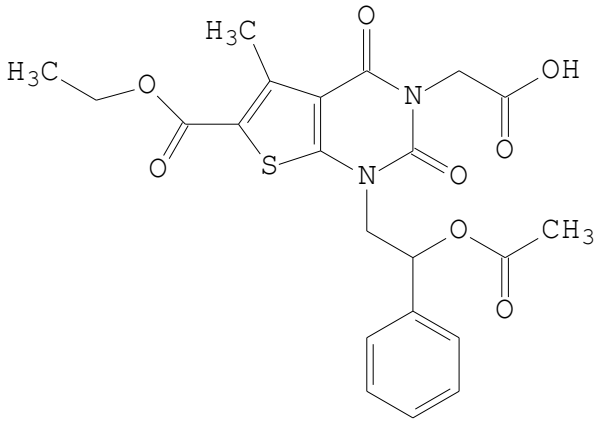
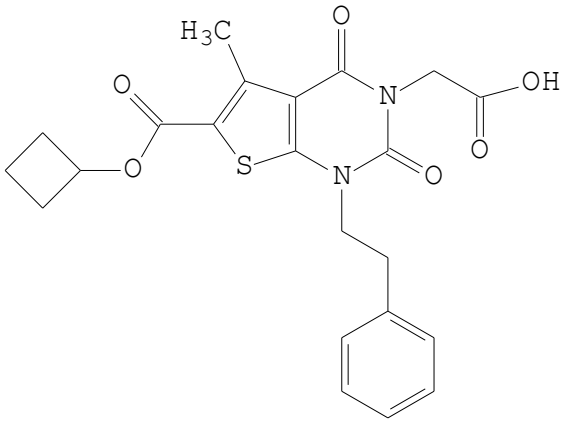
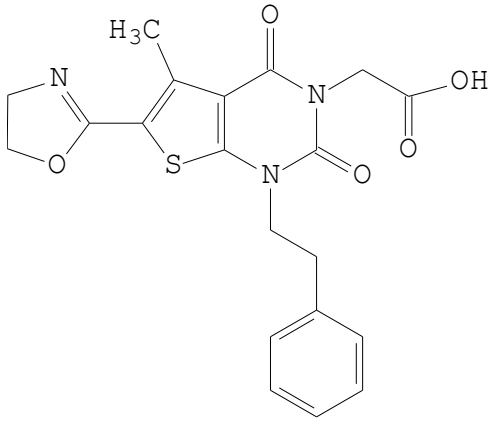
I-70		445 (M+1)
I-71		388 (M+1)
I-72		473 (M+Na)

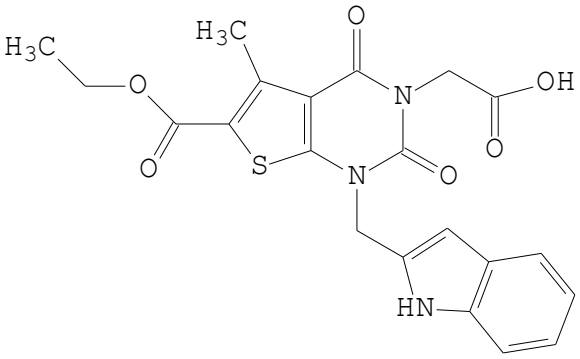
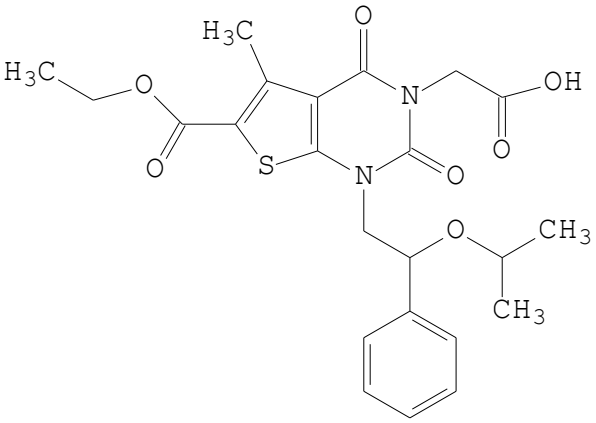
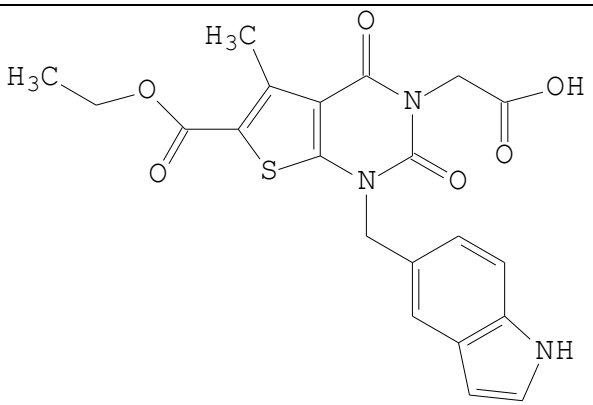
I-73		431 (M+1)
I-74		456 (M+1)
I-75		389 (M+1)

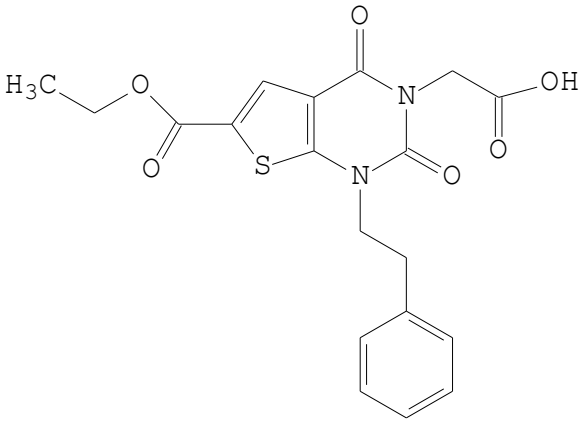
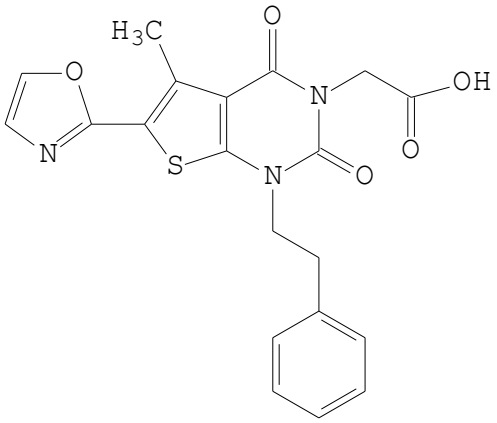
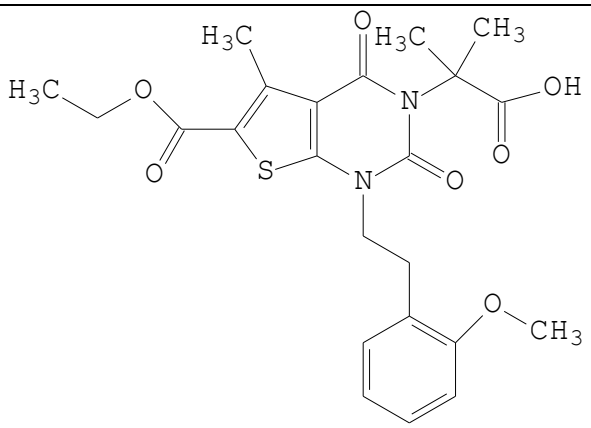
I-76		431 (M+1)
I-77		433 (M+1)
I-78		433 (M+1)

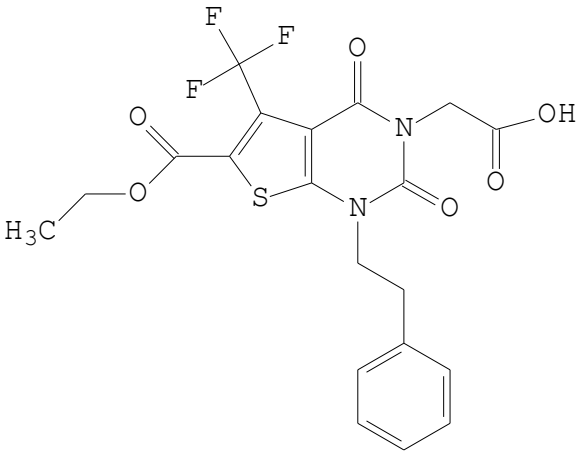
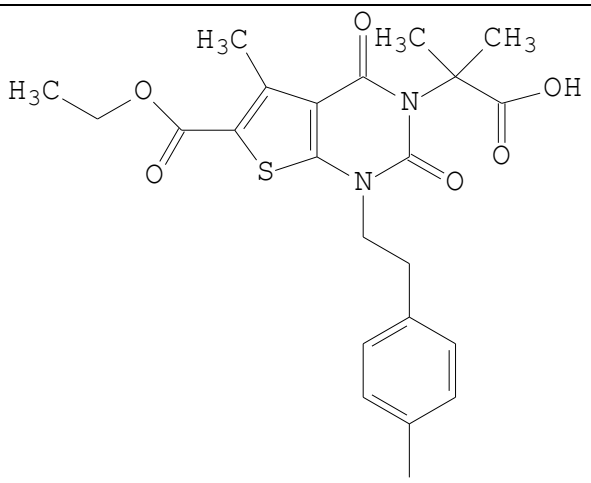
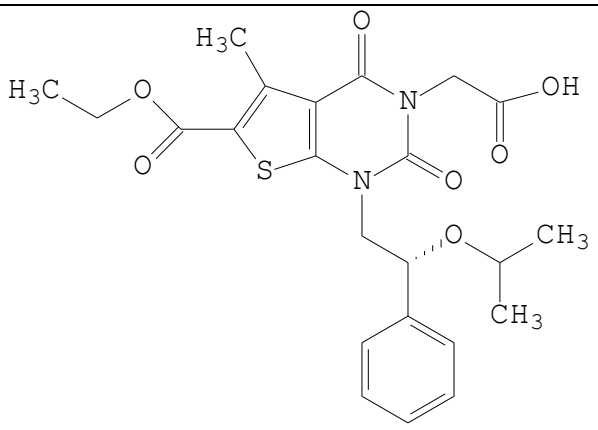
I-79		453 (M+Na)
I-80		431 (M+1)
I-81		417 (M+1)

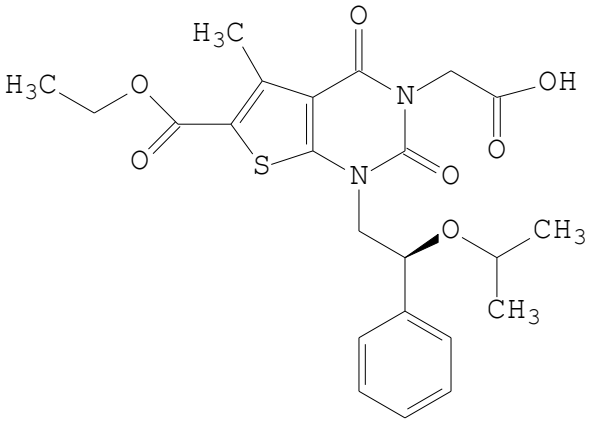
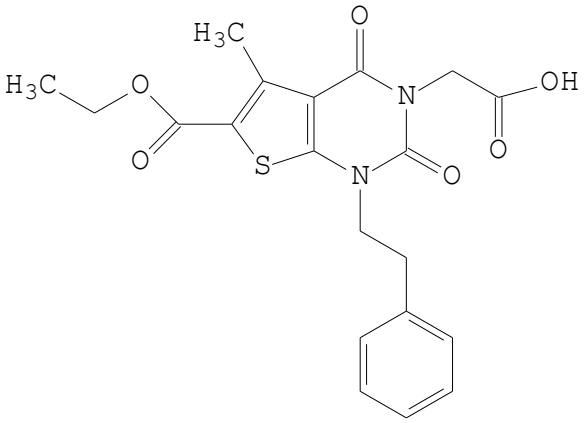
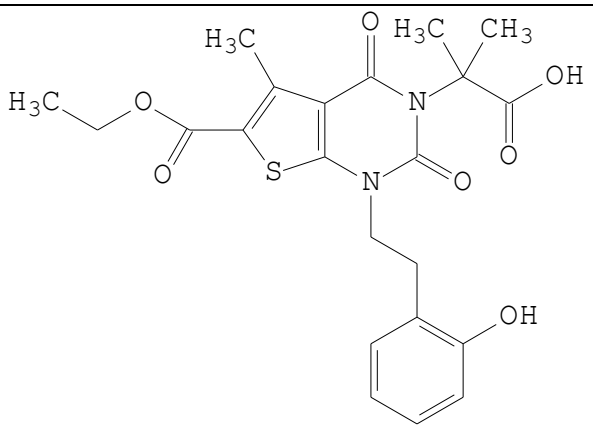
I-82		417 (M+1)
I-83		433 (M+1)
I-84		474 (M+1)

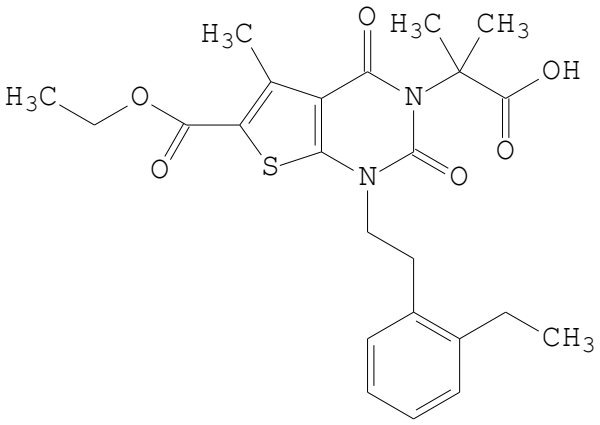
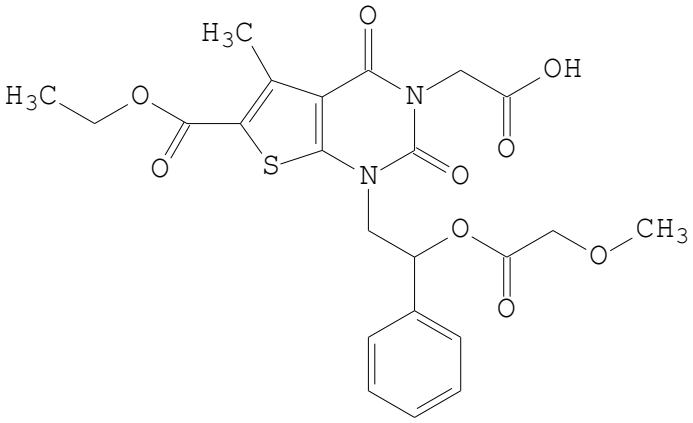
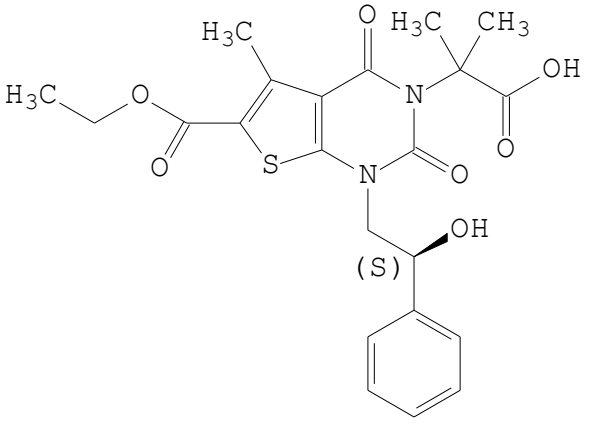
I-85		475 (M+1)
I-86		443 (M+1)
I-87		414 (M+1)

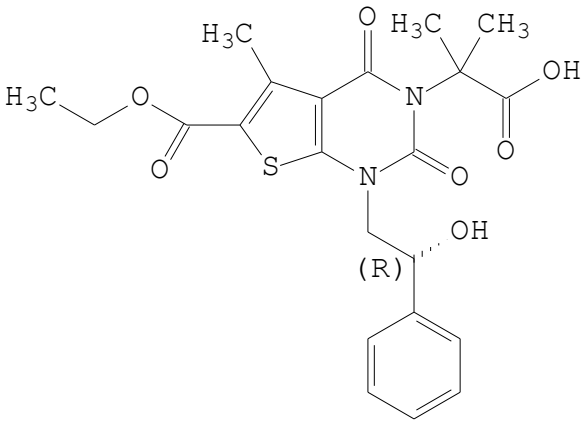
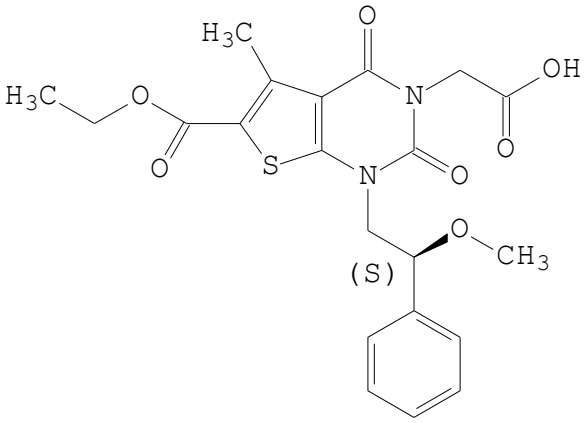
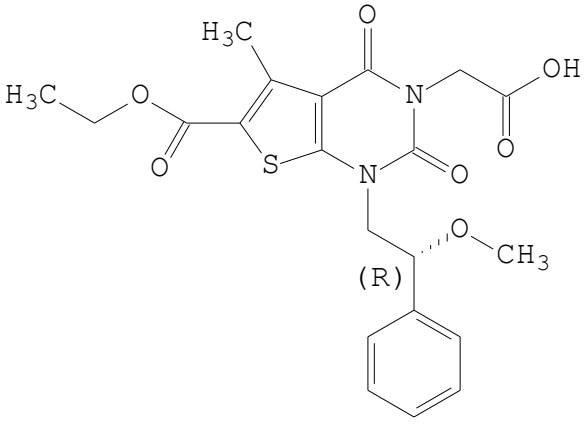
I-88		442 (M+1)
I-89		475 (M+1)
I-90		442 (M+1)

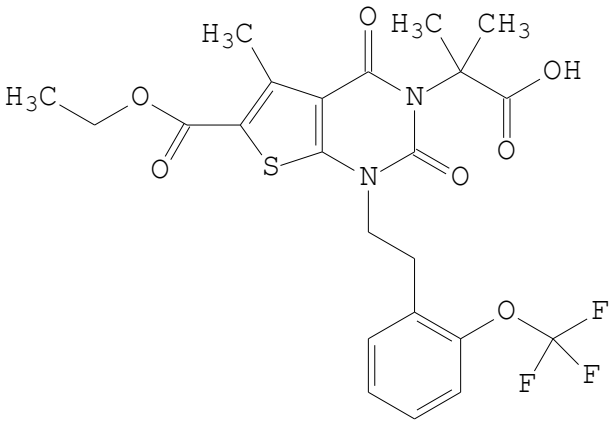
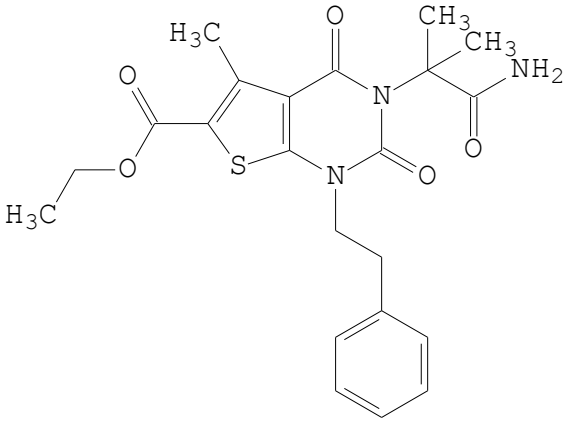
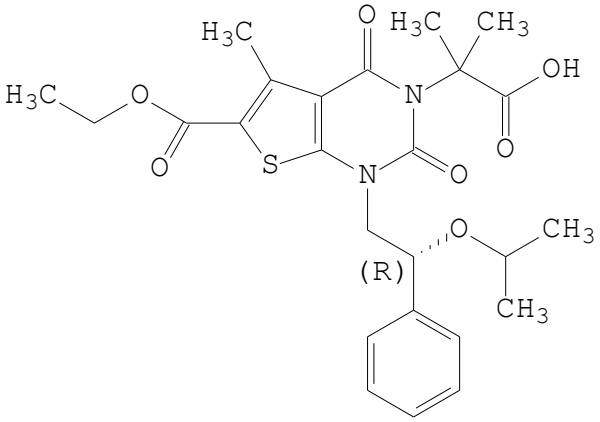
I-91		403 (M+1)
I-92		412 (M+1)
I-93		475 (M+1)

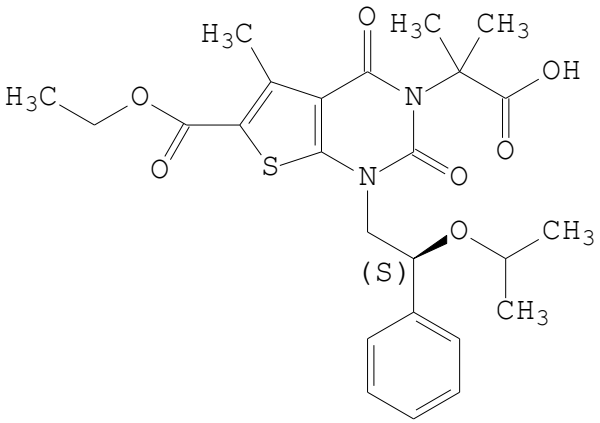
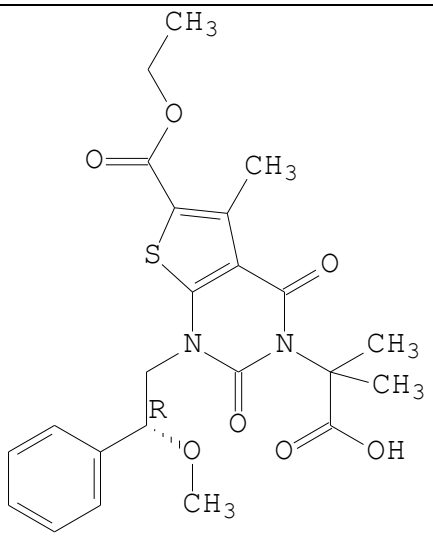
I-94		471 (M+1)
I-95		571 (M+1)
I-96		475 (M+1)

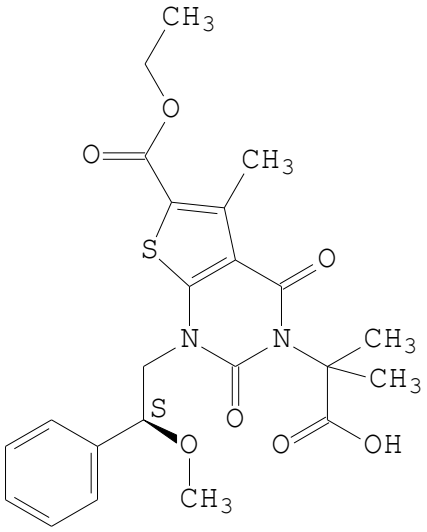
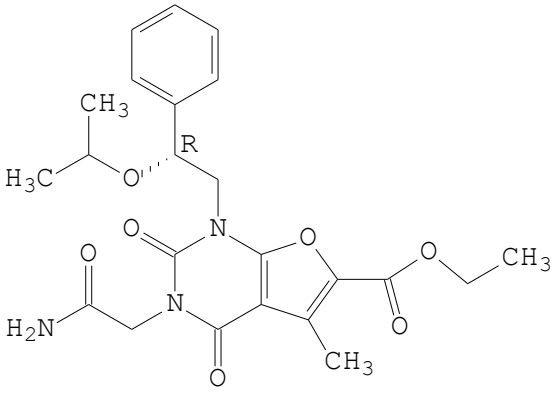
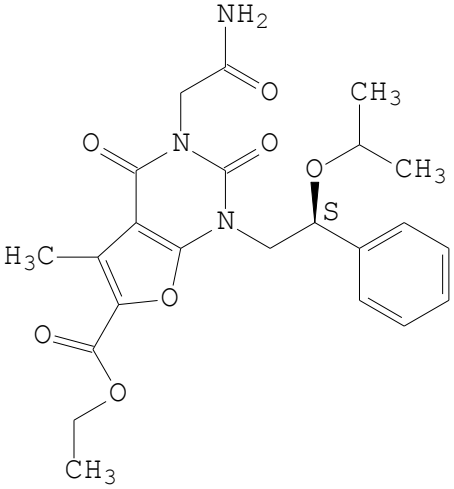
I-97		475 (M+1)
I-98		400 (M+1)
I-99		461 (M+1)

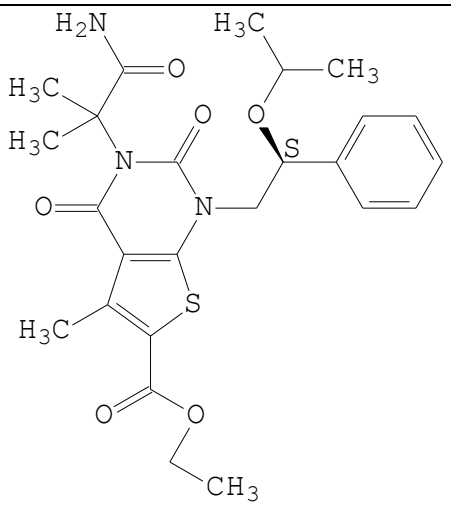
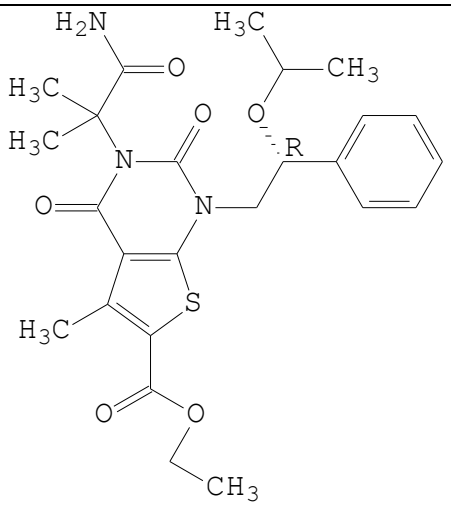
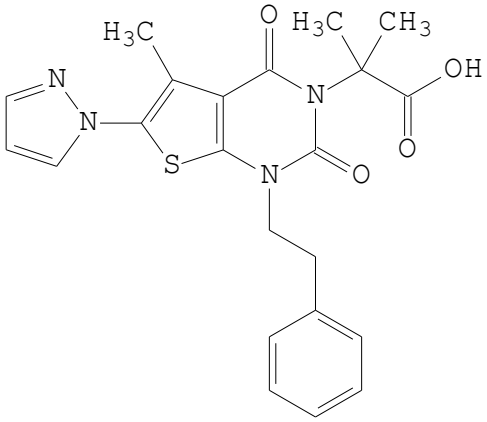
I-100		473 (M+1)
I-101		527 (M+Na)
I-102		461 (M+1)

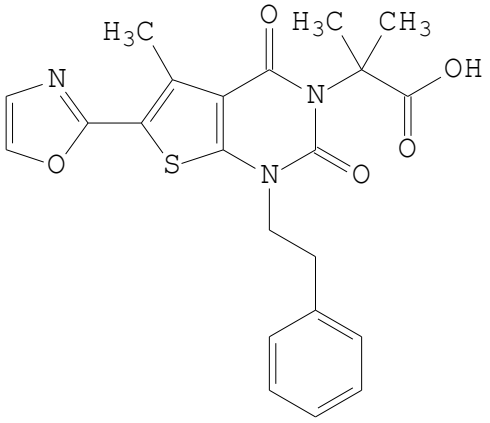
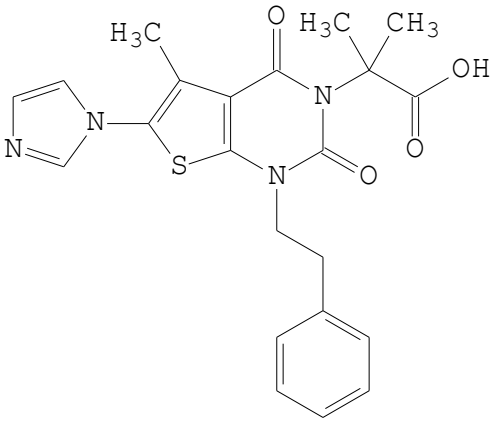
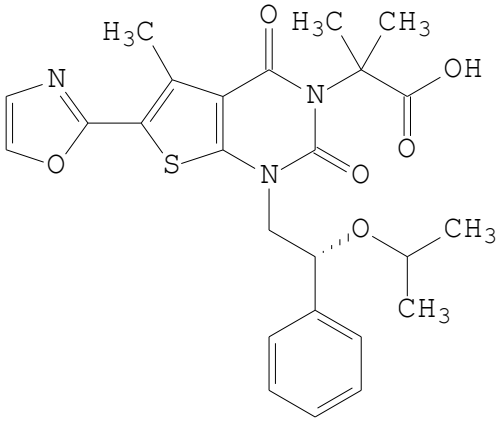
I-103		461 (M+1)
I-104		447 (M+1)
I-105		447 (M+1)

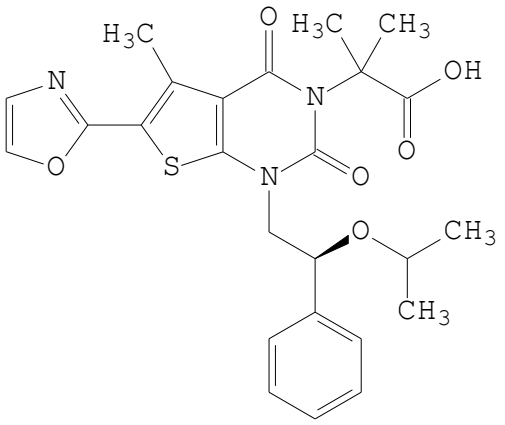
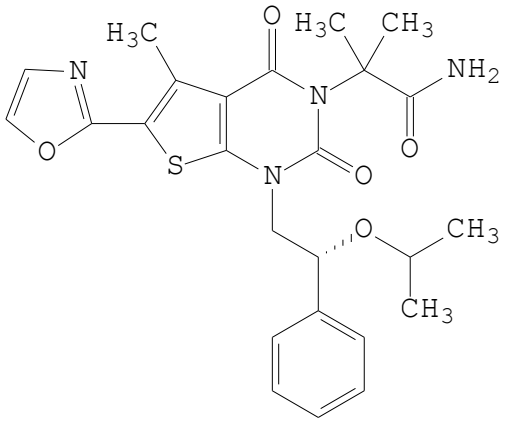
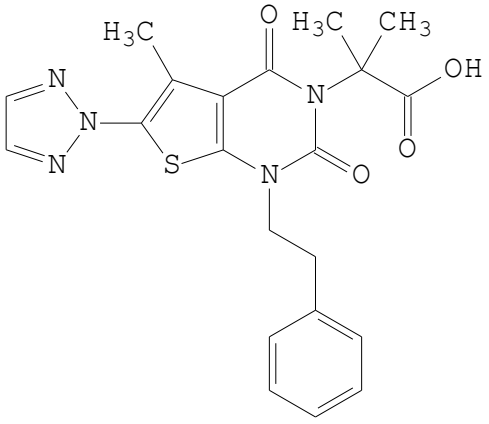
I-106		529 (M+1)
I-107		466 (M+Na)
I-108		503 (M+1)

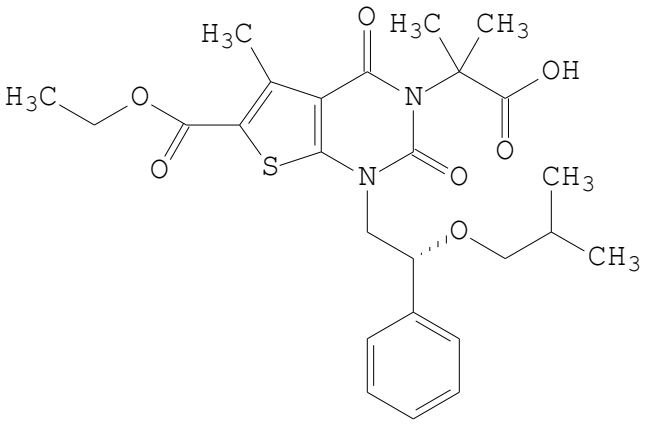
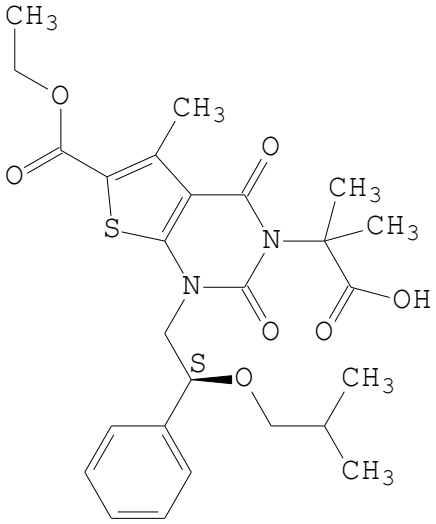
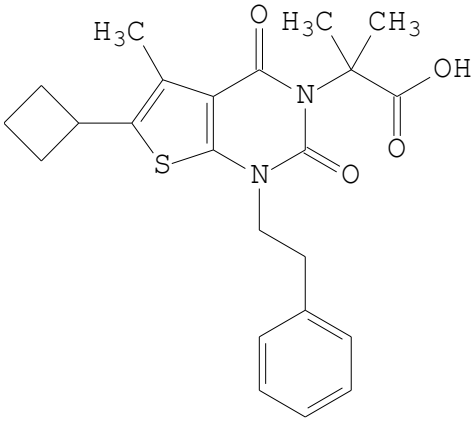
I-109		503 (M+1)
I-110		475 (M+1)

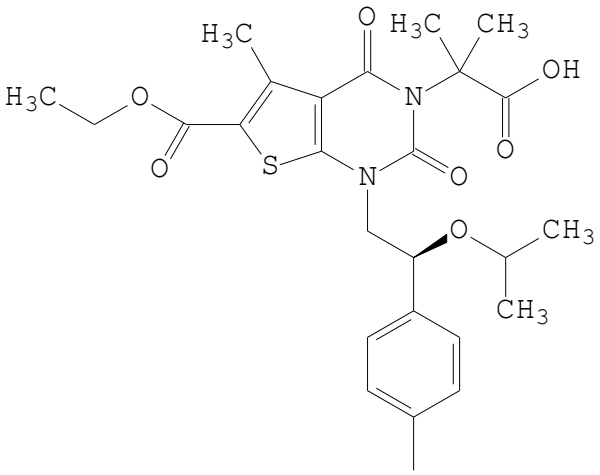
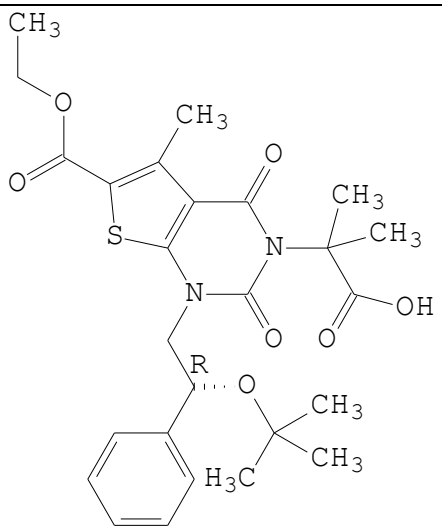
I-111		475 (M+1)
I-112		474 (M+1)
I-113		474 (M+1)

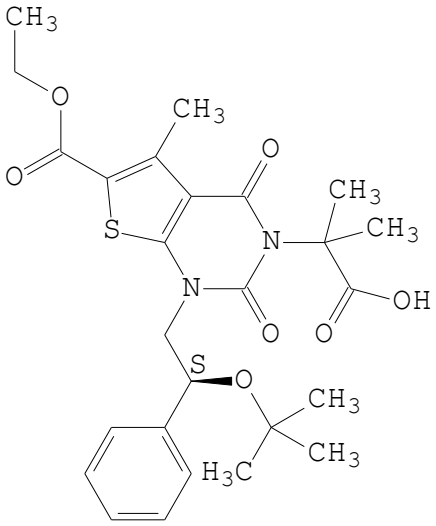
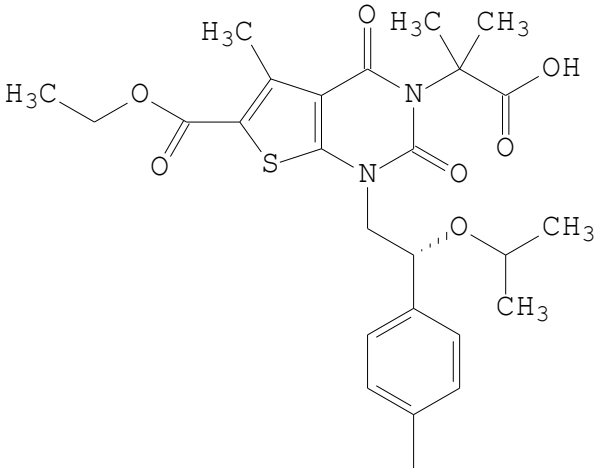
I-114		524 (M+Na)
I-115		524 (M+Na)
I-116		439 (M+1)

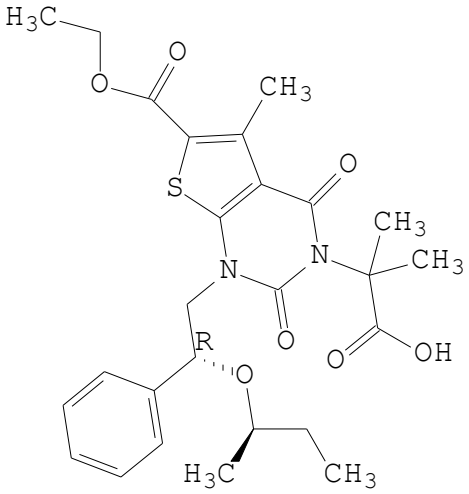
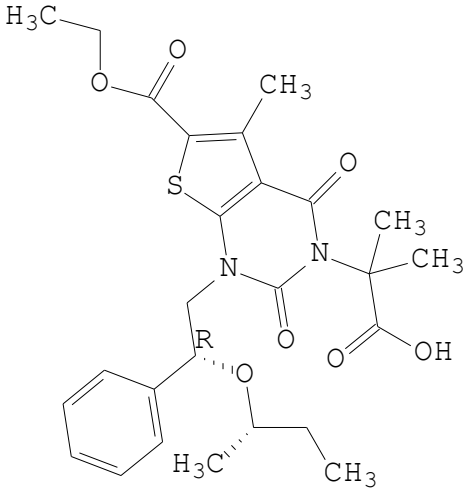
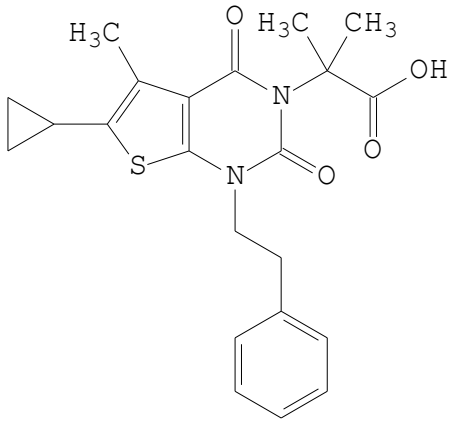
I-117		440 (M+1)
I-118		439 (M+1)
I-119		498 (M+1)

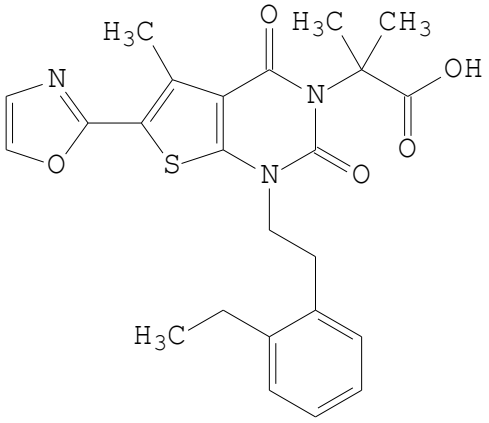
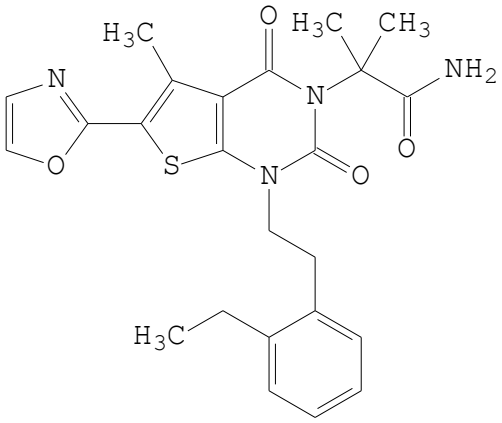
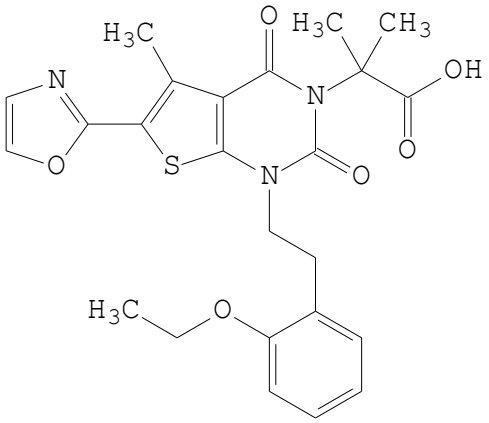
I-120		498 (M+1)
I-121		480 (M-NH2)
I-122		440 (M+1)

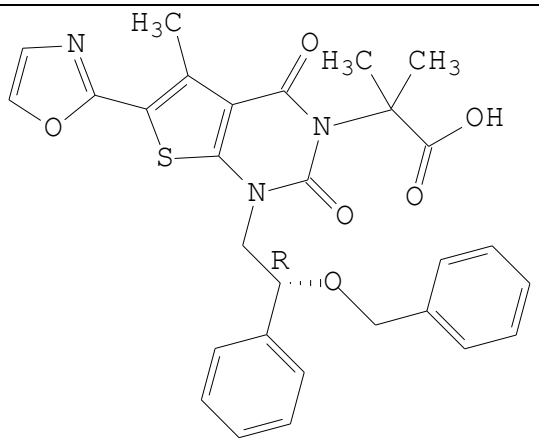
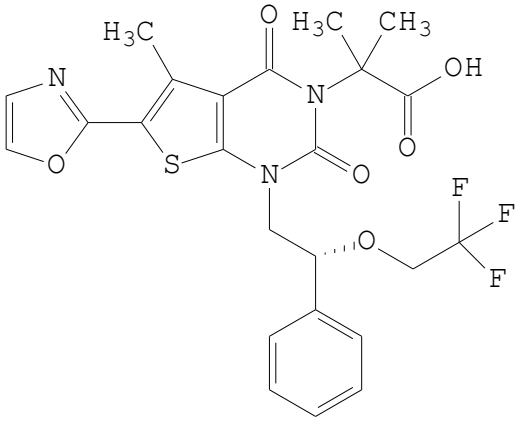
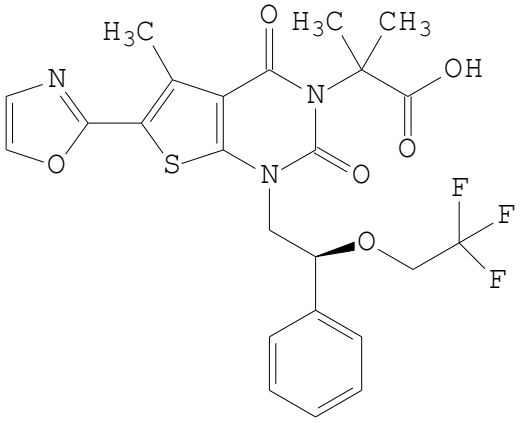
I-123		517 (M+1)
I-124		517 (M+1)
I-125		427 (M+1)

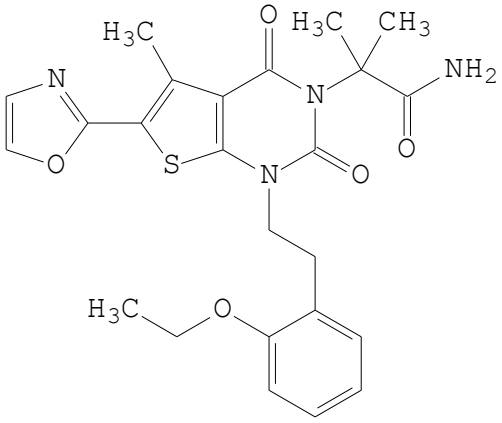
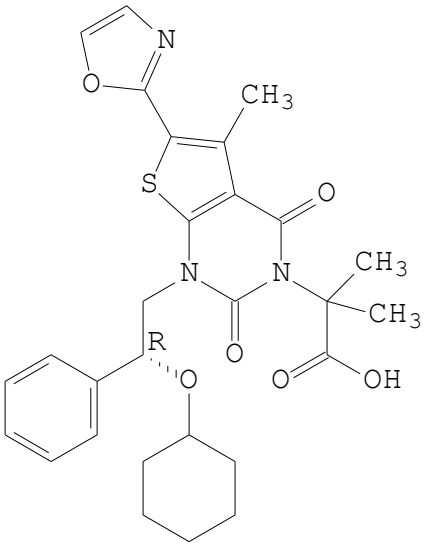
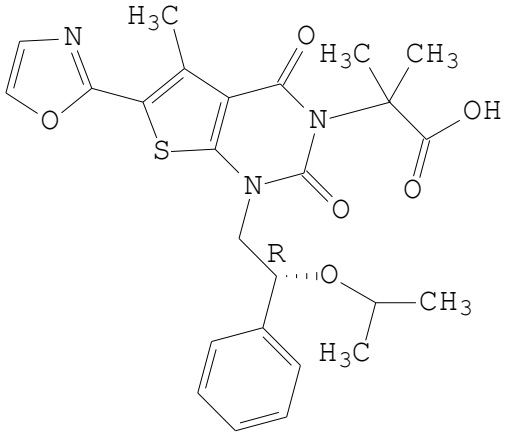
I-126		629 (M+1)
I-127		443 (M-C_4H_9O)

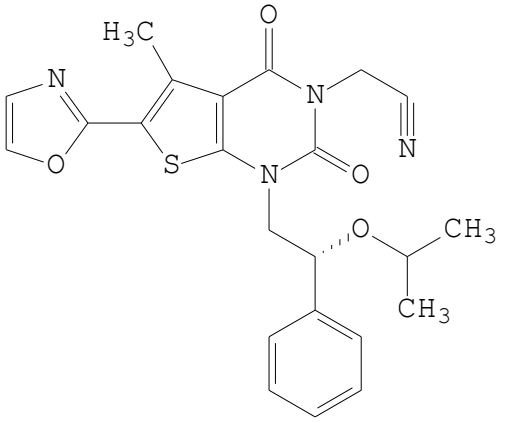
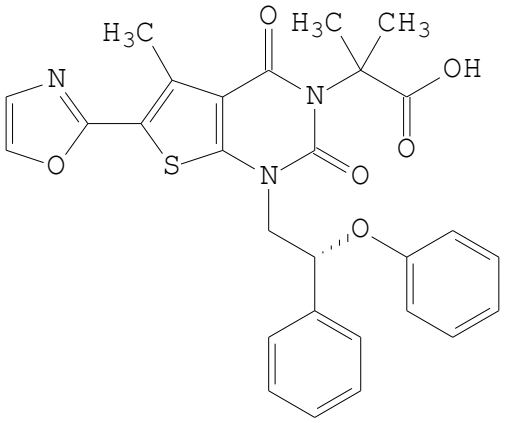
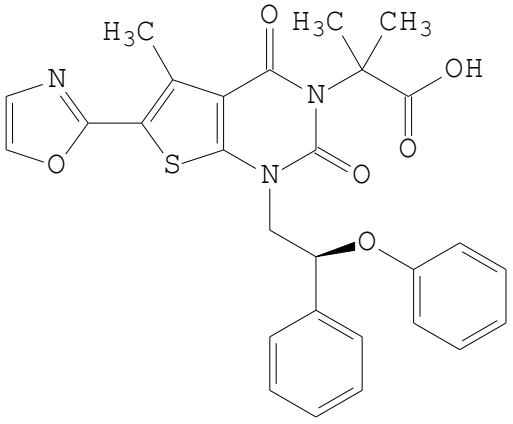
I-128		445 (M-C_4H_9O)
I-129		629 (M+1)

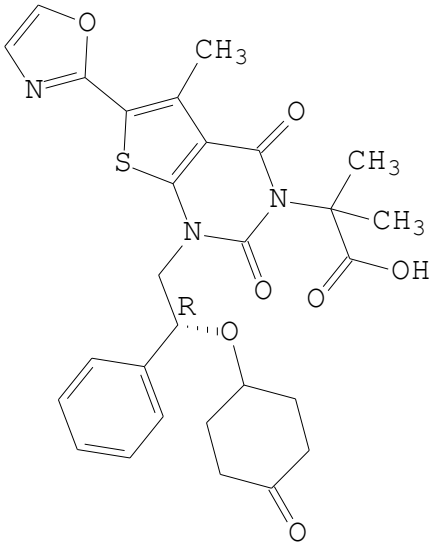
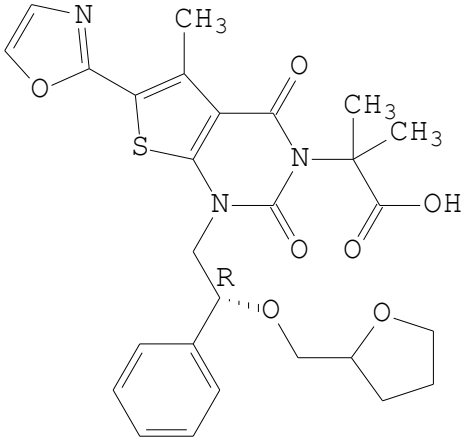
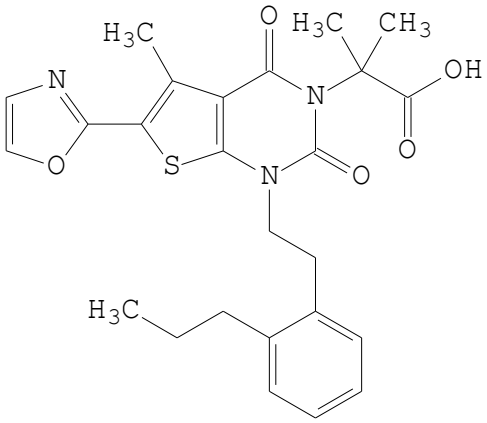
I-130		517 (M+1)
I-131		517 (M+1)
I-132		413 (M+1)

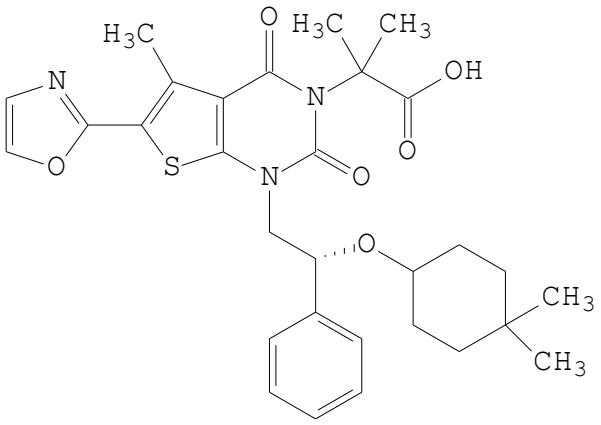
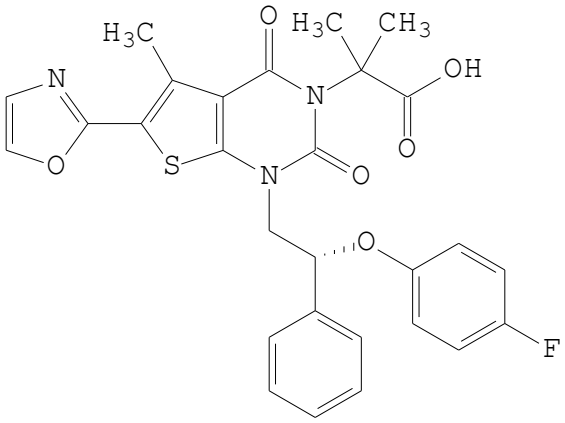
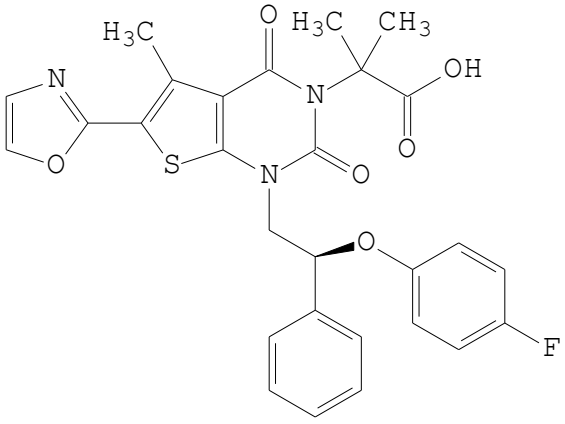
I-133		468 (M+1)
I-134		450 (M-NH2)
I-135		484 (M+1)

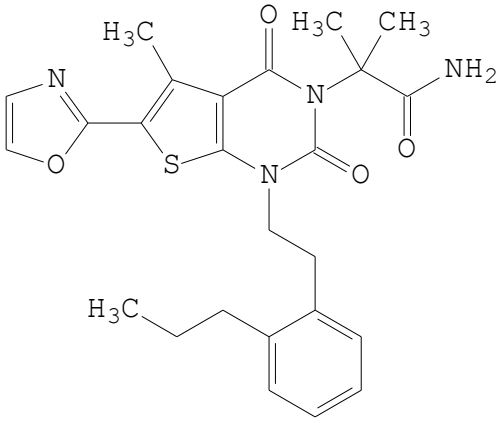
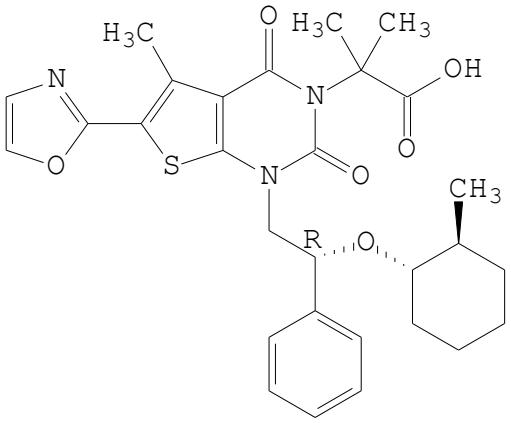
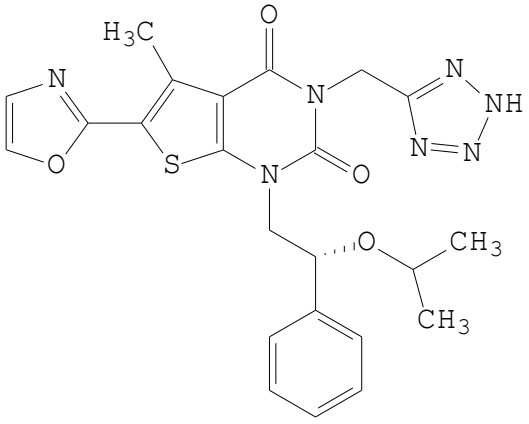
I-136		546 (M+1)
I-137		538 (M+1)
I-138		538 (M+1)

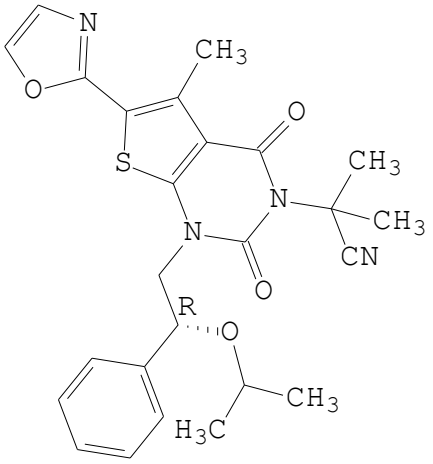
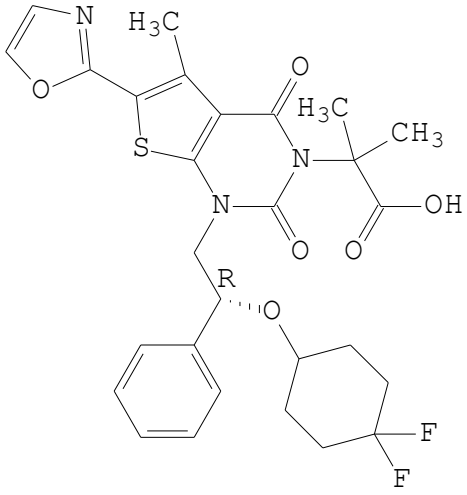
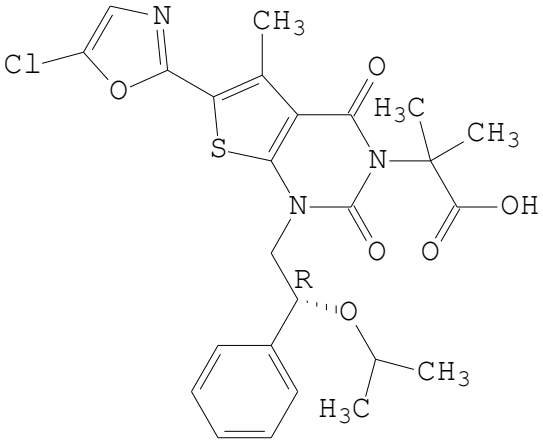
I-139		505 (M+Na)
I-140		538 (M+1)
I-141		514 (M+1)

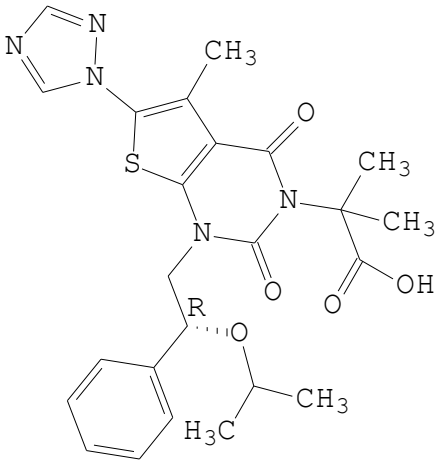
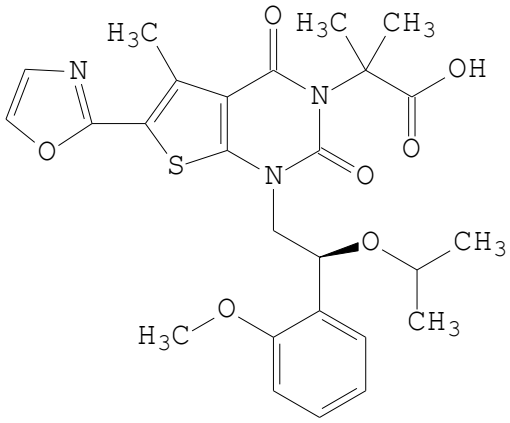
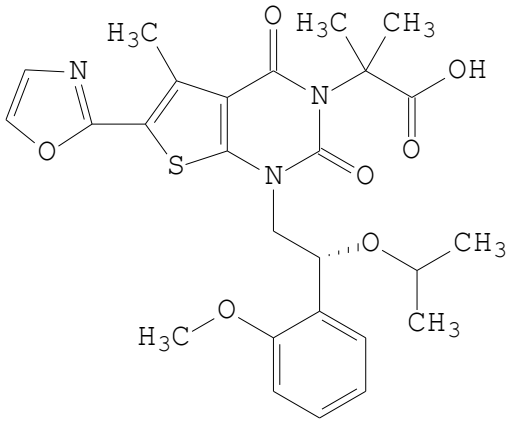
I-142		451 (M+1)
I-143		532 (M+1)
I-144		532 (M+1)

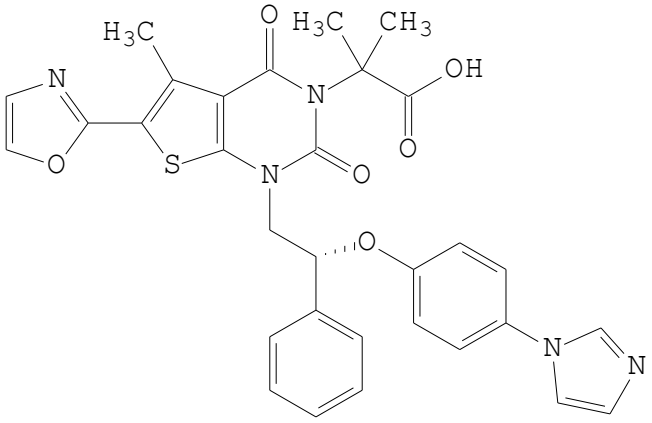
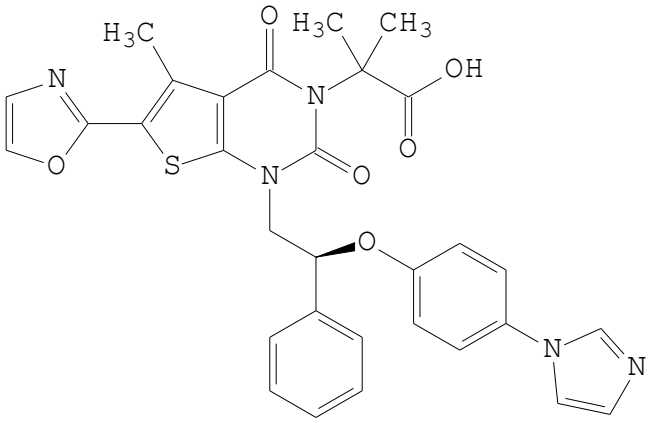
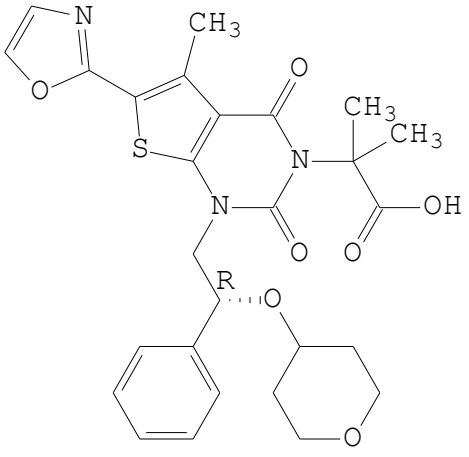
I-145		552 (M+1)
I-146		562 (M+Na)
I-147		482 (M+1)

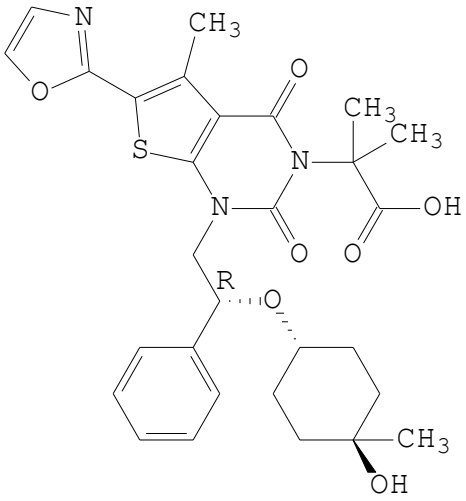
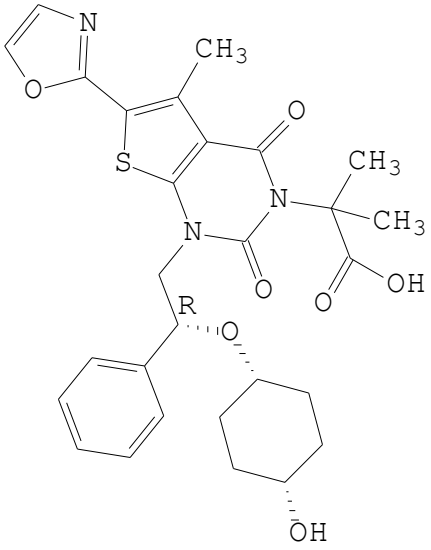
I-148		566 (M+1)
I-149		550 (M+1)
I-150		550 (M+1)

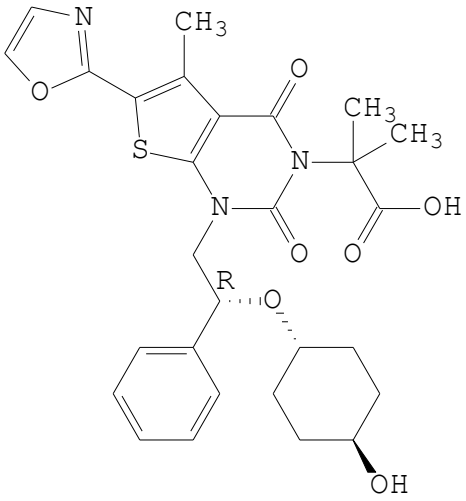
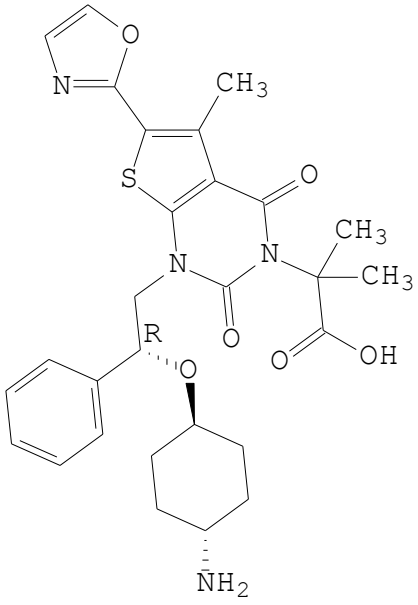
I-151		464 (M-NH2)
I-152		552 (M+1)
I-153		494 (M+1)

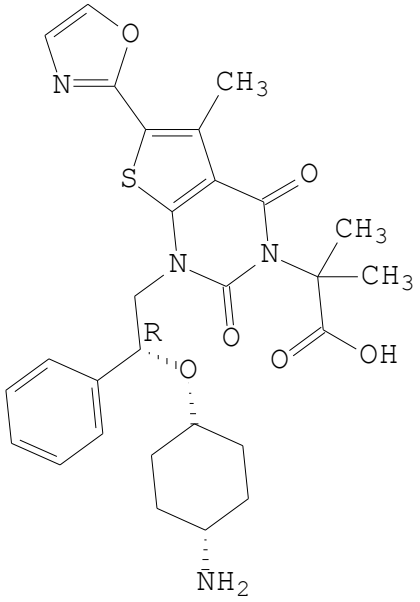
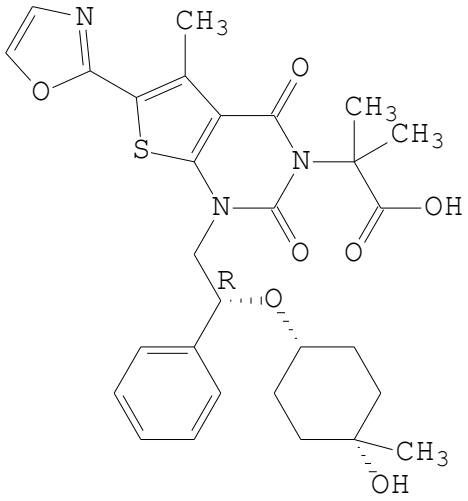
I-154		479 (M+1)
I-155		574 (M+1)
I-156		532 (M+1)

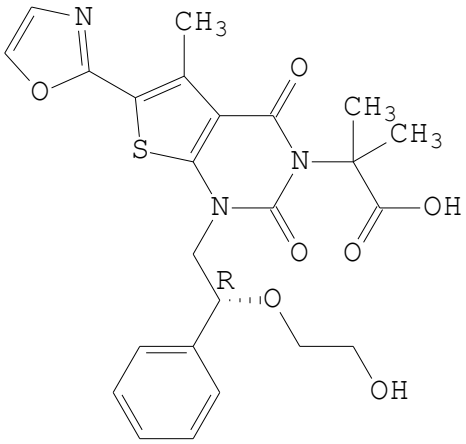
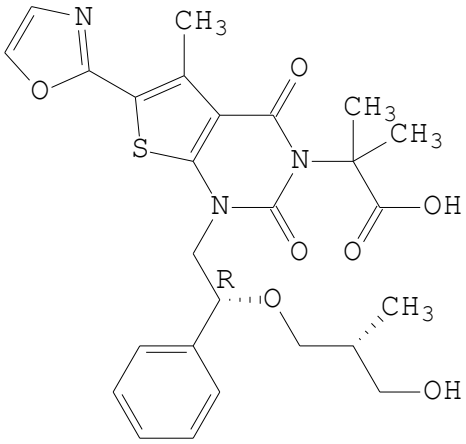
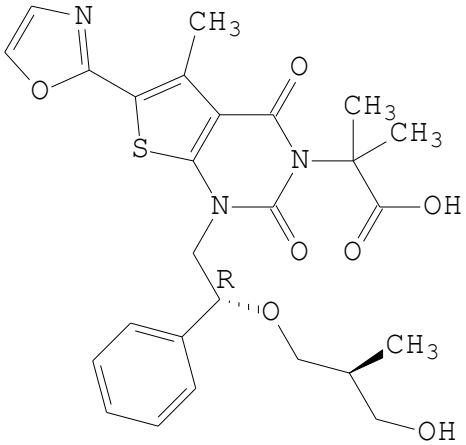
I-157		498 (M+1)
I-158		528 (M+1)
I-159		528 (M+1)

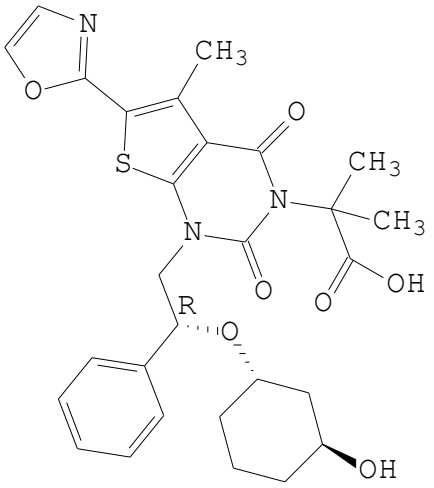
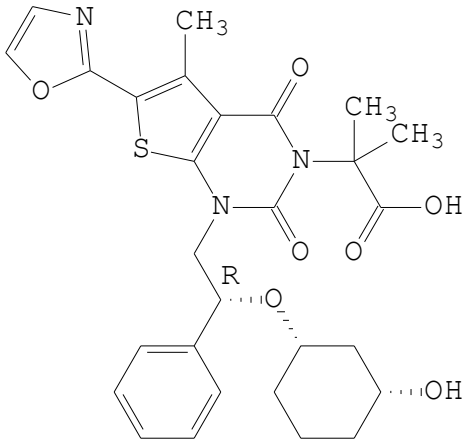
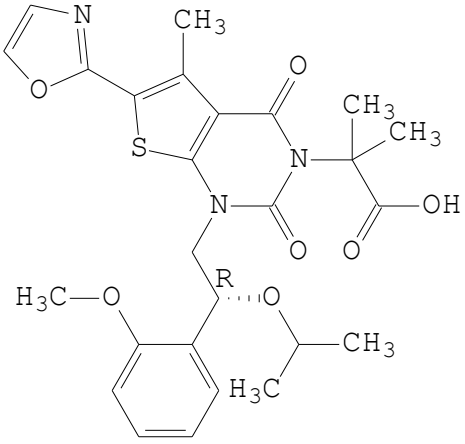
I-160		598 (M+1)
I-161		598 (M+1)
I-162		540 (M+1)

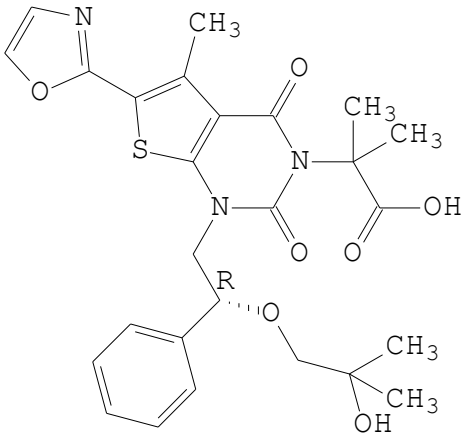
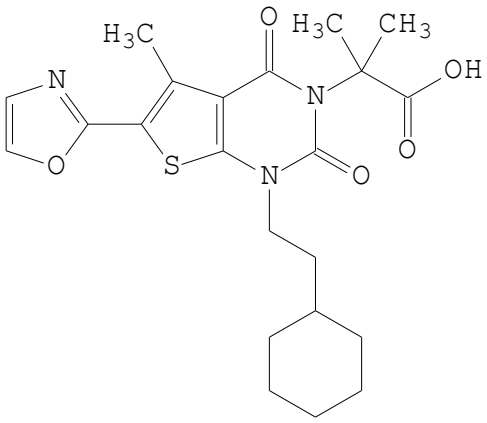
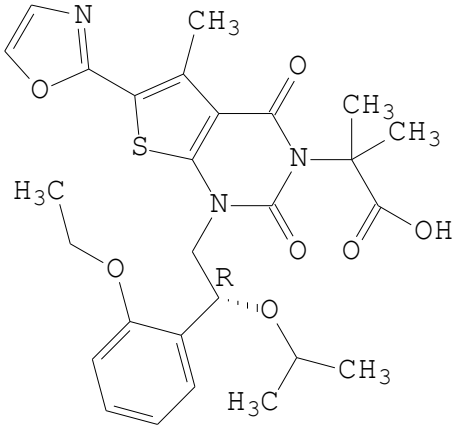
I-163		568 (M+1)
I-164		554 (M+1)

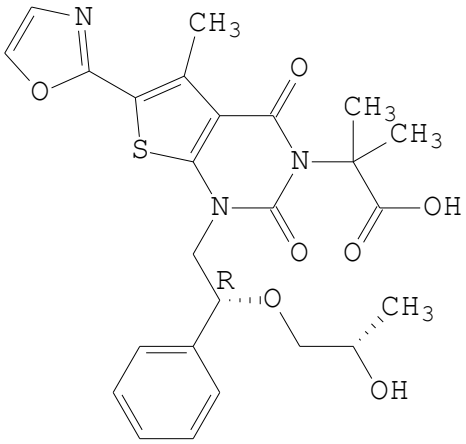
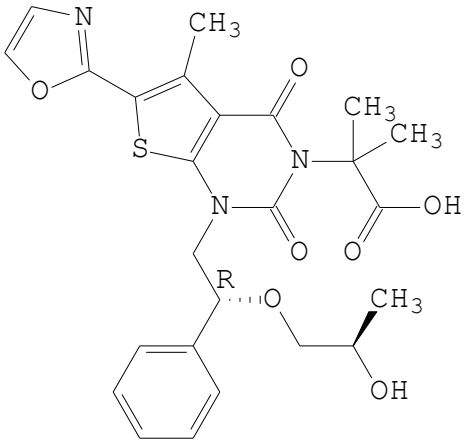
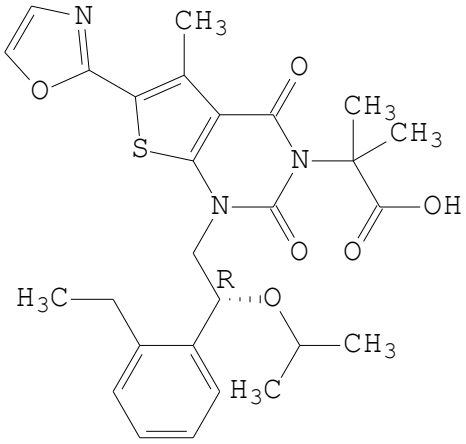
I-165		554 (M+1)
I-166		553 (M+1)

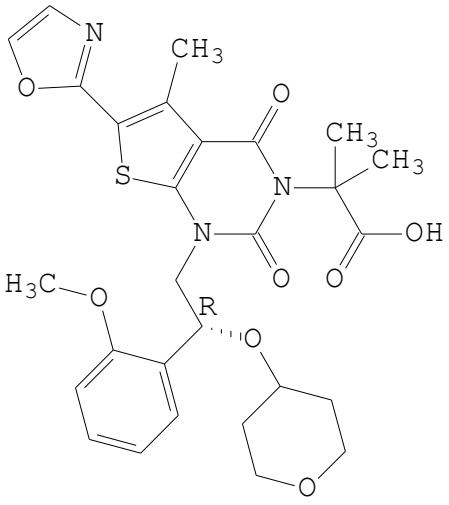
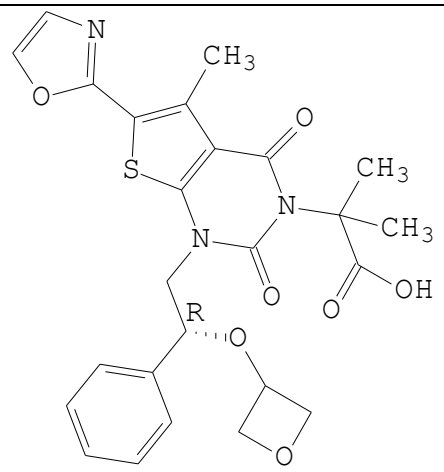
I-167		553 (M+1)
I-168		568 (M+1)

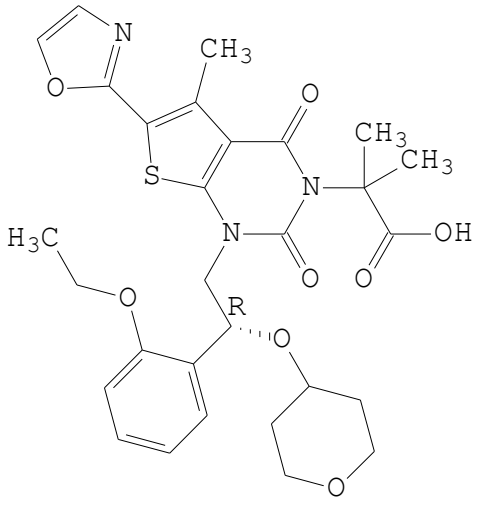
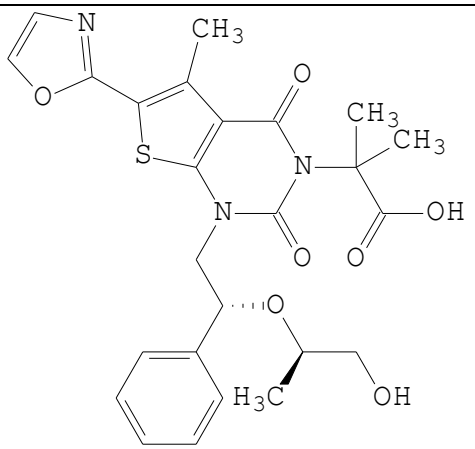
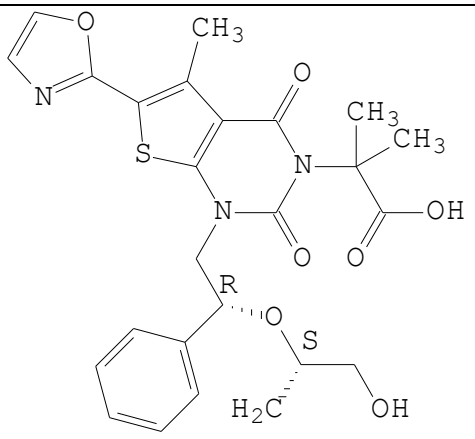
I-169		500 (M+1)
I-170		528 (M+1)
I-171		528 (M+1)

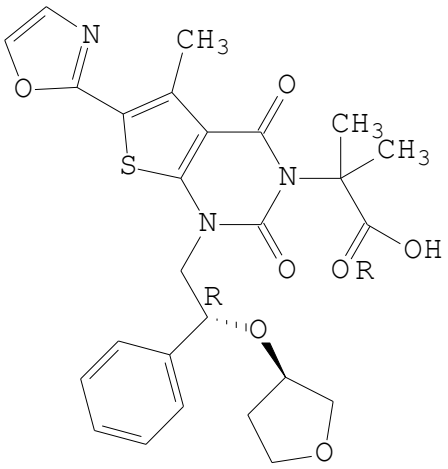
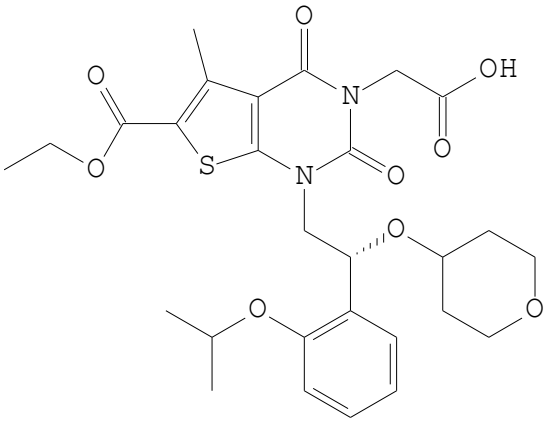
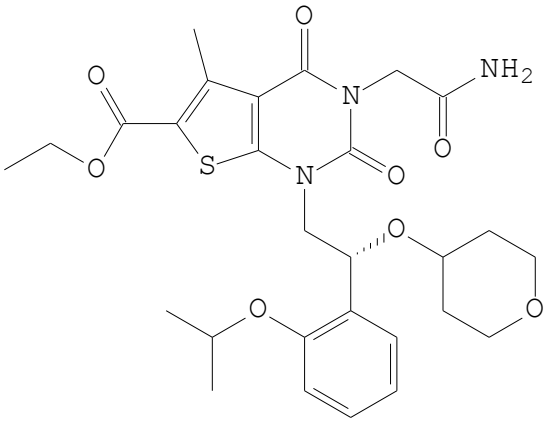
I-172		554 (M+1)
I-173		554 (M+1)
I-174		510 ($M-NH_2$)

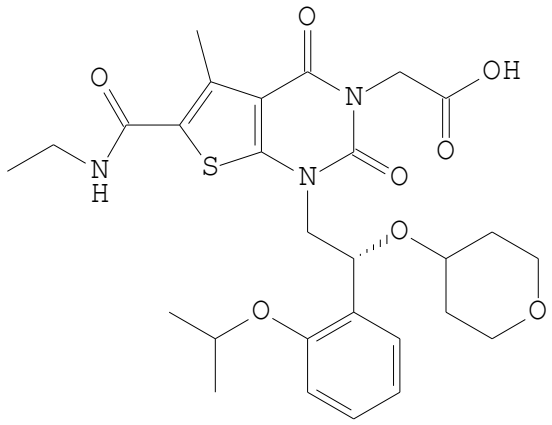
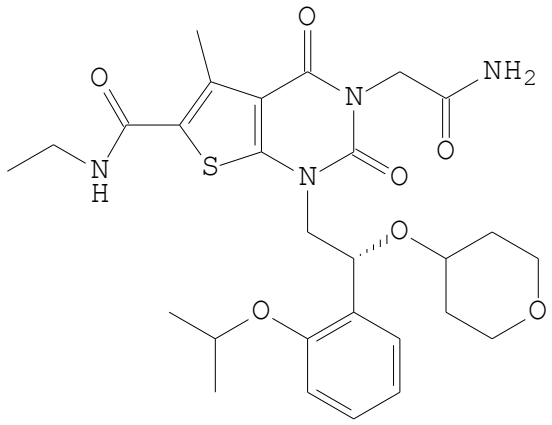
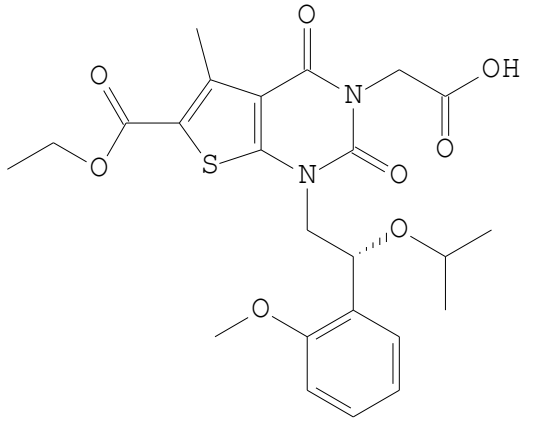
I-175		528 (M+1)
I-176		446 (M+1)
I-177		542 (M+1)

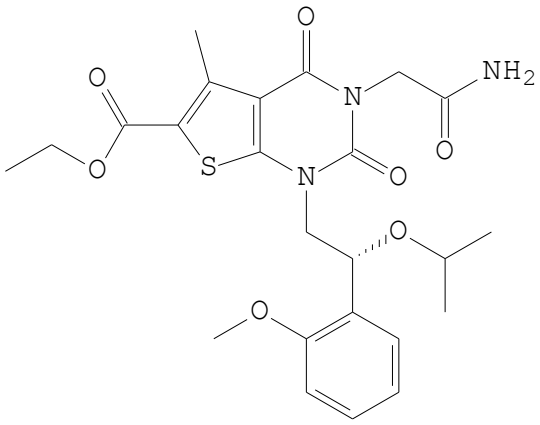
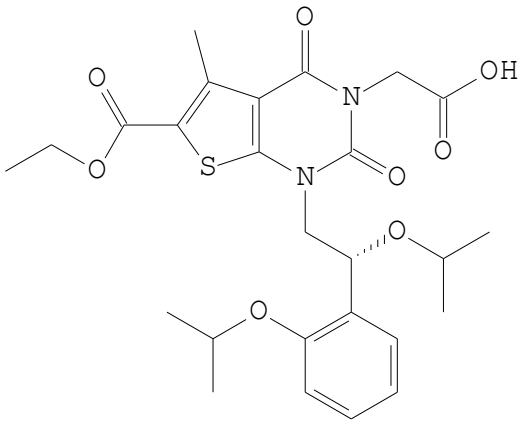
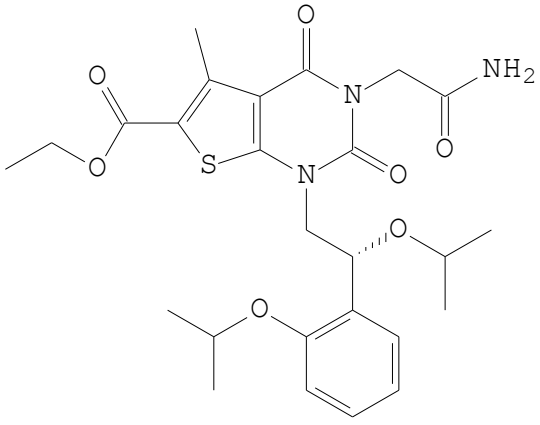
I-178		514 (M+1)
I-179		514 (M+1)
I-180		526 (M+1)

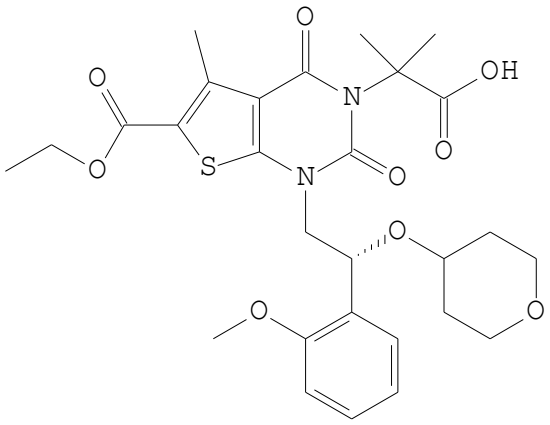
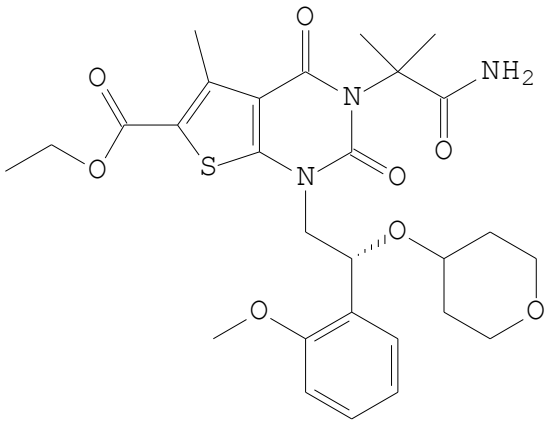
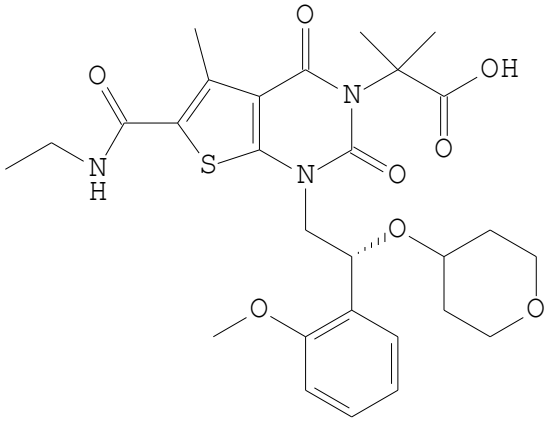
I-181		570 (M+1)
I-182		512 (M+1)

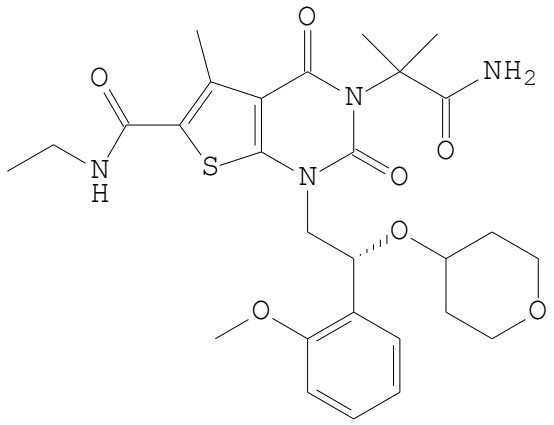
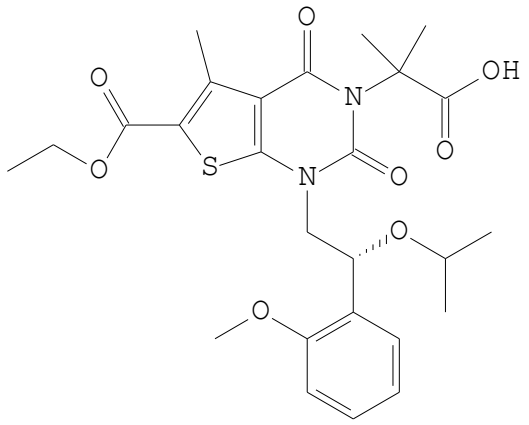
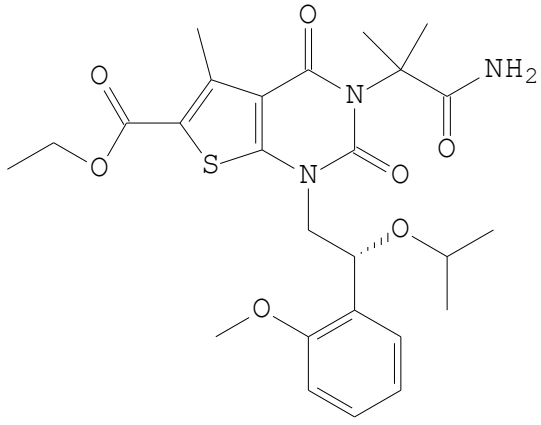
I-183		606 (M+Na)
I-184		514 (M+1)
I-185		514 (M+1)

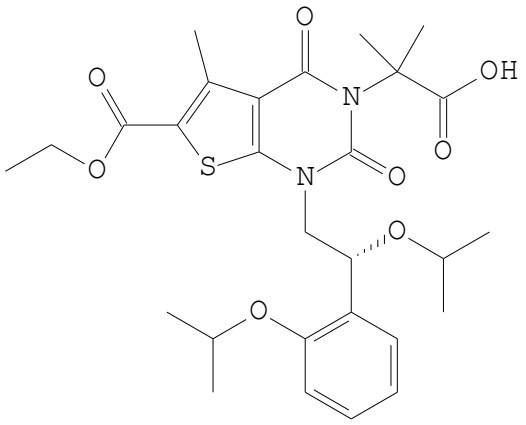
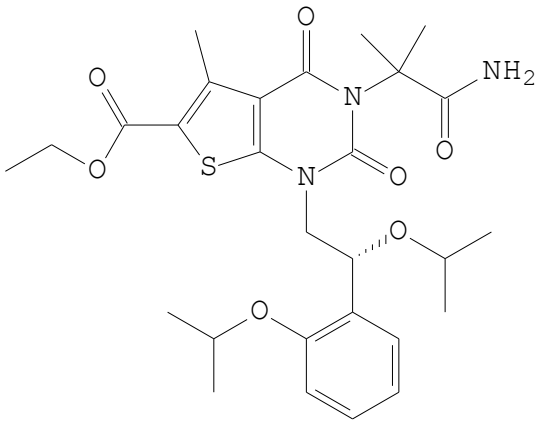
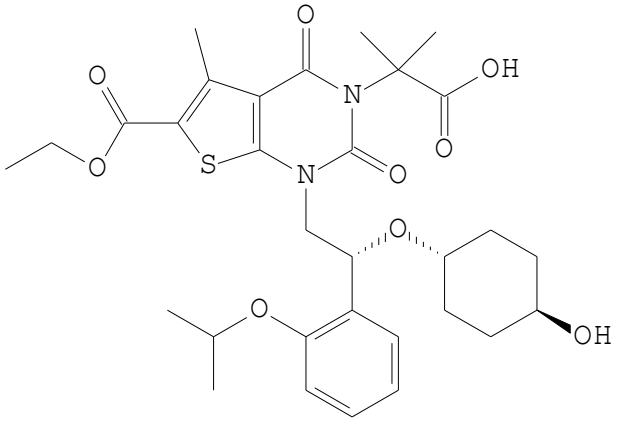
I-186		526 (M+1)
I-187		
I-188		

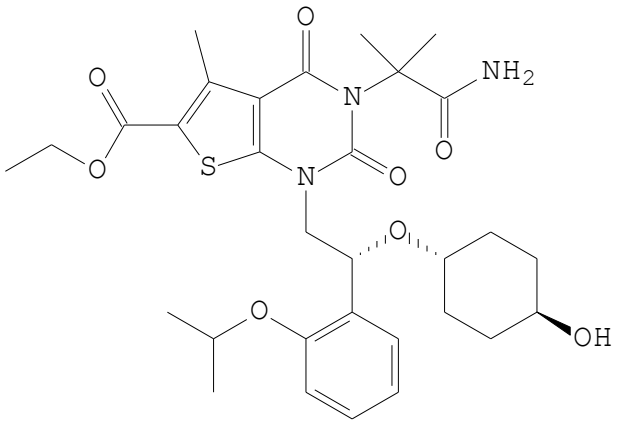
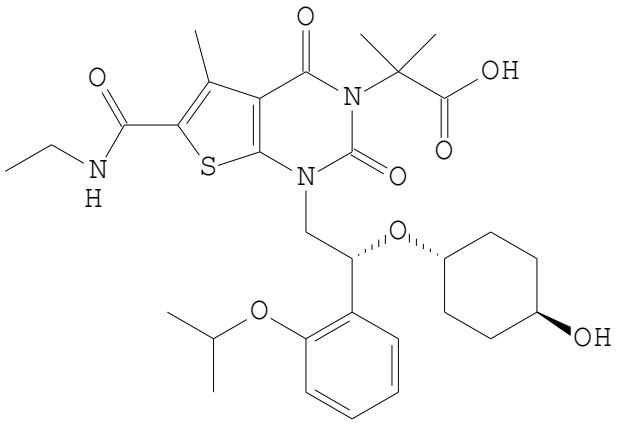
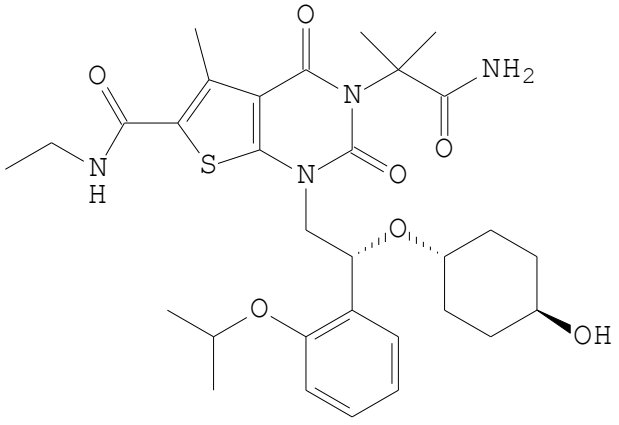
I-189		
I-190		
I-191		

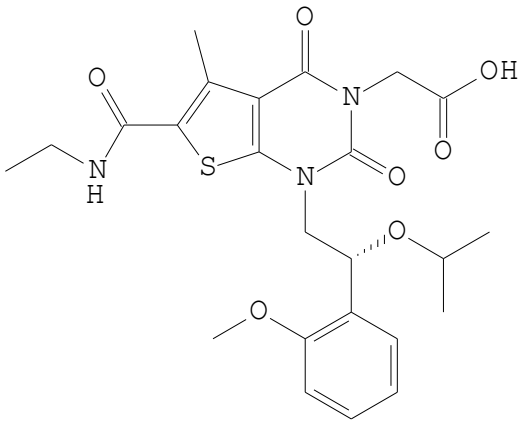
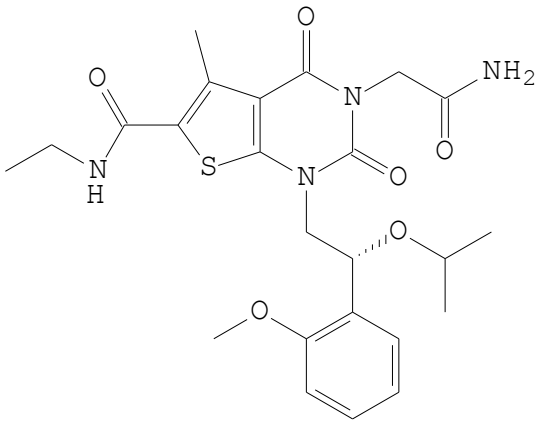
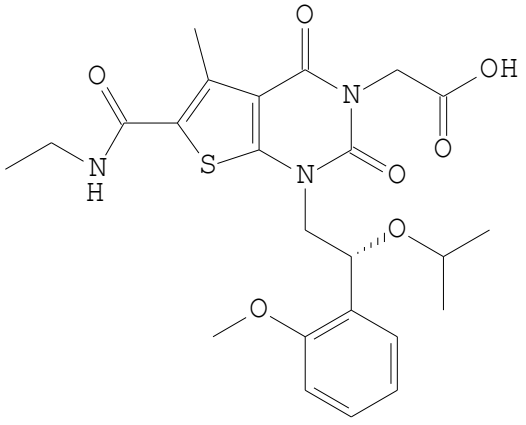
I-192		
I-193		
I-194		

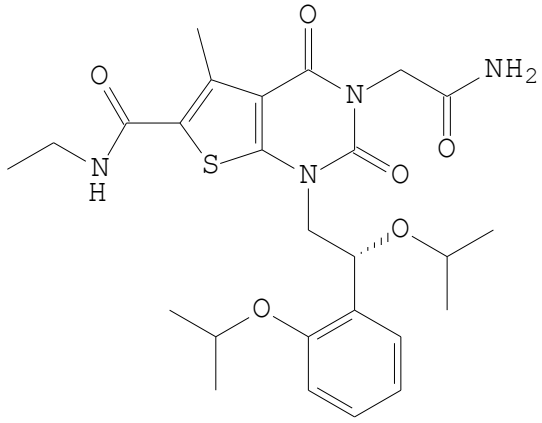
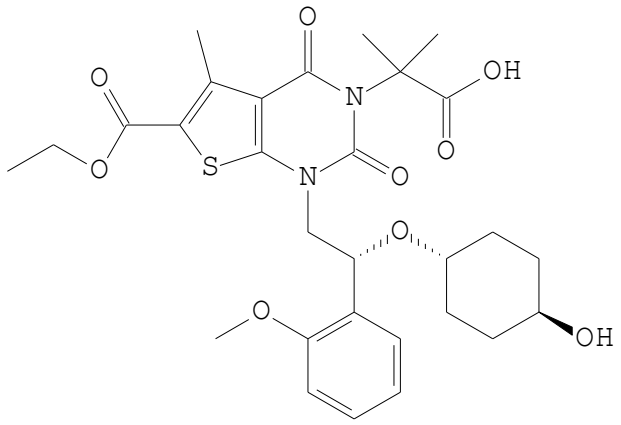
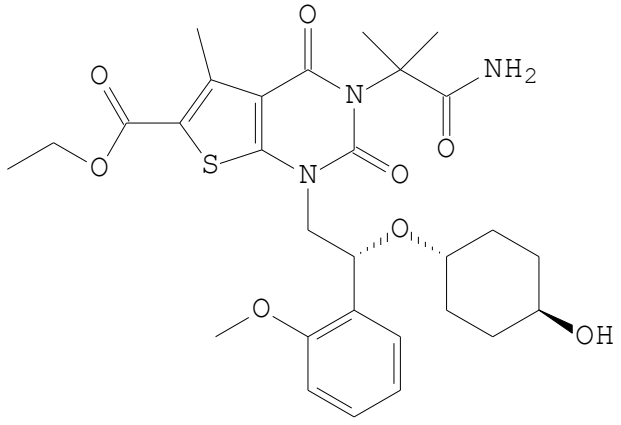
I-195		
I-196		
I-197		

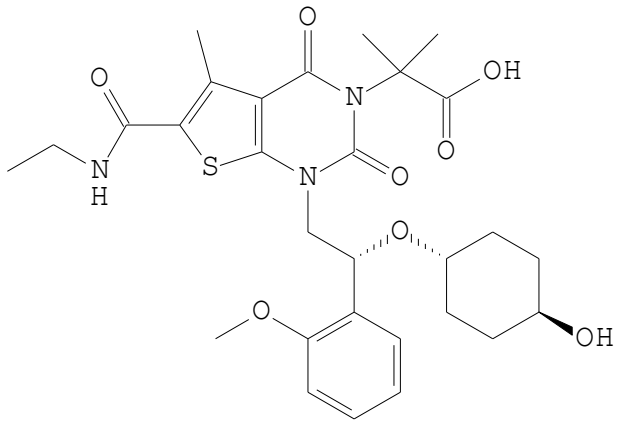
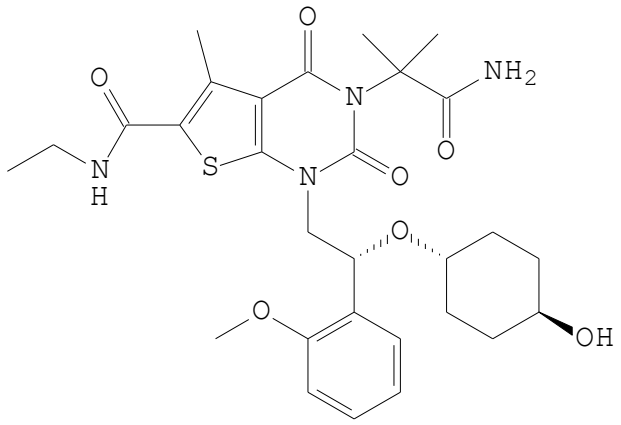
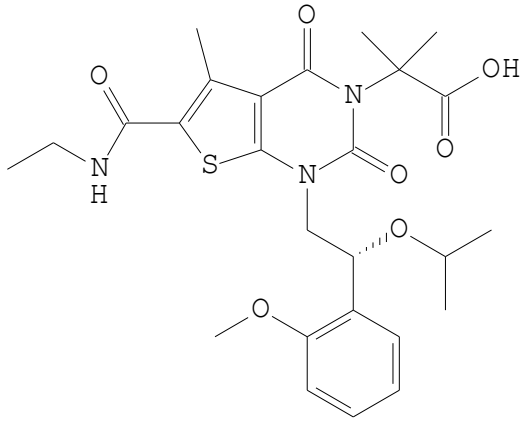
I-198		
I-199		
I-200		

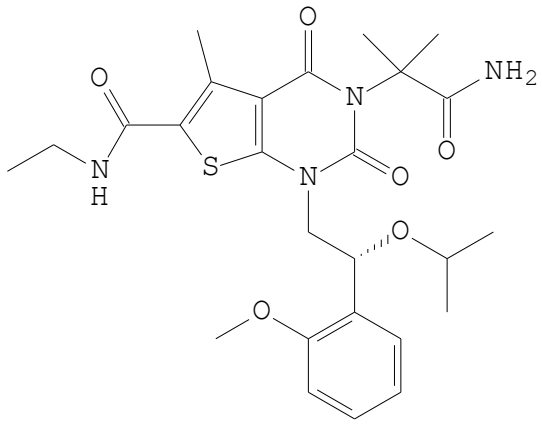
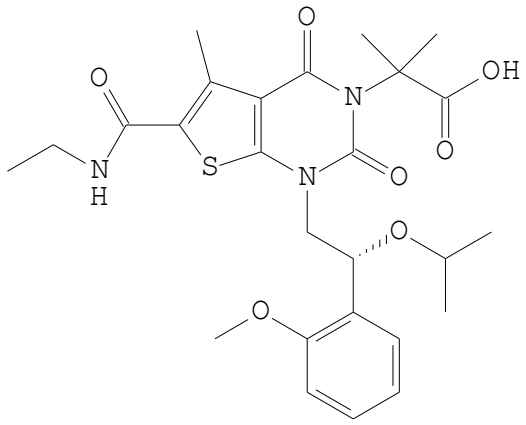
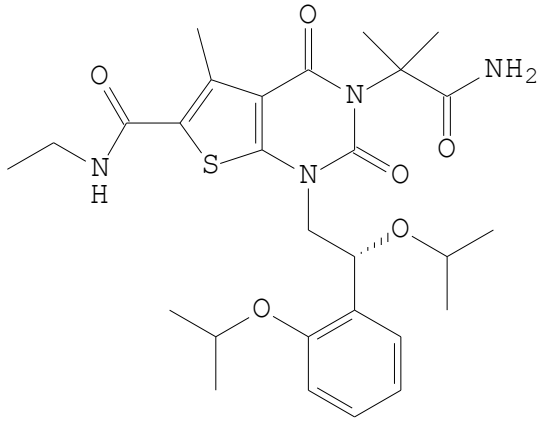
I-201		
I-202		
I-203		

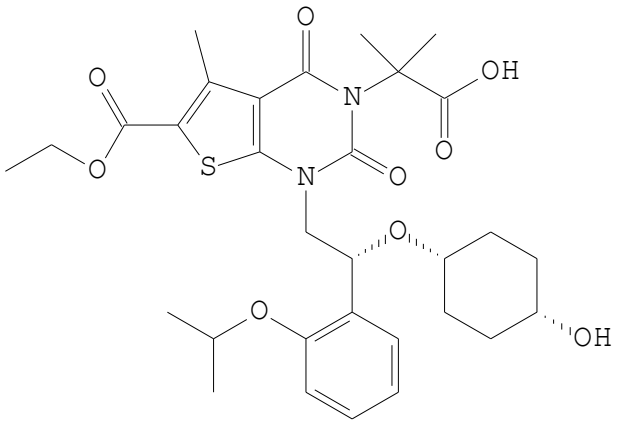
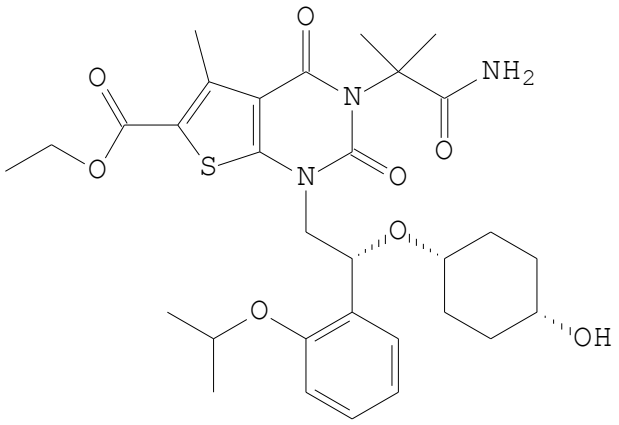
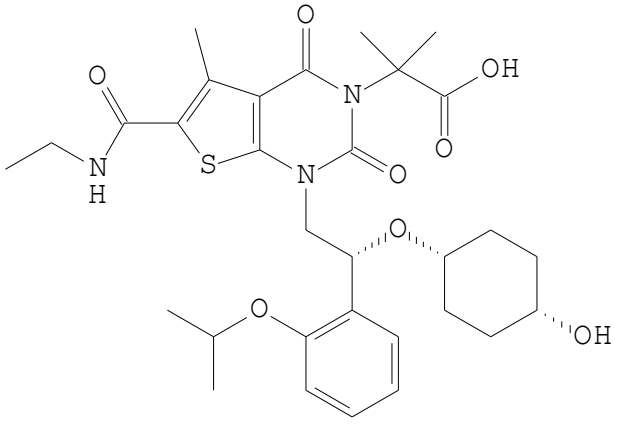
I-204		
I-205		
I-206		

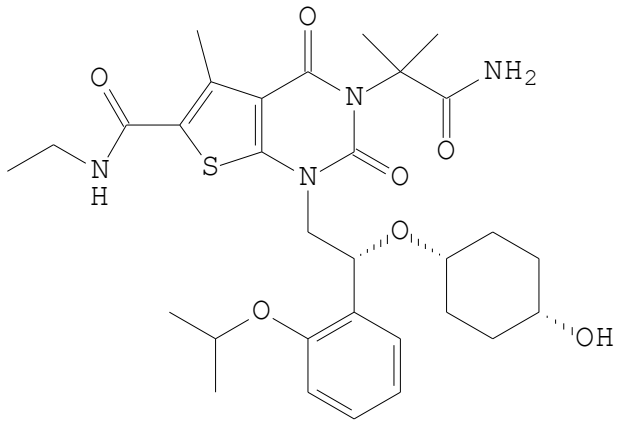
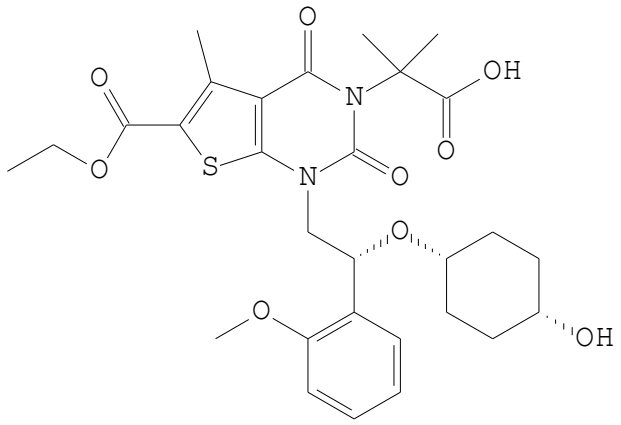
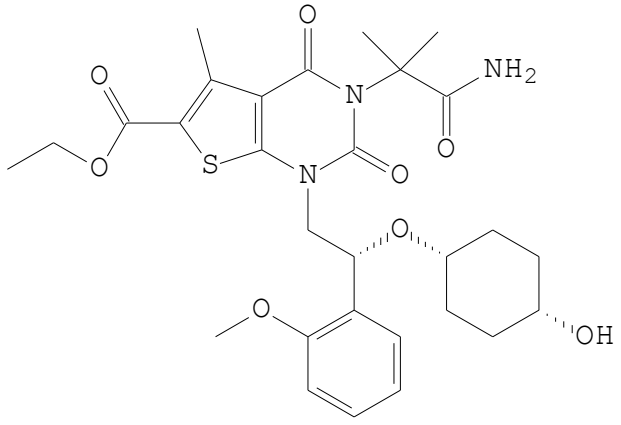
I-207		
I-208		
I-209		

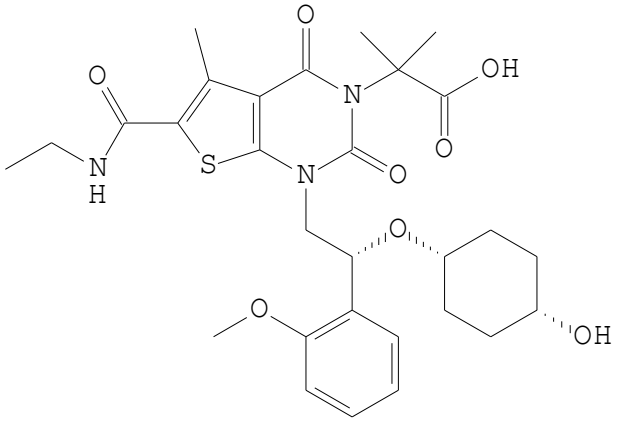
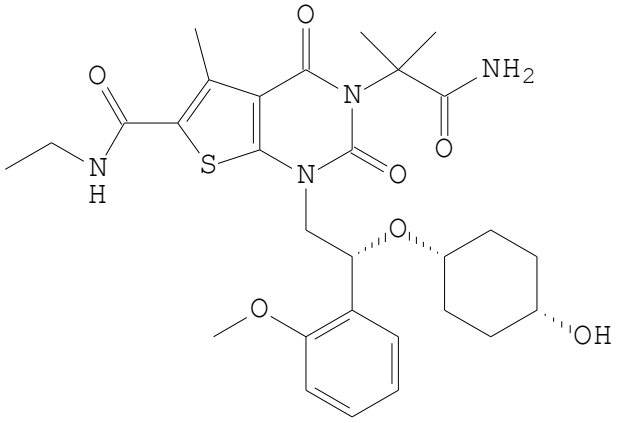
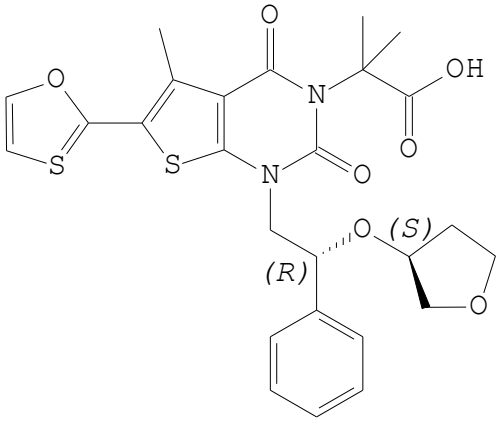
I-210		
I-211		
I-212		

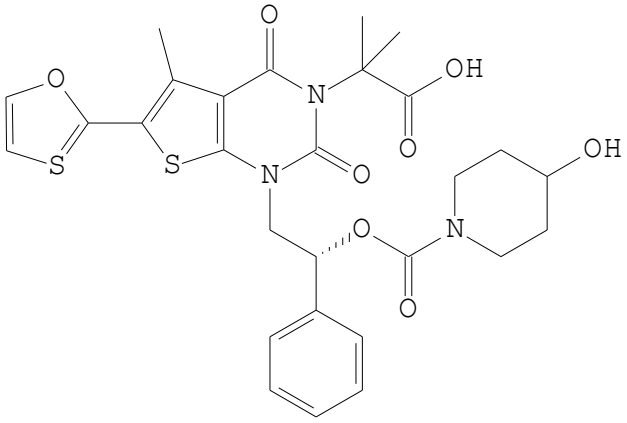
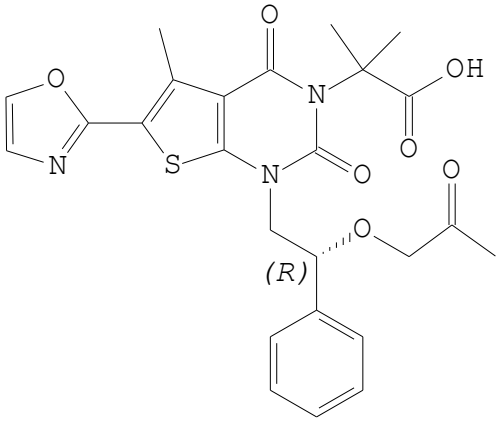
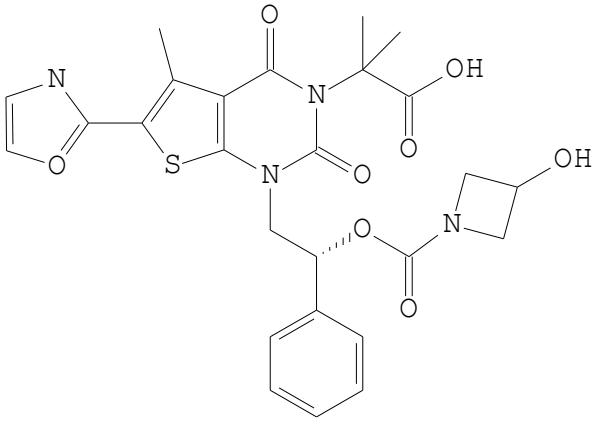
I-213		
I-214		
I-215		

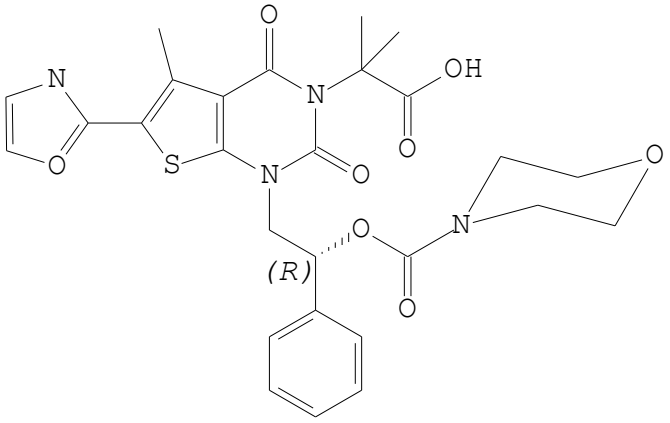
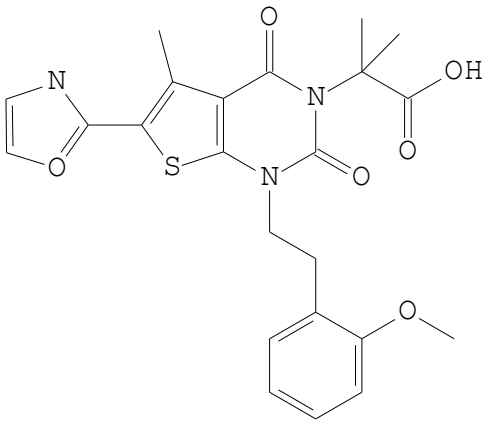
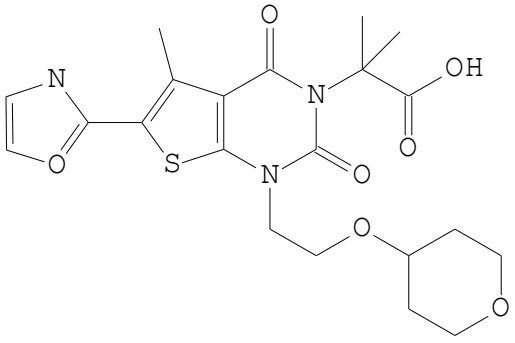
I-216		
I-217		
I-218		

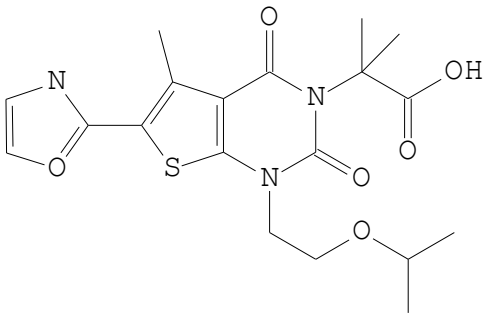
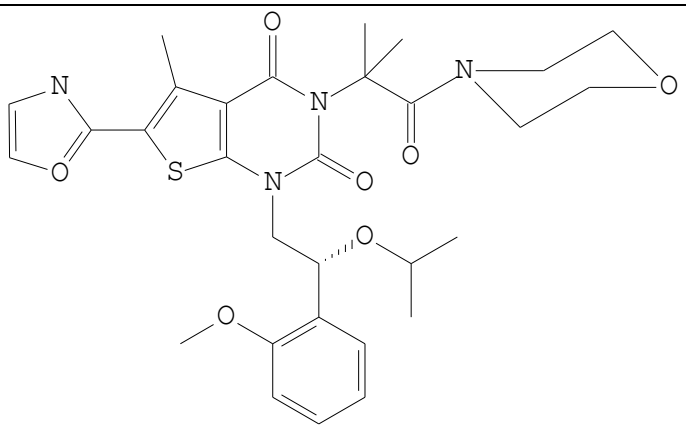
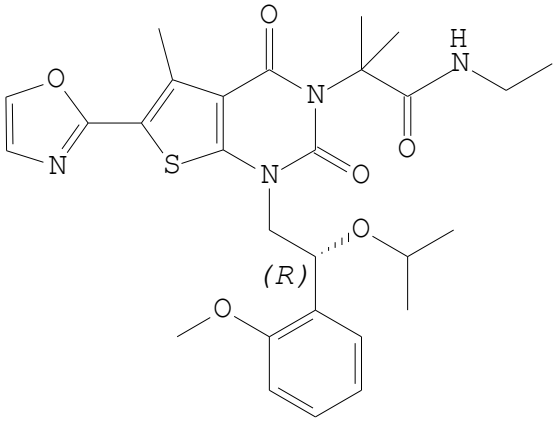
I-219		
I-220		
I-221		

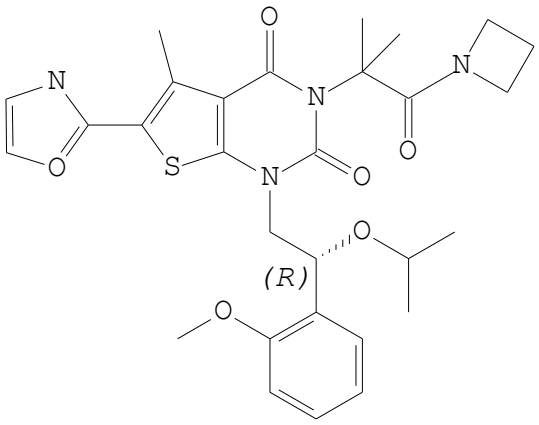
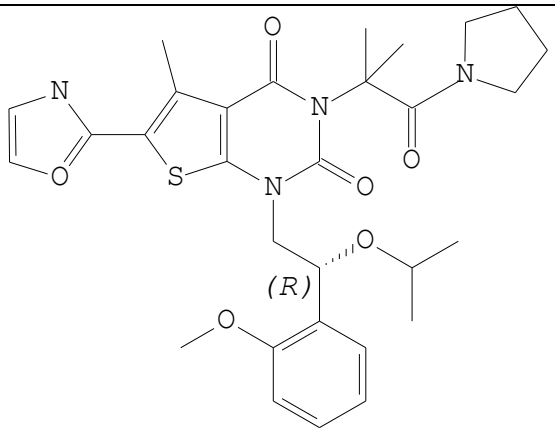
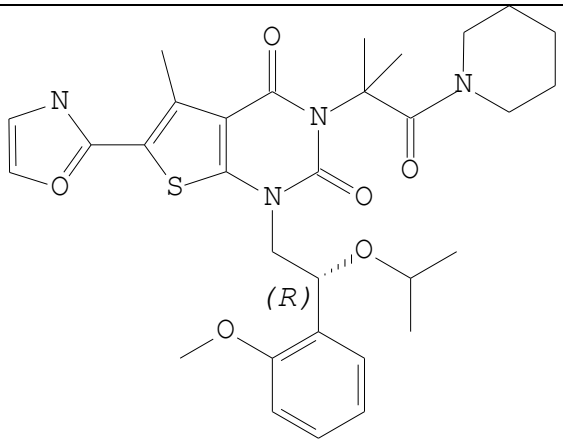
I-222		
I-223		
I-224		

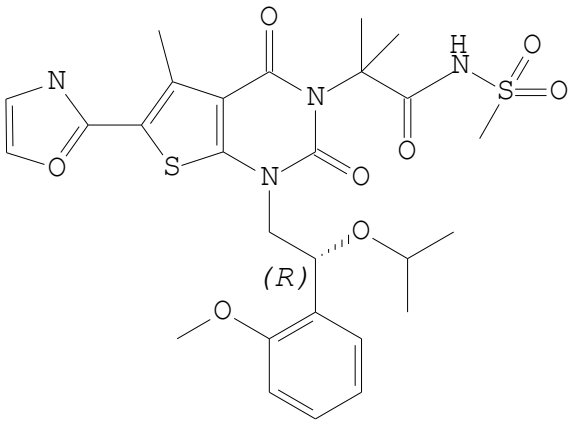
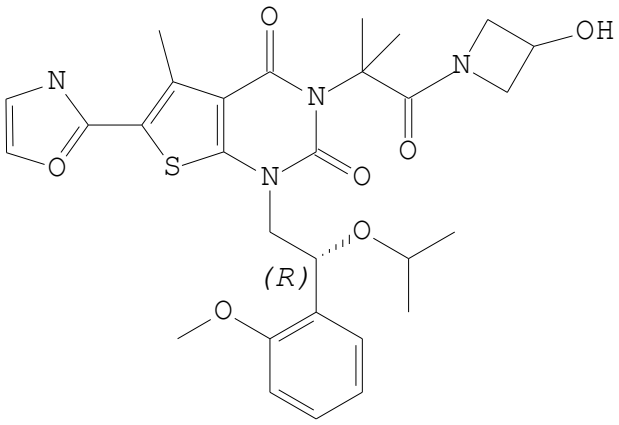
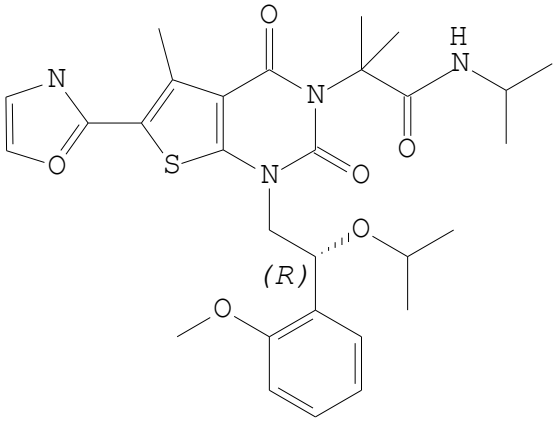
I-225		
I-226		
I-227		526 $(M+H)^+$,

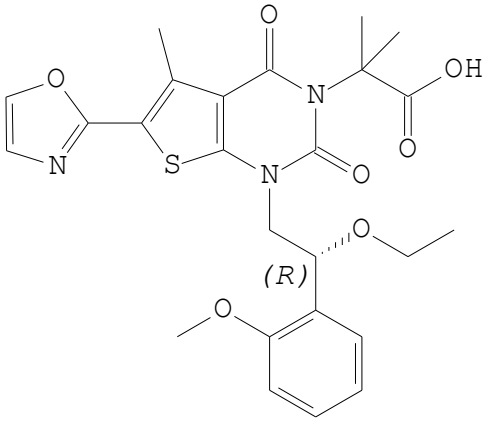
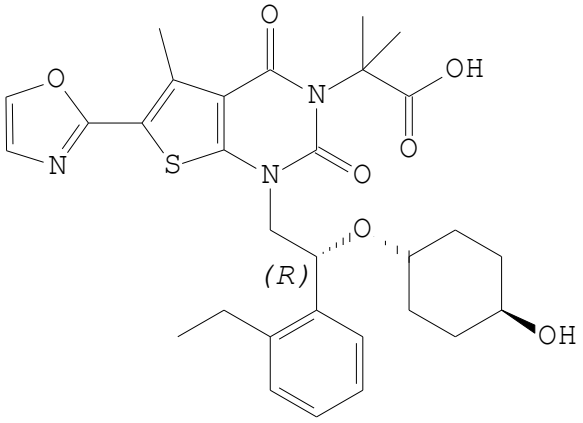
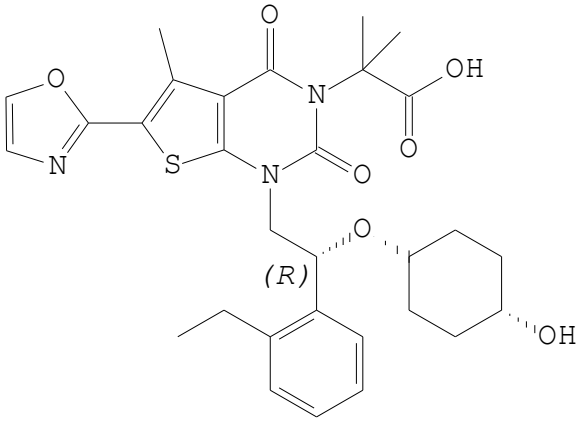
I-228		583 $(M+H)^+$,
I-229		512 $(M+H)^+$,
I-230		555 $(M+H)^+$,

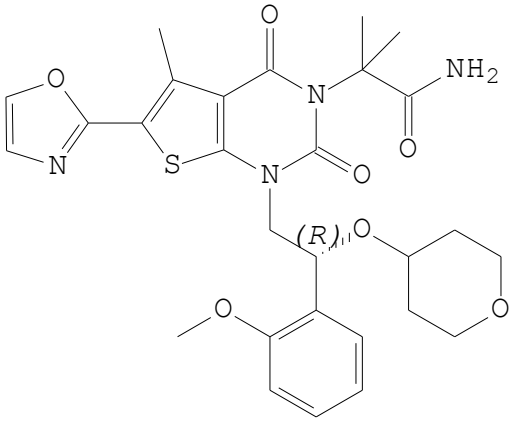
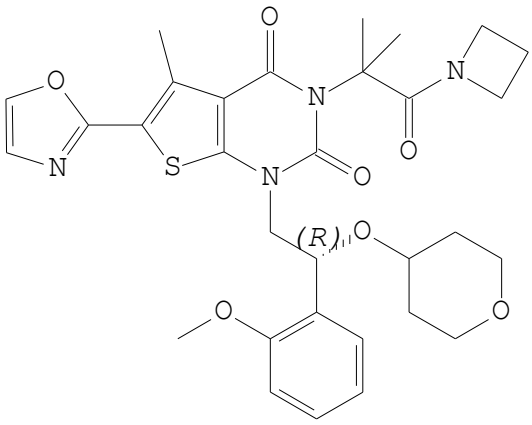
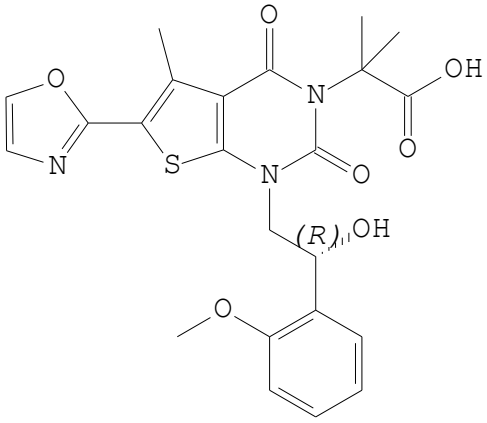
I-231		569 $(M+H)^+$,
I-232		470 $(M+H)^+$,
I-233		464 $(M+H)^+$,

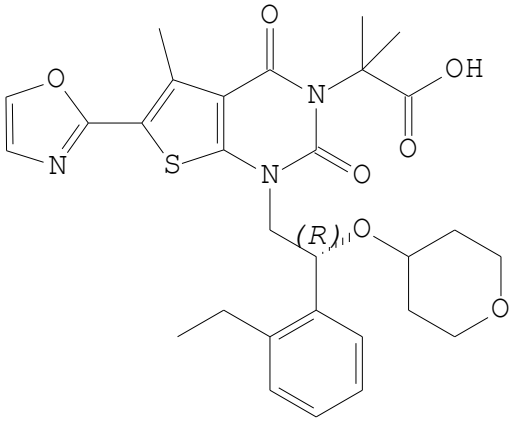
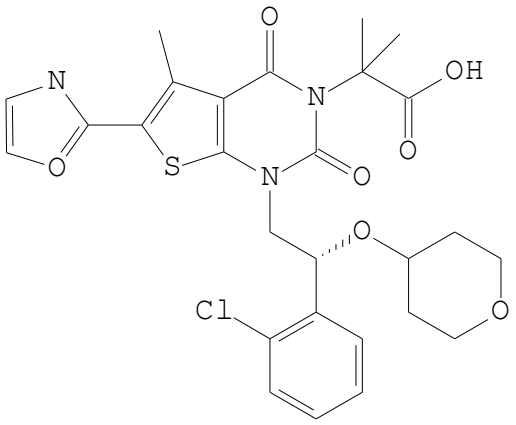
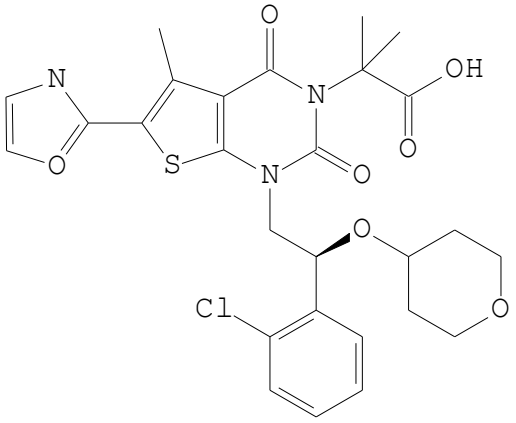
I-234		423 $(M+H)^+$,
I-235		619 $(M+H)^+$,
I-236		577 $(M+H)^+$,

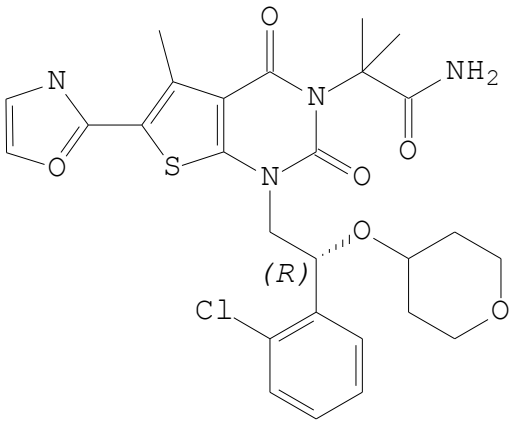
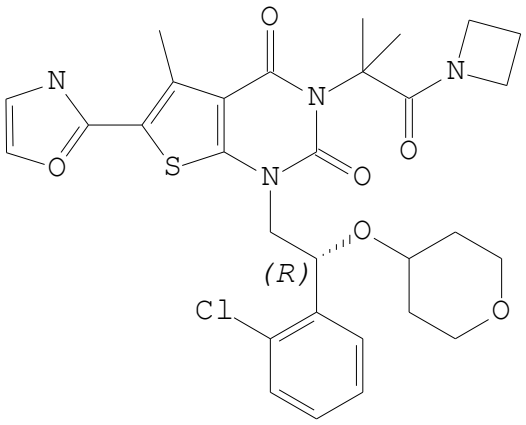
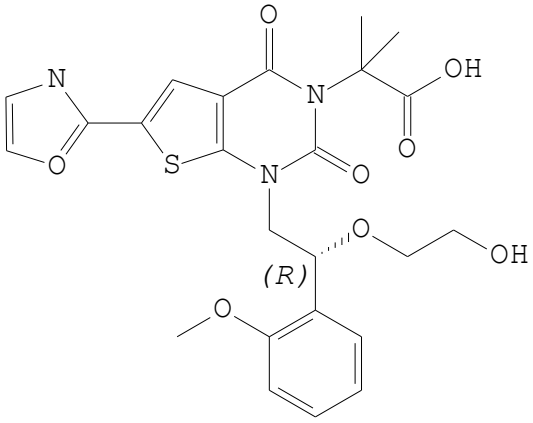
I-237		568 $(M+H)^+$,
I-238		603 $(M+Na)^+$,
I-239		617 $(M+Na)^+$

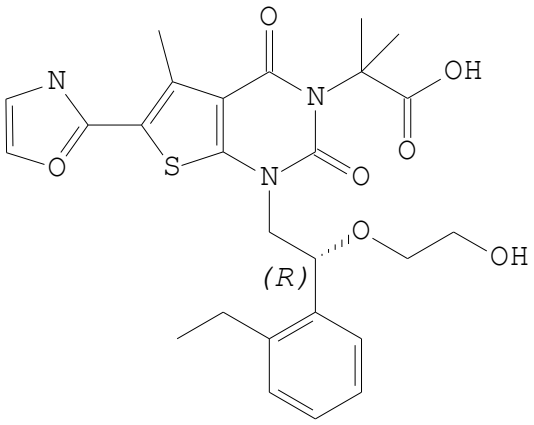
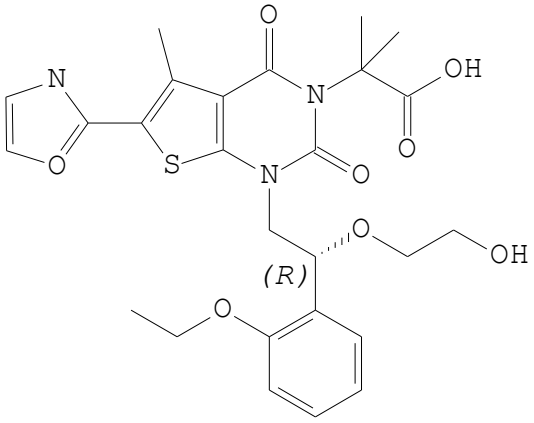
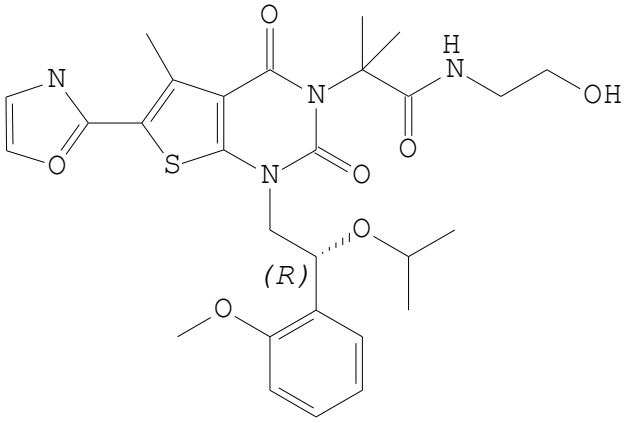
I-240		605 $(M+Na)^+$
I-241		605 $(M+Na)^+$
I-242		591 $(M+Na)^+$

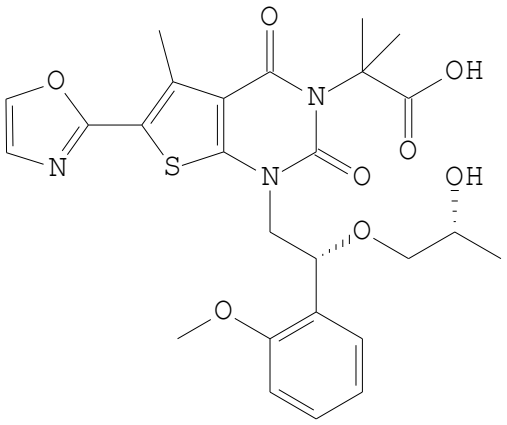
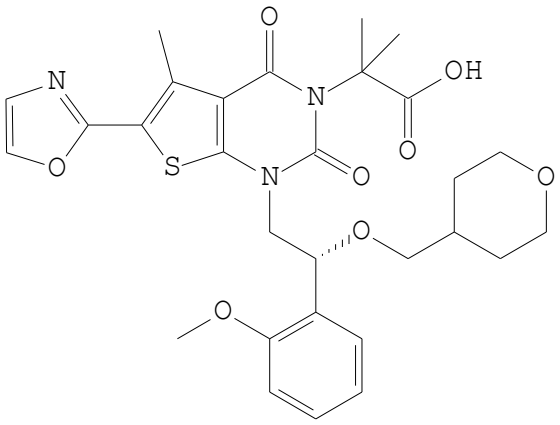
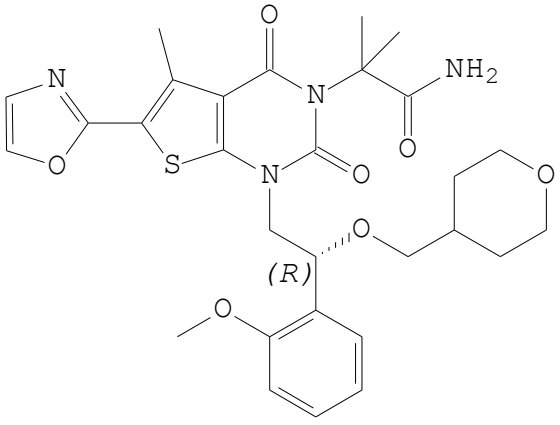
I-243		514 $(M+Na)^+$
I-244		582 $(M+Na)^+$
I-245		582 $(M+Na)^+$

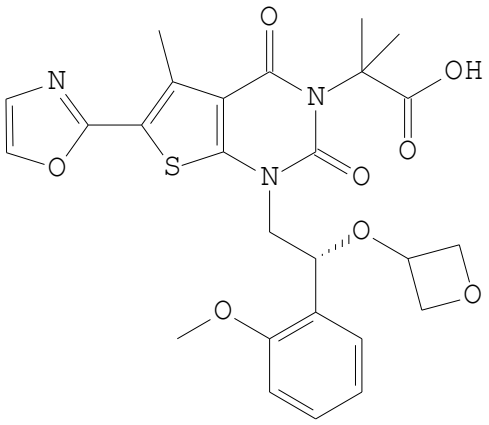
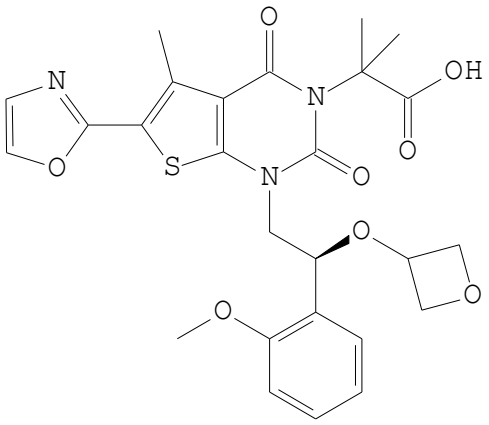
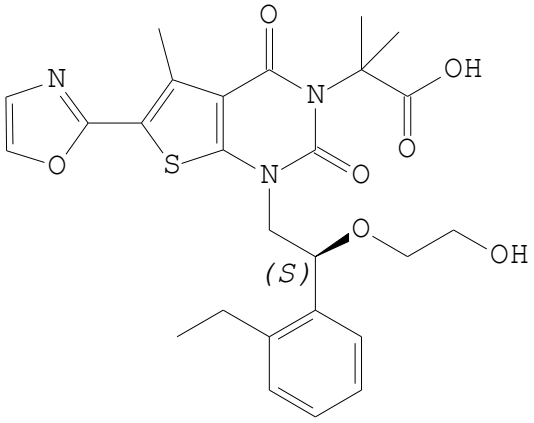
I-246		591 $(M+Na)^+$
I-247		609 $(M+H)^+$
I-248		586 $(M+H)^+$

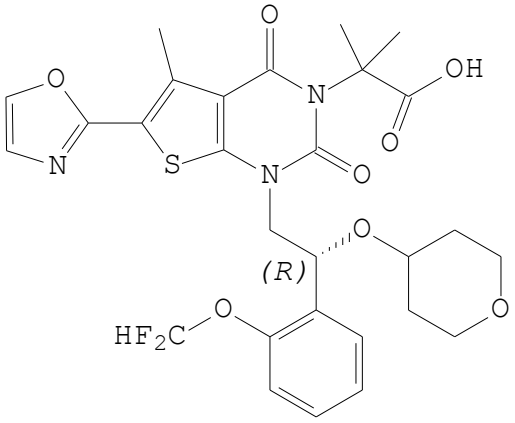
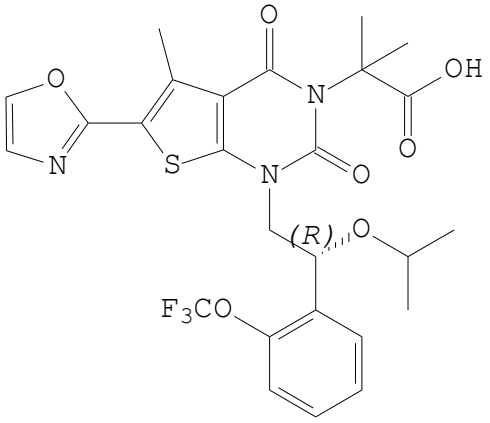
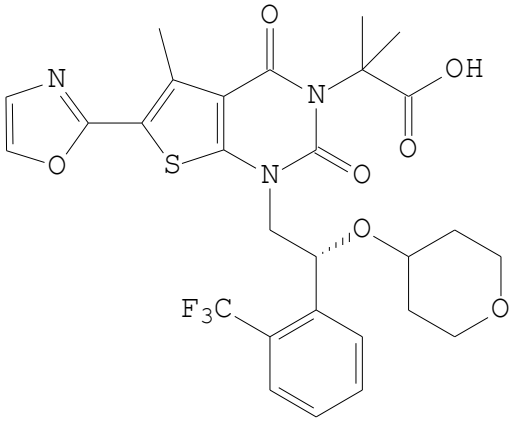
I-249		568 $(M+H)^+$
I-250		574 $(M+Na)^+$
I-251		574 $(M+H)^+$

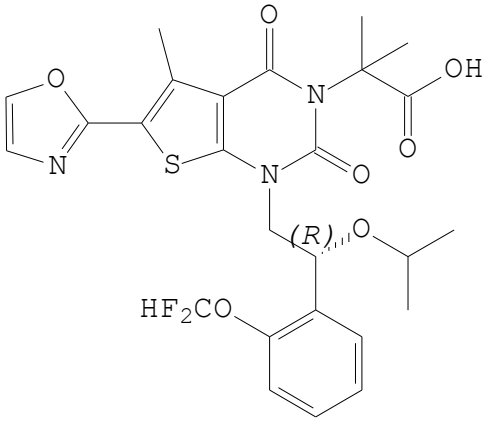
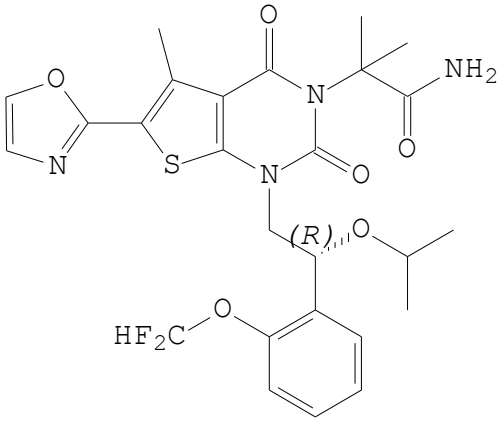
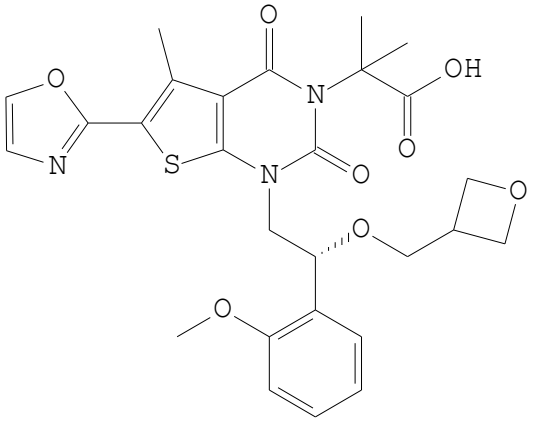
I-252		595 $(M+Na)^+$
I-253		613 $(M+H)^+$
I-254		530 $(M+H)^+$

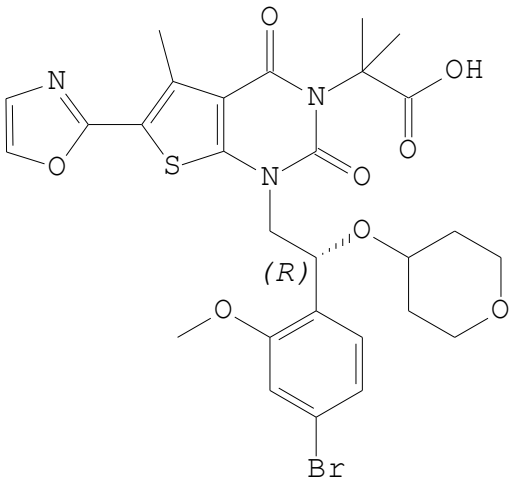
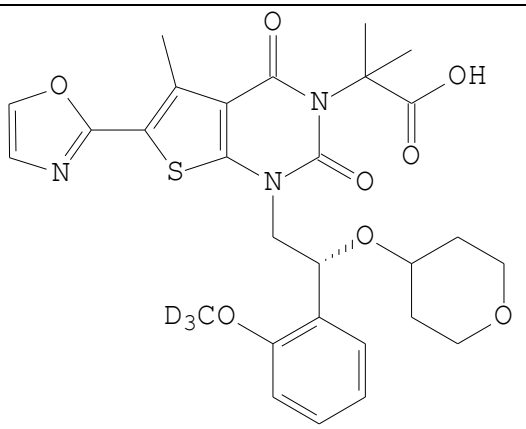
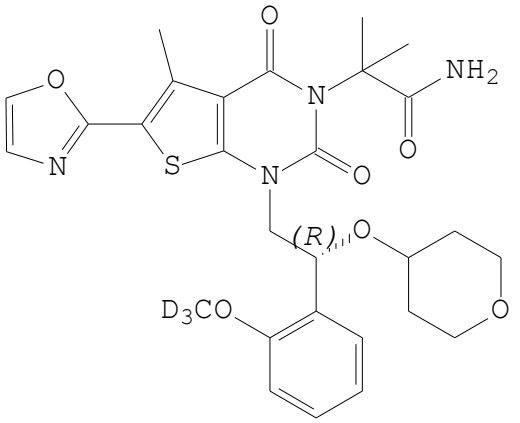
I-255		528 $(M+H)^+$
I-256		544 $(M+H)^+$
I-257		571 $(M+H)^+$

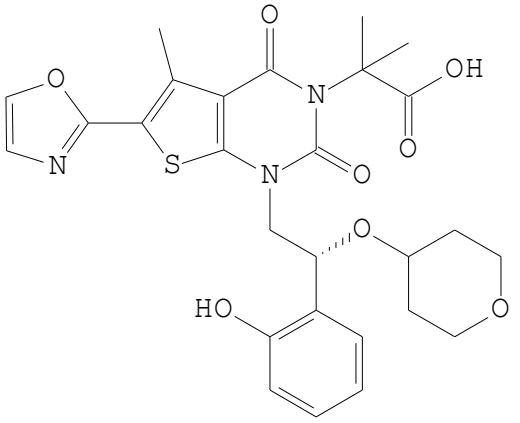
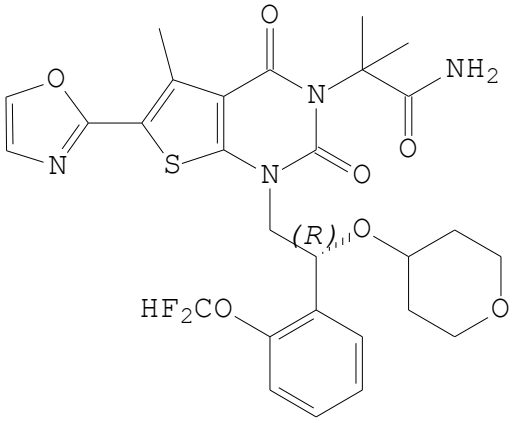
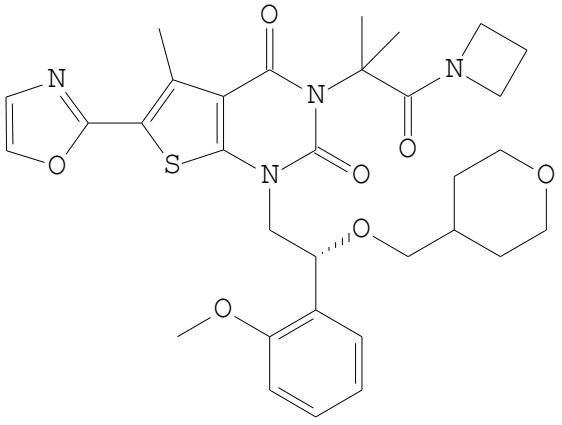
I-258		544 $(M+H)^+$
I-259		584 $(M+H)^+$
I-260		583 $(M+H)^+$

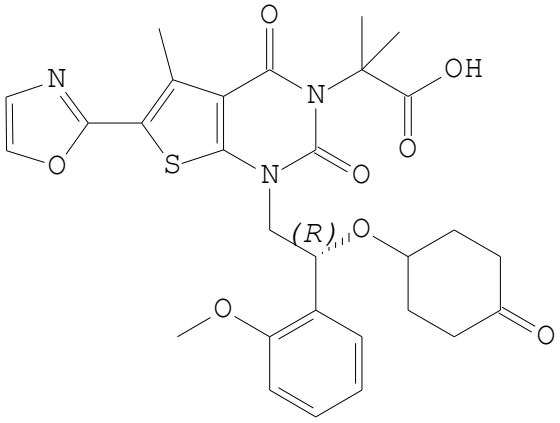
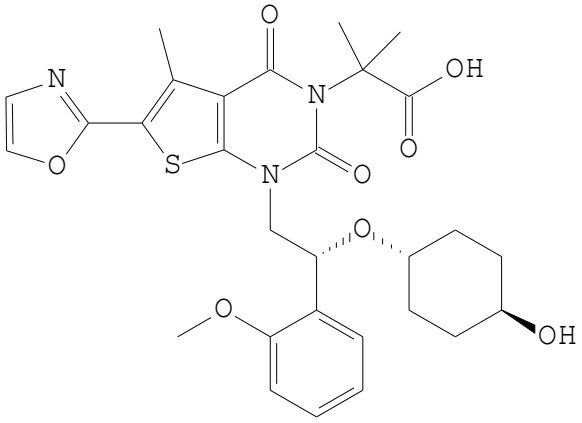
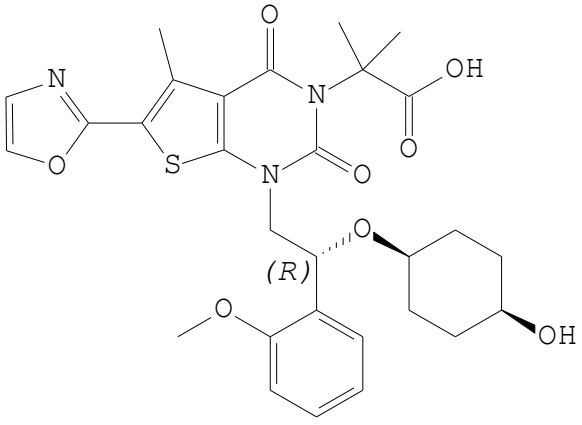
I-261		542 $(M+H)^+$
I-262		542 $(M+H)^+$
I-263		528 $(M+H)^+$

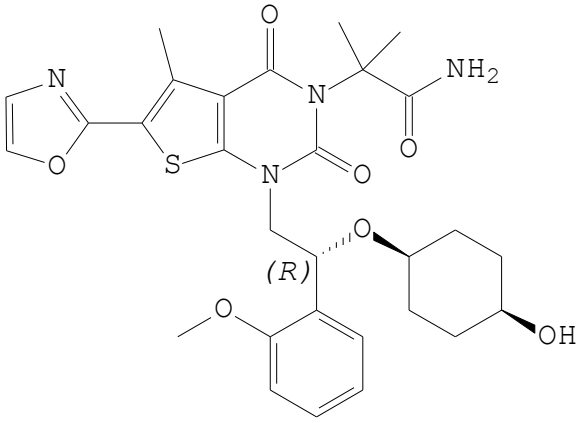
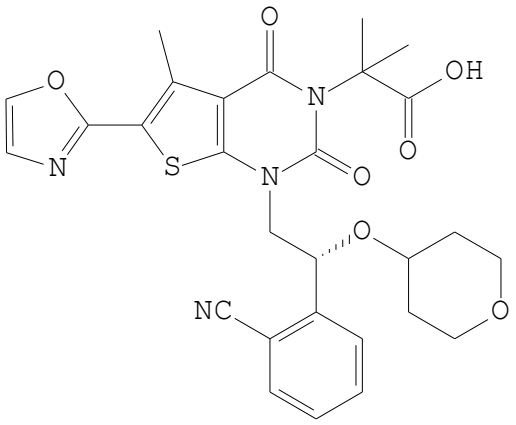
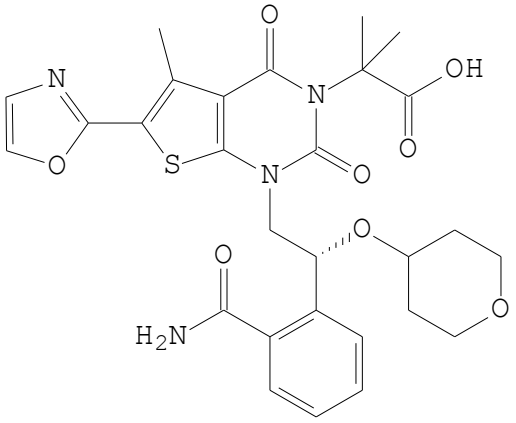
I-264		607 $(M+H)^+$
I-265		582 $(M+H)^+$
I-266		608 $(M+H)^+$

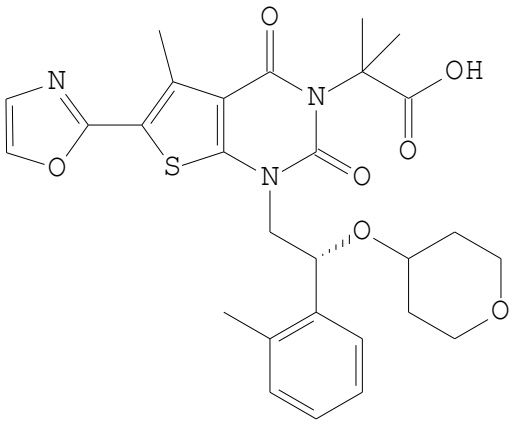
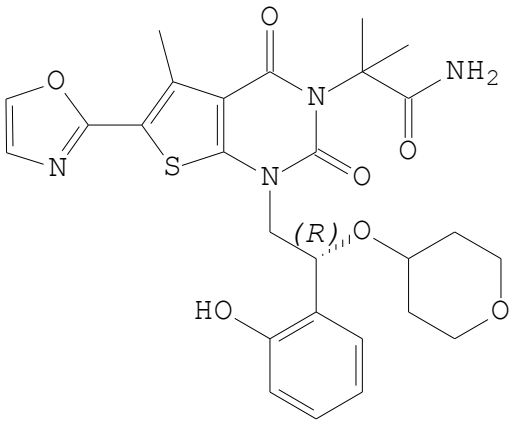
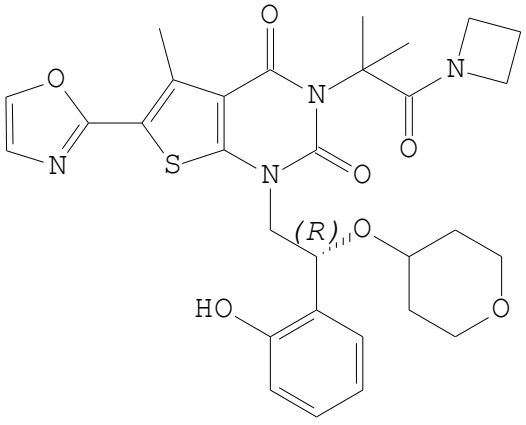
I-267		564 $(M+H)^+$
I-268		563 $(M+H)^+$
I-269		556 $(M+H)^+$

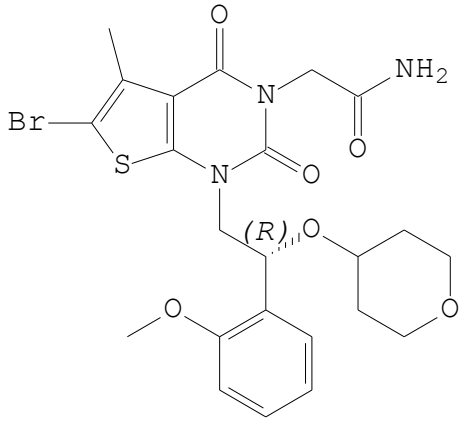
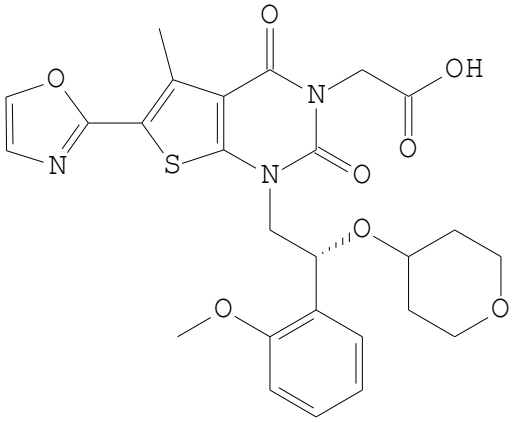
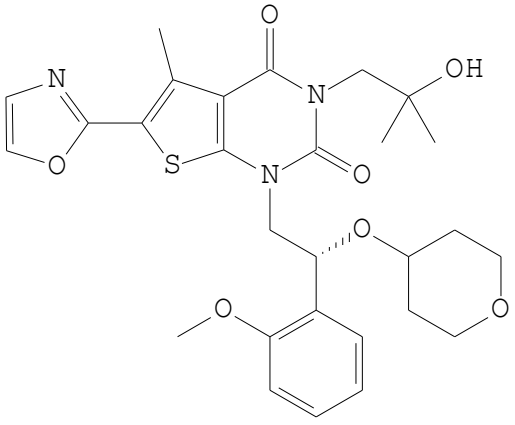
I-270		650 $(M+H)^+$
I-271		573 $(M+H)^+$
I-272		594 $(M+Na)^+$

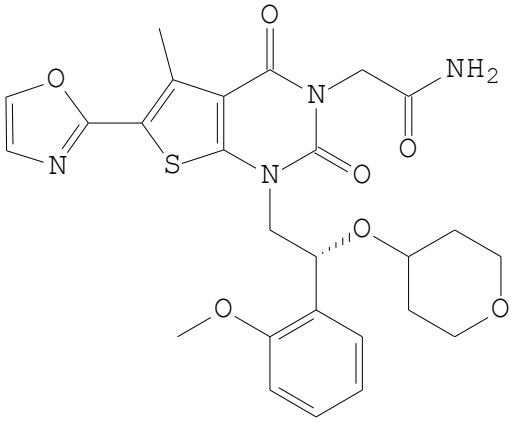
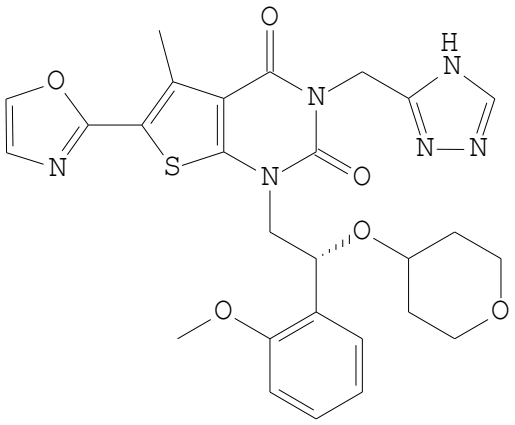
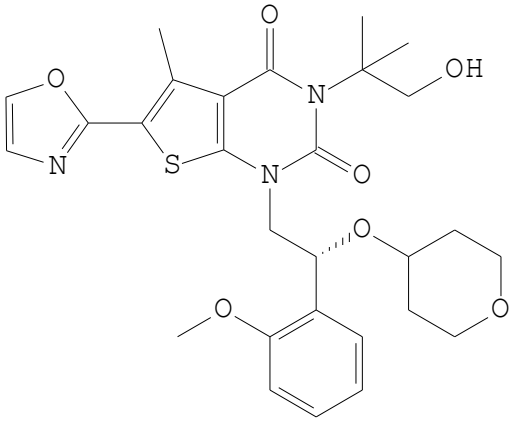
I-273		556 $(M+H)^+$
i-274		627 $(M+Na)^+$
I-275		623 $(M+H)^+$

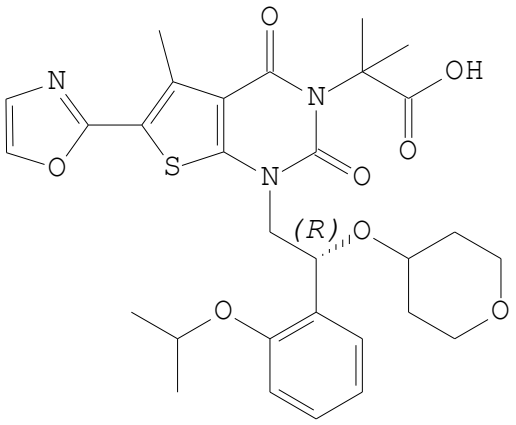
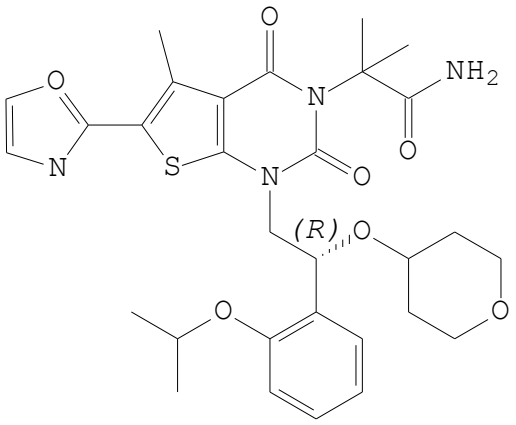
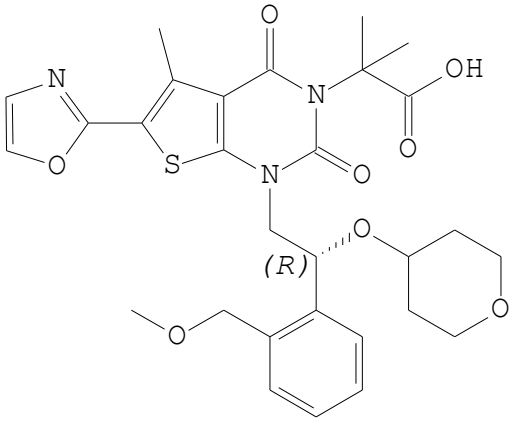
I-276		582 $(M+H)^+$
I-277		584 $(M+H)^+$
I-278		584 $(M+H)^+$

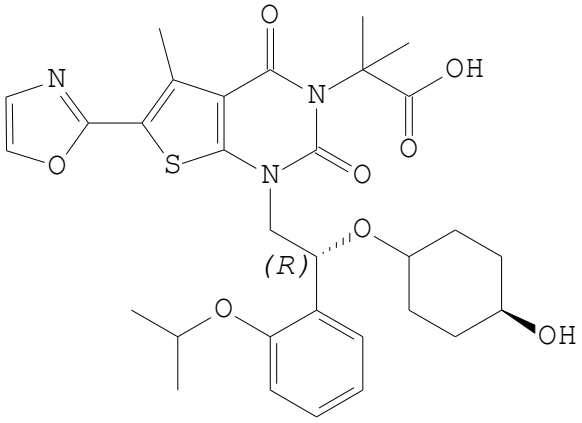
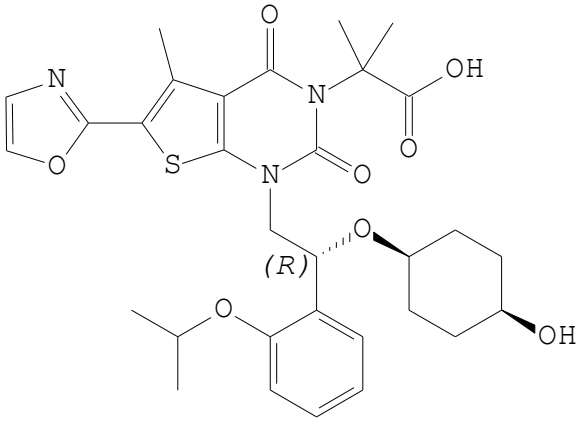
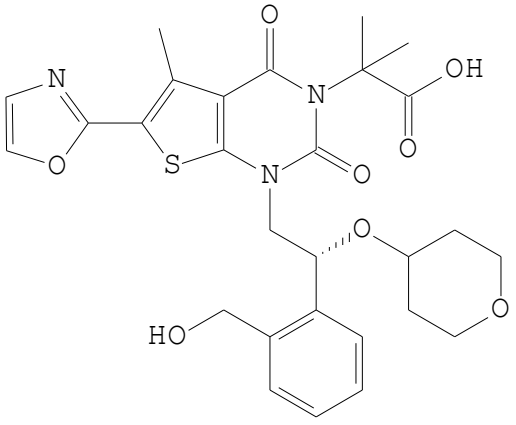
I-279		605 $(M+Na)^+$
I-280		565 $(M+H)^+$
I-281		583 $(M+H)^+$

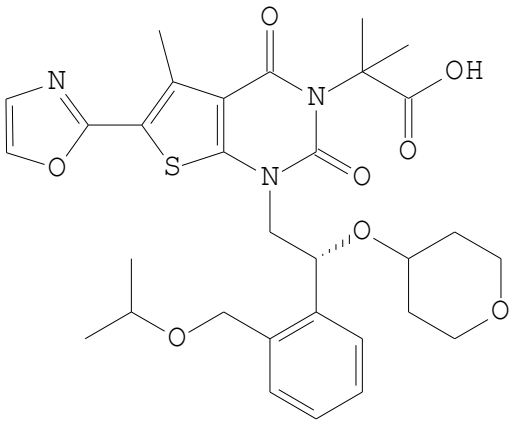
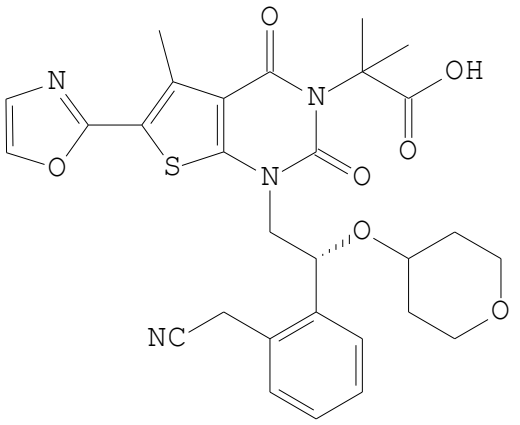
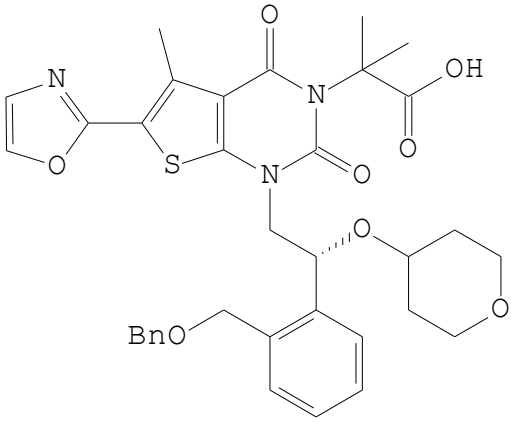
I-282		554 $(M+H)^+$
I-283		577 $(M+Na)^+$
I-284		595 $(M+H)^+$

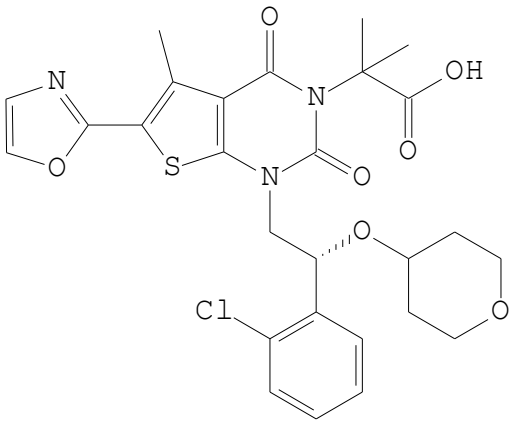
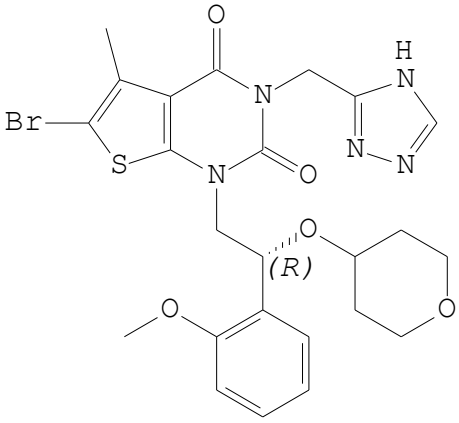
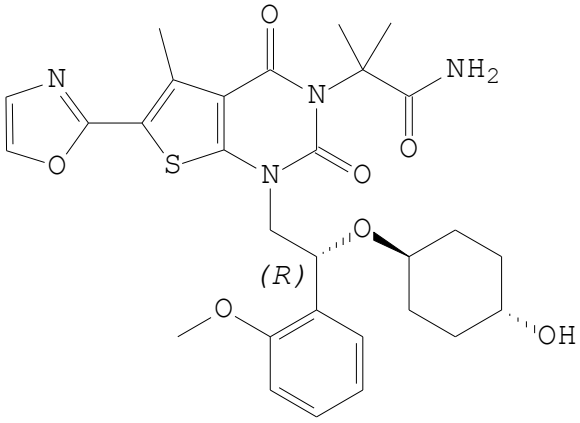
I-285		554, 552 $(M+H)^+$
I-286		542 $(M+H)^+$
I-287		556 $(M+H)^+$

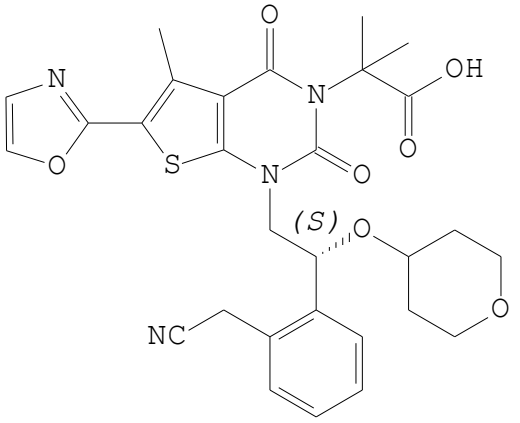
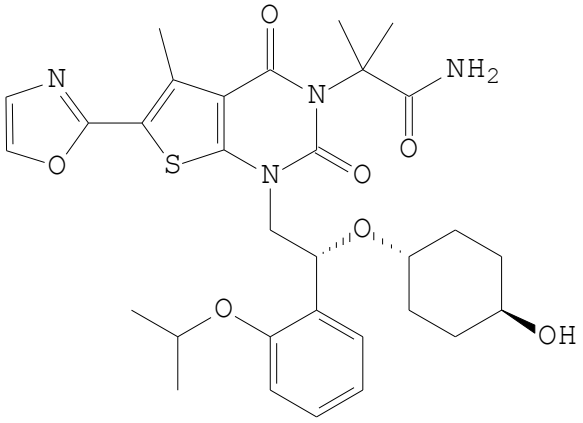
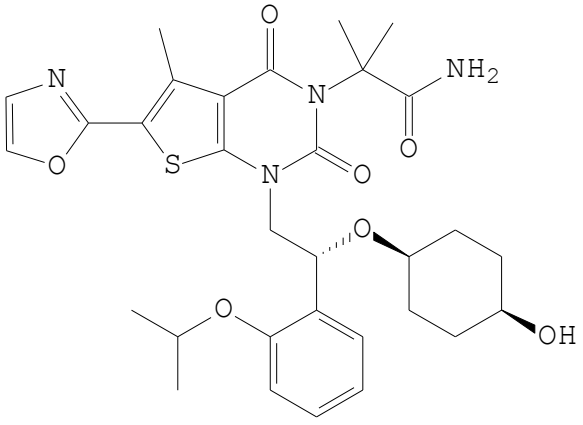
I-288		541 $(M+H)^+$
I-289		565 $(M+H)^+$
I-290		556 $(M+H)^+$

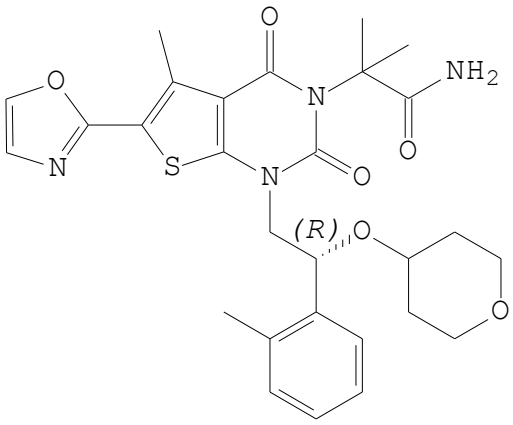
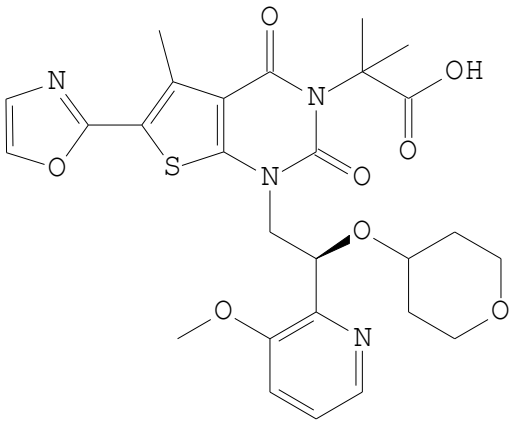
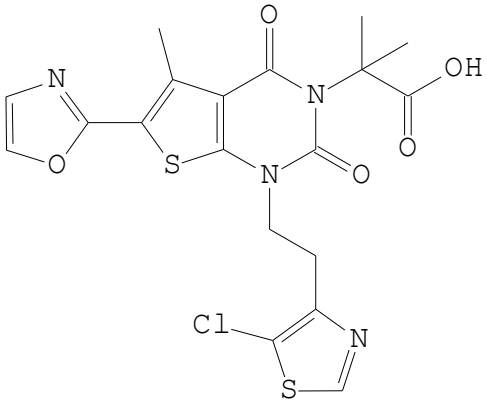
I-291		598 $(M+H)^+$
I-292		619 $(M+Na)^+$
I-293		606 $(M+Na)^+$

I-294		612 $(M+H)^+$
I-295		612 $(M+H)^+$
I-296		592 $(M+Na)^+$

I-297		634 $(M+Na)^+$
I-298		579 $(M+H)^+$
I-299		

I-300		574 $(M+H)^+$
I-301		576 $(M+H)^+$
I-302		605 $(M+Na)^+$

I-303		579 $(M+H)^+$
I-304		633 $(M+Na)^+$
I-305		633 $(M+Na)^+$

I-306		575 $(M+Na)^+$
I-307		593 $(M+Na)^+$
I-308		481 $(M+H)^+$

En ciertas modalidades, la presente invención proporciona cualquier compuesto que se selecciona de los mostrados en la tabla 1 anterior o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo.

4. USOS, FORMULACIÓN Y ADMINISTRACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLES

De acuerdo con otra modalidad, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de esta invención o las formas farmacéuticamente aceptables de una sal, éster o una sal de éster del mismo y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. La cantidad de compuestos en composiciones de esta invención es tal que es eficaz para inhibir de manera mensurable ACC en una muestra biológica o en un paciente. En ciertas modalidades, la cantidad de compuesto en composiciones de esta invención es tal que es eficaz para inhibir de manera mensurable ACC, en una muestra biológica o en un paciente. En ciertas modalidades, una composición de esta invención se formula para administración al paciente en necesidad de esta composición. En algunas modalidades, una composición de esta invención se formula para administración oral a un paciente.

El término "paciente", como se utiliza en la presente significa un animal, preferiblemente un mamífero y de manera más preferible un humano.

El término "portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador, adyuvante o vehículo no tóxico que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el cual está formulado.

Los portadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden utilizar en composiciones de esta invención incluyen pero no se limitan a intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas de suero tales como albúmina sérica humana, sustancias amortiguadoras tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezcla de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos tales como sulfato de protamina, fosfato ácido disódico, fosfato ácido de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

Un "derivado farmacéuticamente aceptable" significa cualquier forma no tóxica de sal, éster, sal de un éster u otro derivado de un compuesto de esta invención que, ante la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de esta invención o un metabolito activo inhibidor o un residuo del mismo. Como se utiliza en la presente, el término "metabolito activo inhibidor o residuo del mismo" significa que un metabolito o residuo del mismo también es un inhibidor de ACC.

Las composiciones de la presente invención se pueden

administrar por vía oral, parenteral o por inhalación, aspersión, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o por medio de un depósito implantado. El término "parenteral", como se utiliza en la presente, incluye las vías subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intrasternal, intratecal, intrahepática, intralesional e inyección intracraneal o técnicas de infusión. Preferiblemente, las composiciones son administradas por vía oral, intraperitoneal o intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones de esta invención pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones se pueden formular de acuerdo con técnicas conocidas en el ámbito utilizando agentes adecuados de dispersión o humedecimiento y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable, no tóxico, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden utilizar están en el agua, solución de Ringer o solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se utilizan convencionalmente como un medio disolvente o de suspensión.

Para este propósito, cualquier aceite fijo blando puede ser utilizado que incluye mono- o di-glicéridos sintéticos. Los ácidos grasos tales como ácido oleico y sus

derivados de glicéridos son útiles en la preparación de inyectables así como los aceites naturales farmacéuticamente aceptables tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones de aceite también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que son utilizados habitualmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables que incluyen emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos utilizados comúnmente tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsificantes o mejoradores de biodisponibilidad los cuales se utilizan comúnmente en la elaboración de formas de dosificación sólidas, líquidas u otras farmacéuticamente aceptables también se pueden utilizar para los propósitos de la formulación.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden ser administradas oralmente en una forma de dosificación oralmente aceptable que incluye, pero que no se limita a cápsulas, tabletas, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de tabletas para uso oral, los portadores utilizados habitualmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Los agentes lubricantes tales como estearato de magnesio también se agregan típicamente. Para administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y

almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsificantes y de suspensión. Si se desea, también se pueden agregar ciertos agentes edulcorantes, saborizantes o colorantes.

De manera alternativa, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se pueden administrar en la forma de supositorios para administración rectal. Estos se pueden preparar al mezclar el agente con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Estos materiales incluyen manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención también se pueden administrar por vía tópica, especialmente cuando el objetivo de tratamiento incluye áreas u órganos accesibles fácilmente por aplicación tópica que incluyen enfermedades de los ojos, la piel o el tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

La aplicación total para el tracto intestinal inferior se puede llevar a cabo en una formulación de supositorio rectal (véase antes) o en una formulación de enema adecuada. También se pueden utilizar parches tópicamente

transdérmicos.

Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas se pueden formular en un ungüento adecuado que contenga el componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores. Los portadores para administración tópica de compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a aceite mineral, petrolato líquido, petrolato blanco, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsificante y agua. De manera alternativa, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas se pueden formular en una loción o crema adecuada que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Los portadores adecuados incluyen, pero no se limitan a aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polysorbate 60, cera de ésteres de cetilo, alcohol cetearílico, 2-octildodecano, alcohol bencílico y agua.

Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas se pueden formular como suspensiones micronizadas en solución salina estéril ajustada de pH, isotónica o, preferiblemente, como soluciones en solución salina estéril ajustada de pH isotónica, ya sea con o sin un conservador tal como cloruro de benzalconio. De manera alternativa, para usos oftálmicos, las composiciones

farmacéuticamente aceptables se pueden formular en un ungüento tal como petrolato.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención también se pueden administrar por aerosol nasal o inhalación. Tales composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en el ámbito de la formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, utilizando alcohol bencílico u otros conservadores adecuados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarburos y/u otros agentes convencionales solubilizantes o dispersantes.

De manera más preferible, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se formulan para administración oral. Estas formulaciones se pueden administrar con o sin alimentos. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran sin alimentos. En otras modalidades, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la invención se administran con alimentos.

La cantidad de compuestos de la presente invención que se pueden combinar con los materiales portadores para producir una composición en una forma de dosificación única variarán dependiendo del hospedador tratado, el modo de administración particular. De manera preferible, las composiciones que se proporcionan se deben formular de manera

que se pueda administrar una dosificación de entre 0.01 a 100 mg/kg de peso corporal/día del inhibidor a un paciente que recibe las composiciones.

También debe entenderse que una dosificación específica y un régimen de tratamiento para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico utilizado, la edad, el peso corporal, la salud general, sexo, dieta, hora de administración, velocidad de excreción, combinación con otros fármacos y el juicio del médico que suministra el tratamiento así como la gravedad de la enfermedad particular que es tratada. La cantidad de un compuesto de la presente invención en la composición también dependerá del compuesto particular en la composición.

USO DE COMPUESTOS Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLES

La acetil-CoA carboxilasa (ACC) cataliza la carboxilación dependiente de ATP de acetil-CoA para formar malonil-CoA. Esta reacción, la cual se lleva a cabo en dos semi-reacciones, una reacción de biotina carboxilasa (BC) y una reacción de carboxiltransferasa (CT) es la primera etapa obligada en la biosíntesis de ácido graso (FA) y es la reacción limitante de velocidad para la vía. Además de su papel como un sustrato en la biosíntesis de FA, el malonil-CoA, el producto de una reacción catalizada por ACC también juega un papel regulador importante para controlar la

captación de FA mitocondrial a través de inhibición alostérica de carnitina palmitoil transferasa I (CPT-I), la enzima que cataliza la primera etapa obligada en la oxidación mitocondrial de FA. Por lo tanto, el malonil-CoA es una señal metabólica clave para el control de la producción y utilización de FA en respuesta a cambios en la dieta y requerimientos nutricionales alterados en animales, por ejemplo durante el ejercicio y por lo tanto juega un papel clave en el control del cambio entre la utilización de carbohidratos y grasas en hígado y músculo esquelético [Hardwood, 2005].

En mamíferos, ACC existe como dos isozimas específicas de tejido, ACC1, la cual está presente en tejidos lipogénicos (hígado, tejido adiposo) y ACC2, la cual está presente en tejidos oxidativos (hígado, corazón, músculo esquelético). ACC1 y ACC2 son codificados por genes separados, muestran distribuciones celulares distintas y comparten 75% de la identidad de secuencia de aminoácidos total, excepto por una extensión en la parte N-terminal de ACC2 que dirige a ACC2 a la membrana mitocondrial. ACC1, la cual carece de esta secuencia de direccionamiento, se localiza hacia el citoplasma. En el corazón y músculo esquelético, los cuales tienen una capacidad limitada para sintetizar ácidos grasos, el malonil-CoA formado por ACC2 funciona para regular la oxidación de FA. En el hígado, el malonil-CoA formado en el

citoplasma a través de las acciones de ACC1 se utiliza para la síntesis de FA y alargamiento, lo que lleva a la formación de triglicéridos y producción de VLDL, mientras que el malonil-CoA formado en la superficie mitocondrial por ACC2 actúa para regular la oxidación de FA [Tong and Hardwood, *J. Cellular Biochem*. 99: 1476, 2006]. Esta distribución en compartimientos de malonil-CoA resulta de una combinación de proximidad de síntesis [Abu-Elheiga *et al.*, PNAS (USA) 102: 12011, 2005] y la acción rápida de malonil-CoA descarboxilasa [Cheng *et al.*, *J. Med, Chem.* 49:1517, 2006].

La inhibición simultánea de las actividades enzimáticas de ACC1 y ACC2 proporciona la capacidad para inhibir la producción FA *de novo* en tejidos lipogénicos (por ejemplo, hígado y tejido adiposo) mientras que al mismo tiempo estimula la oxidación de FA en tejidos oxidativos (por ejemplo hígado y músculo esquelético) y por lo tanto proporciona una modalidad atractiva para alterar de manera favorable, de una manera concertada, una multitud de factores de riesgo cardiovasculares asociados con obesidad, diabetes, resistencia a insulina y síndrome metabólico.

Varias líneas de evidencia fundamentan fuertemente el concepto de la inhibición directa de la actividad de ACC como un objetivo terapéutico importante para tratar obesidad, diabetes, resistencia a insulina y el síndrome metabólico.

Abu-Elheiga *et al. [Proc. Natl. Acad. Sci.* USA

100:10207-10212, 2003] demostraron que ratones en donde se bloquea la expresión de ACC2 presentan una reducción en malonil-CoA en músculo esquelético y cardíaco, oxidación de FA en músculo aumentada, grasa hepática reducida, grasa corporal total reducida, desacoplamiento de músculo esquelético elevado de proteína-3 (UCP3) lo cual es indicativo de gasto de energía aumentado, peso corporal reducido, plasma reducido libre de FAs, glucosa en plasma reducida y glucógeno en tejido reducido y están protegidos de diabetes y obesidad inducida por dieta.

Savage *et al. [J. Clin. Invest.* 116:817, 2006], utilizando oligonucleótidos antisentido para ACC1 y ACC2 demostraron estimulación de oxidación de FA en hepatocitos de rata aislados y en ratas alimentadas con dietas alta en grasa y disminución de triglicéridos hepáticos, mejora en la sensibilidad de insulina, reducciones en la producción de glucosa hepática e incrementos en ARNm para UCP1 en ratas alimentadas con una dieta alta en grasa. Estos efectos fueron mayores cuando la expresión de ACC1 y ACC2 se suprime en comparación a cuando se suprime únicamente la expresión de ACC1 o ACC2.

Hardwood *et al. [J. Biol. Chem.* 278:37099, 2003] demostraron que el inhibidor de ACC no selectivo a isozima, CP-640186, el cual inhibe por igual a ACC1 y ACC2 (CI_{50} = ~60 nM) aislado de rata, ratón, mono y humano sin inhibir ya sea la piruvato carboxilasa o la propionil-CoA carboxilasa,

redujo la síntesis de FA, síntesis de triglicéridos y secreción en células Hep-G2 sin afectar la síntesis de colesterol y la secreción reducida de apoB sin afectar la secreción de apoA1. El compuesto CP-640186 también estimula la oxidación de FA en células C2C12 y en cortes de músculo de rata y aumenta la actividad de CPT-1 en células Hep-G2. En animales experimentales, el compuesto CP-640186 reduce de manera aguda la concentración de malonil-CoA en tejidos tanto lipogénicos como oxidativos tanto en estado alimentado como en ayuno, reduce la síntesis de FA en hígado y tejido adiposo e incrementa la oxidación de FA corporal total. En ratas alimentadas con sacarosa, tratadas con CP-640186 durante tres semanas, el compuesto CP-640186 reduce de una manera dependiente tanto del tiempo como de la dosis los triglicéridos en hígado, músculo y tejido adiposo, reduce el peso corporal debido a la reducción selectiva de grasa sin reducir la masa corporal magra, reduce los niveles de lectina, reduce la hiperinsulinemia producida por una dieta alta en sacarosa sin cambiar los niveles de glucosa en plama y mejora la sensibilidad a insulina.

Saha *et al. [Diabetes* 55:A288, 2006] demostraron estimulación de sensibilidad a insulina en tejido de músculo de rata resistente a insulina por el compuesto CP-640186 en los siguientes 30 min a partir de la administración del compuesto y los estudios de Furler et al. [*Diabetes* 55:A333,

2006] utilizaron análisis de trazador doble para mostrar que un tratamiento agudo (46 min) de ratas con el compuesto CP-640186 estimula la depuración de FA sin disminuir la depuración de glucosa.

ACC es una enzima limitante de velocidad en la síntesis de ácido graso y su producto, malonil-CoA, sirve como un regulador importante de la oxidación de ácidos grasos. Por lo tanto, los inhibidores de ACC reducen la síntesis de lípido *de novo* y promueven la oxidación de la grasa existente. Este efecto doble sobre el metabolismo de lípidos incrementa la posibilidad de que los inhibidores de ACC sean sustancialmente más eficaces en reducir la grasa en exceso en comparación con otros mecanismos. Además, los inhibidores de ACC tienen impacto en la sensibilidad en insulina, triglicéridos en plasma y tejido y glucosa plasmática en ayuno como una consecuencia de una reducción en la masa grasa tanto del cuerpo completo como específica de tejido sin la necesidad de administración de diversas sustancias farmacéuticas.

Los inhibidores de ACC únicamente necesitan tener acceso al hígado y músculo en el compartimiento periférico. El evitar el SNC resuelve muchos de los efectos secundarios asociados con programas de obesidad de etapa tardía dirigidos a los receptores de SNC. Los inhibidores de ACC también se espera que tengan perfiles de seguridad superiores a los agentes de enfermedad metabólicos existentes. Por ejemplo, es

poco probable que un inhibidor de ACC precipite hipoglucemia que ponga en peligro la vida como con frecuencia se observa en miméticos de insulina, secretagogos de insulina e inhibidores de degradación de insulina. Además, puesto que los inhibidores de ACC reducen la masa grasa corporal completa, serán superiores a las glitazonas que incrementen la masa grasa corporal completa como parte de su mecanismo de acción.

Un agente que actúa periféricamente que provoca pérdida de peso significativa y que mejora otros criterios de valoración metabólicos se acopla bien dentro de los requerimientos de la FDA de los Estados Unidos para su aprobación como un nuevo agente contra la obesidad. No obstante, si la aprobación para la obesidad continúa siendo un reto en los siguientes 5 a 7 años, los inhibidores de ACC serán aprobados para hiperlipidemia combinada familiar y esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por sus siglas en inglés). Actualmente no hay inhibidores de ACC comercializados de manera que un inhibidor de isozima no selectivo de ACC representaría un tratamiento primero en su clase para tratar obesidad y síndrome metabólico.

La actividad de un compuesto utilizado en esta invención como un inhibidor de ACC o para tratamiento de obesidad o síndrome metabólico se puede analizar *in vitro* o *in vivo*. Una determinación *in vivo* de la eficacia de los compuestos de la invención se puede realizar utilizando un

modelo animal de obesidad o síndrome metabólico, por ejemplo un modelo en roedor o en primate. Se pueden realizar análisis basados en células utilizando, por ejemplo, una línea de célula aislada de un tejido que expresa ACC. Adicionalmente, los análisis bioquímicos o basados en mecanismos, por ejemplo análisis de transcripción utilizando una proteína purificada, transferencia Northern, RT-PCR, etc., se pueden llevar a cabo. Los análisis *in vitro* incluyen análisis que determinan morfología de células, expresión de proteínas y/o la citotoxicidad, actividad inhibidora de enzimas y/o las consecuencias funcionales subsecuentes de tratamiento de células con compuestos de la invención. Los análisis *in vitro* alternativos cuantifican la capacidad del inhibidor para unir la proteína o moléculas de ácido nucleico dentro de la célula. La unión de inhibidor se puede medir por radiomarcado del inhibidor antes de la unión, aislamiento del complejo de inhibidor/molécula objetivo y determinación de la cantidad de radiomarca unida. De manera alternativa, la unión de inhibidor se puede determinar al llevar a cabo un experimento de competencia en donde se incuban inhibidores nuevos con proteínas purificadas o ácidos nucleicos unidos a radioligandos conocidos. Las condiciones detalladas para los análisis de un compuesto utilizado en esta invención como un inhibidor de ACC se establecen en los ejemplos más adelante. Los análisis mencionados en lo anterior son ejemplares y no se

pretende que limiten el alcance de la invención. Los expertos en el ámbito pueden apreciar que se pueden realizar modificaciones a los análisis convencionales para desarrollar análisis equivalentes para obtener el mismo resultado.

Como se utiliza en la presente, los términos "tratamiento", "tratar" y "tratado" se refieren a revertir, aliviar, retrasar el inicio de o inhibir el progreso de una enfermedad de trastorno, o uno o más síntomas de los mismos, como se describe en la presente. En algunas modalidades, el tratamiento se puede administrar después de que se han desarrollado uno o más síntomas. En otras modalidades, el tratamiento se puede administrar en ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento se puede administrar a un individuo susceptible antes del inicio de los síntomas (por ejemplo tomando en consideración los antecedentes de los síntomas y/o tomando en consideración factores genéticos o de otra susceptibilidad). El tratamiento también puede continuar después de que los síntomas se hayan resuelto, por ejemplo, para evitar o retrasar su recurrencia.

Los compuestos y composiciones de acuerdo con el método de la presente invención se pueden administrar utilizando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de un trastorno metabólico o condición, cáncer, una infección bacteriana, una infección micótica, una infección parasitaria

(por ejemplo, paludismo), un trastorno autoinmune, un trastorno neurodegenerativo o neurológico, esquizofrenia, un trastorno relacionado con los huesos, enfermedad hepática o un trastorno cardíaco.

En algunas modalidades, los compuestos y composiciones de acuerdo con el método de la presente invención se pueden administrar utilizando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad asociada con ACC (Tong, *et al*. "Acetil-coenzima A carboxylase: crucial metabolic enzyme and attractive target for drug discovery" Cell and Molecular Life Sciences (2005) 62, 1784, 1803).

En algunas modalidades, los compuestos y composiciones de acuerdo con el método de la presente invención se pueden administrar utilizando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de un trastorno metabólico, enfermedad o condición. En algunas modalidades, el trastorno o metabólico es obesidad, síndrome metabólico, diabetes o trastornos relacionados con diabetes que incluyen diabetes tipo 1 (diabetes mellitus dependiente de insulina, IDDM) y diabetes tipo 2 (diabetes mellitus no dependiente de insulina, NIDDM), tolerancia deteriorada a la glucosa, resistencia a insulina, hiperglucemia, complicaciones diabéticas que incluyen pero que no se limitan a aterosclerosis, enfermedad cardiaca coronaria,

apoplejía, enfermedad vascular periférica, nefropatía, hipertensión, neuropatía y nefropatía; comorbilidades de obesidad que incluyen pero que no se limitan a síndrome metabólico, dislipidemia, hipertensión, resistencia a la insulina, diabetes (que incluye diabetes tipo 1 y tipo 2), enfermedad de arteria coronaria y fallo cardíaco. En algunas modalidades, el trastorno metabólico, la enfermedad o condición es enfermedad de hígado graso no alcohólico o resistencia a insulina hepática.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno metabólico, enfermedad o condición descrito en la presente que comprende administrar un compuesto de la invención junto con uno o más agentes farmacéuticos. Los agentes farmacéuticos adecuados que se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen agentes contra la obesidad (que incluye supresores del apetito), agentes antidiabéticos, agentes antihiperglucémicos, agentes que disminuyen lípidos y agentes antihipertensivos.

Los agentes que disminuyen lípidos adecuados que se pueden utilizar junto con los compuestos de la presente invención incluyen pero no se limitan a secuestrantes de ácido biliar, inhibidores de HMG-CoA reductasa, inhibidores de HMG-CoA sintasa, inhibidores de absorción de colesterol, inhibidores de acil coenzima A-colesterol acil transferasa

(ACAT), inhibidores de CETP, inhibidores de escualeno sintetasa, agonistas de PPAR-alfa, moduladores de receptor de FXR, moduladores de receptor de LXR, inhibidores de síntesis de lipoproteínas, inhibidores del sistema renina-angiotensina, agonistas parciales de PPAR-delta, inhibidores de reabsorción de ácido biliar, agonistas de PPAR-gamma, inhibidores de síntesis de triglicéridos, inhibidores del transporte de triglicéridos microsomal, moduladores de transcripción, inhibidores de escualeno o epoxidasa, inductores de receptor de lipoproteína de baja densidad, inhibidores de agregación plaquetaria, inhibidores de 5-LO o FLAP, niacina y cromo unido a niacina.

Los agentes antihipertensivos adecuados que pueden ser utilizados junto con los compuestos de la presente invención incluyen pero no se limitan a diuréticos, bloqueadores beta-adrenérgicos, bloqueadores de canal de calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), inhibidores de endopeptidasa neutral, antagonistas de endotelina, vasodilatadores, antagonistas de receptor de angiotensina II, bloqueadores adrenérgicos alfa/beta, bloqueadores alfa-1, agonistas alfa 2, inhibidores de aldosterona, inhibidores de receptor de mineralocorticoides, inhibidores de renina y agentes de unión de angiopoyetina 2.

Los agentes antidiabéticos adecuados que se pueden utilizar junto con los compuestos de la presente invención

incluyen pero no se limitan a otros inhibidores de acetil-CoA carboxilasa (ACC), inhibidores de DGAT-1, AZD7687, LCQ908, inhibidores de DGAT-2, inhibidores de monoacilglicerol O-aciltransferasa, inhibidores de PDE-10, activadores de AMPK, sulfonilureas (por ejemplo acetohexamida, clorpropamida, diabinese, glibenclamida, glipizida, gliburida, blimpirida, gliclazida, glipentida, gliquidona, glisolamida, tolazamida, tolbutamida), meglitinidas, inhibidores de alfa-amilasa (por ejemplo tendamistat, treastatina, AL-3688), inhibidores de alfa-glucósido hidrolasa (por ejemplo, acarbosa), inhibidores de alfa-glucosidasa (por ejemplo adiposina, camiglibosa, emiglitato, miglitol, voglibosa, pradimicina-1, sarbostatina), agonistas de PPAR-gamma (por ejemplo balaglitazona, ciglitazona, darglitazona, englitazona, isaglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, troglitazona), agonistas de PPAR-alfa/gamma (por ejemplo CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, MK-0767, SB-219994), biguanidas (por ejemplo metformina, buformina), moduladores de GLP-1 (exendina-3, exendina-4), liraglutida, albiglutida, exenatida (Byetta), taspoglutida, lixisenatida, dulaglutida, semaglutida, N,N-9924, TTP-054, inhibidores de PTP-1B (trodusquemina, extracto de hirtiosal), inhibidores de SIRT-1 (por ejemplo, resveratrol, GSK2245840, GSK184072), inhibidores de DPP-IV (por ejemplo sitagliptina, vildagliptina, alogliptina, dutogliptina, linagliptina, saxagliptina),

secretagogos de insulina, inhibidores de oxidación de ácido graso, antagonistas de A2, inhibidores de JNK, activadores de glucocinasa (por ejemplo TTP-399, TTP-355, TTP.547, AZD1656, ARRY403, MK-0599, TAK-329, AZD5658, GKM-001), insulina, miméticos de insulina, inhibidores de glucógeno fosforilasa (por ejemplo GSK1362885), agonitas del receptor de VPAC2, inhibidores de SGLT2 (dapagliflozina, canaglifozina, BI-10733, tofoglifozina, ASP-1941, THR1474, TS-071, ISIS388626, LX4211), moduladores de receptor de glucagón, moduladores de GPR119 (por ejemplo MBX-2982, GSK1292263, APD597, PSN821), derivados de FGF21, agonistas del receptor de TGR5 (GPBAR1), (por ejemplo INT777), agonistas de GPR40 (por ejemplo, TAK-875), agonistas de GPR120, activadores del receptor de ácido nicotínico (HM74A), inhibidores de SGLT1 (por ejemplo GSK1614235), inhibidores de la enzima carnitina palmitoil transferasa, inhibidores de fructosa 1,6-difosfatasa, inhibidores de aldosa reductasa, inhibidores de receptor de mineralocorticoide, inhibidores de TORC2, inhibidores de CCR2, inhibidores de CCR5, inhibidores de PKC (por ejemplo PKC-alfa, PKC-beta, PKC-gamma), inhibidores de ácido graso sintetasa, inhibidores de serina palmitoil transferasa, moduladores de GPR81, moduladores de GPR39, moduladores de GPR43, moduladores de GPR41, moduladores de GPR105, inhibidores de Kv1.3, inhibidores de proteína 4 de unión de retinol, moduladores de receptor de glucocorticoide, inhibidores de receptor de

somatostatina (por ejemplo SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR5), inhibidores de PDHK2, inhibidores de PDHK4, inhibidores de MAP4K4, moduladores de IL1-beta y moduladores de RXR-alfa.

Los agentes antiobesidad adecuados incluyen pero no se limitan a inhibidores de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa, inhibidores de estearoil-CoA desaturasa (SCD-1), agonistas de MCR-4, agonistas de CCK-A, inhibidores de recaptación de monoamina (por ejemplo sibutramina), agentes simpatomiméticos, agonistas del receptor beta-3-adrenérgico, agonistas del receptor de dopamina (por ejemplo, bromocriptina), hormona estimulante de melanocitos y análogos de la misma, agonistas de $5\text{-}HT_{2C}$ (por ejemplo lorcaserina/Belviq), agonistas de hormona concentradora de melamina, leptina, análogos de leptina, agonistas de leptina, antagonistas de galanina, inhibidores de lipasa (por ejemplo tetrahidrolipstatina/orlistat), agentes anoréxicos (por ejemplo, agonistas de bombesina), antagonistas de NPY (por ejemplo velneperit), PYY_{3-36} (y análogos de la misma), moduladores de BRS3, antagonistas mixtos de receptor de opioide, agentes tiromiméticos, deshidroepiandrosterona, agonistas o antagonistas de glucocorticoide, antagonistas de orexina, agonistas de GLP-1, factor neutrófico ciliar (por ejemplo axocina), inhibidores de proteína relacionada con agouti humana (AGRP), antagonistas H3 o agonistas inversos, agonistas de neuromedina U, inhibidores de MTP/ApoB (por

ejemplo, inhibidores de MTP selectivos de intestino tales como dirlotapida, JTT130, Usistapida, SLX4090), inhibidores de MetAp2 (por ejemplo, ZNG-433), agentes con actividad moduladora mixta en dos o más de receptores de glucagón, GIP y GLP1 (por ejemplo, MAR-701, ZP2929), inhibidores de recaptación de norepinefrina, antagonistas opiodes (por ejemplo naltrexona), antagonistas de receptor CB1 o agonistas de inversos, agonistas de o antagonistas de grelina, oxintomodulina y análogos de la misma, inhibidores de captación de monoamina (por ejemplo tesofensina) y agentes de combinación (por ejemplo buproprion más zonisamida (Empatic), pramlintida más metreleptina, buproprion más naltrexona (Contrave), fentermina más topiramato (Qsymia).

En algunas modalidades, los agentes antiobesidad utilizados en combinación con los compuestos de la invención se seleccionan de inhibidores de MTP selectivos de intestino (por ejemplo dirlotapida, mitratapida, implitapida, R56918), agonistas de CCK-A, agonistas de $5\text{-}HT_{2C}$ (por ejemplo lorcaserina/Belviq), agonistas de MCR4, inhibidores de lipasa (por ejemplo Cetilistat), PYY_{3-36} (que incluye análogos y análogos PEGilados de los mismos), antagonistas opioides (por ejemplo, naltrexona), oleoil estrona, obinepitida, pramlintida, tesofensina, leptina, bromocriptina, orlistat, AOD-9604 y sibutramina.

En algunas modalidades, los compuestos y

composiciones de acuerdo con el método de la presente invención se pueden administrar utilizando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad asociada con LKB1 o Kras. En algunas modalidades, la enfermedad asociada con LKB1 o Kras se selecciona de carcinoma hepatocelular canceres mutante de LKB1, canceres activados por pérdida de condición heterocigota (LOH) de LKB1, canceres mutantes de Kras, síndrome de Peutz-Jeghers (PJS, por sus siglas en inglés), enfermedad de Cowden (CD, por sus siglas en inglés) y esclerosis tubeousa (TS, por sus siglas en inglés) (makowski et al. “Role of LKB1 in Lung Cancer development” British Journal of Cancer (2008) 99, 683-688). En algunas modalidades, la enfermedad asociada a LKB1 o Kras es un tumor de pulmón positivo a Kras/deficiente en LKB1.

En algunas modalidades, los compuestos y composiciones de acuerdo con el método de la presente invención se pueden administrar utilizando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de un cáncer o para inhibir el crecimiento o para inducir apoptosis en células de cáncer (Wang et al. “Acetyl-CoA Carboxylase-alpha Inhibitor TOFA Induces Human Cancer Cell Apoptosis” Biochem Biophys res Commun. (2009) 385(3), 302-306; Chajes et al. "Acetyl-CoA Carboxilase alpha Is Essential to Breast Cancer Cell Survival" Cancer Res. (2006) 66, 5287-5294; Beckers et al. "Chemical

Inhibition of Acetyl-CoA Carboxilase Induces Growth Arrest and Cytotoxicity Selectivity in Cancer Cells" Cancer Res. (2007) 8180-8187; Brusselmans et al. "RNA interference-Mediated Silencing of the Acetyl-CoA-Carboxilase-alpha Gene Induces Growth Inhibition and Apoptosis of Prostate Cancer cells" Cancer res. (2005) 65, 6719-6725; Brunet et al. "BRCA1 and Acetyl-CoA Carboxilase: The Metabolic Syndrom of Breast Cancer" Molecular Carcinogenesis (2008) 47, 157-163; Cairns et al. "Regulation of Cancer Cell Metabolism" (2011) 11, 85-95; Chiaradonna et al. "From Cancer Metabolism to New Biomarkers and Drug Targets" Biotechnology Advances (2012) 30, 30-51).

En algunas modalidades, los compuestos y composiciones de acuerdo con el método de la presente invención se pueden administrar utilizando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de un melanoma. En algunas modalidades, el melanoma es uno que presenta una vía MAPK activada (Petti et al. "AMPK activators inhibit the proliferation of human melanomas bearing the activated MAPK pathway" Melanoma Research (2012) 22, 341-350).

Los compuestos de la presente invención encuentran utilidad especial en cáncer de mama triple negativo, como la proteína supresora de tumor BRCA1 se une y estabiliza la forma inactiva de ACC, y por lo tanto regula por aumento la síntesis de lípidos de novo, lo que resulta en proliferación de células

de cáncer Brunet et al. "BRCA1 and acetyl-CoA carboxylase: the metabolic syndrome of breast cancer" Mol. Carcinog. (2008) 47(2), 157-163.

En algunas modalidades, los compuestos y composiciones de acuerdo con el método de la presente invención se pueden administrar utilizando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de un liposarcoma. Se ha demostrado que los liposarcomas dependen de la síntesis de ácido graso de cadena larga de novo para su crecimiento, y la inhibición de ACC por soraphen A inhiben la lipogénesis así como el crecimiento de células tumorales (Olsen et al. "Fatty acid synthesis is a therapeutic target in human liposarcoma" International J. of Oncology (2010) 36, 1309-1314).

En algunas modalidades, los compuestos y composiciones de acuerdo con el método de la presente invención se pueden administrar utilizando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad hepática. En algunas modalidades, la enfermedad hepática se selecciona de hepatitis C, carcinoma hepatocelular, hiperlipidemia combinada familiar y esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por sus siglas en inglés), cáncer de hígado, colangiocarcinoma, angiosarcoma, hemangiosarcoma y colestasis intrahepática familiar progresiva.

En algunas modalidades, los compuestos y composiciones de acuerdo con el método de la presente invención se pueden administrar utilizando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de una infección bacteriana o para inhibir el crecimiento de bacterias.

En algunas modalidades, los compuestos y composiciones de acuerdo con el método de la presente invención se pueden administrar utilizando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de una infección micótica o para inhibir el crecimiento de células micóticas (Shen et al. "A Mechanism for the Potent Inhibition of Eukaryotic Acetyl-Coenzyme A Carboxylase by Soraphen A, a Macrocyclic Polyketide Natural Product" Molecular Cell (2004) 16, 881-891).

En algunas modalidades, los compuestos y composiciones de acuerdo con el método de la presente invención se pueden administrar utilizando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de una infección bacteriana (Tong, L. et al. J. Cell. Biochem. (2006) 99, 1476-1488).

En algunas modalidades, los compuestos y composiciones de acuerdo con el método de la presente invención se pueden administrar utilizando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o

disminuir la gravedad de una infección viral (Munger et al. Nat. Biotechnol. (2008) 26, 1179-1186). En algunas modalidades, la infección viral es hepatitis C.

En algunas modalidades, el compuesto y las composiciones de acuerdo con el método de la presente invención se pueden administrar utilizando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad neurológica (Henderson et al. Neurotherapeutics (2008) 5, 470-480; Costantini et al. Neurosci. (2008) 9 Suppl. 2: S16; Baranano et al. Curr. Treat. Opin. Naurol. (2008) 10, 410-419).

En algunas modalidades, los compuestos y composiciones de acuerdo con el método de la invención se pueden administrar utilizando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de una infección parasitaria o para inhibir el crecimiento de parásitos (por ejemplo paludismo o toxoplasma: Gornicki et al. "Apicoplast fatty acid biosynthesis as a target for medical intervention in apicomplexan aparasites" International journal of Parasitology (2003) 33, 885-896; Zuther et al. "Growth of *Toxoplasma gondii* is inhibited by ariloxyphenoxypropionate herbicides targeting acetyl-CoA carboxylase" PNAS (1999) 96 (23) 13387-13392).

En algunas modalidades, los compuestos y composiciones de acuerdo con el método de la presente

invención se pueden administrar utilizando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de un trastorno cardíaco. En algunas modalidades, el trastorno cardíaco es hipertrofia cardíaca. En algunas modalidades, el trastorno cardíaco es tratado o su gravedad se disminuye por el mecanismo cardiprotector que resulta de oxidación aumentada de ácidos grasos por medio de inhibición de ACC (Kolwicz et al. "Cardiac-specific deletion of acetyl CoA carboxilase 2 (ACC2) prevents metabolic remodeling during pressure-overload hypertrophy" Circ. Res. (2012); DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.268128).

En ciertas modalidades, los compuestos y composiciones de acuerdo con el método de la presente invención se pueden utilizar como herbicidas. En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para inhibir el crecimiento o viabilidad de plantas que comprende tratar a las plantas con compuestos de la presente invención. En algunas modalidades de la presente invención, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para inhibir el crecimiento o viabilidad de plantas al inhibir ACC. En algunas modalidades, el método de la presente invención comprende utilizar compuestos de la presente invención para inhibir la producción de ácidos grasos o para incrementar la oxidación de ácidos grasos en plantas.

La cantidad exacta requerida variará de un sujeto a

otro, dependiendo de la especie, edad y condición general del sujeto, la gravedad de infección, el agente particular, su modo de administración y similar. Los compuestos de la invención preferiblemente se formulan en forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La expresión "forma de dosificación unitaria", como se utiliza en la presente, se refiere a una unidad físicamente separada de un agente apropiado para el paciente que va a ser tratado. No obstante, se entenderá que el uso del diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención lo decidirá el médico que atiende dentro del ámbito y el buen juicio del médico. El nivel de dosis eficaz específico para cualquier paciente u organismo particular dependerá de una diversidad de factores que incluyen el trastorno que es tratado y la gravedad del trastorno, la actividad del compuesto específico utilizado, la composición específica utilizada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; la hora de administración, la vía de administración, y la velocidad de expresión del compuesto específico utilizado; la duración del tratamiento; los fármacos utilizados en combinación o de modo coincidente con el compuesto específico utilizado y factores similares bien conocidos en los ámbitos médicos. El término "paciente", como se utiliza en la presente, significa un animal, preferiblemente un mamífero y de manera más preferible un

humano.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se pueden administrar a humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitonealmente, tópica (por ejemplo, por polvos, ungüentos o gotas), bucalmente, como una aspersión oral o nasal o similar, dependiendo de la gravedad de la infección que es tratada. En algunas modalidades, los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral o parenteral a niveles de dosificación de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg y de manera preferible de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg del peso corporal del sujeto al día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, pero no se limitan a emulsiones farmacéuticamente aceptables, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elíxires. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquida pueden contener diluyentes inertes utilizados habitualmente en el ámbito tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsificantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular

aceite de semilla de algodón, aceite de nuez molida, de maíz, de germen, de oliva, de recino y de ajonjolí), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurilico, polietielenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitan y mezclas de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsificantes y que mejoren la suspensión, edulcorantes, saborizantes y agentes que proporcionen perfume.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas o oleaginosas inyectables estériles se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida utilizando agentes adecuados dispersantes o de humedecimiento y agentes que mejoren la suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución inyectable estéril, una suspensión o una emulsión en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden utilizar están en agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se utilizan convencionalmente como un disolvente o medio de suspensión. Para este propósito se puede utilizar cualquier aceite fijo blando que incluye mono-o di- glicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico se utilizan en la preparación de inyectables.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro para retener bacterias o al incorporar agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles las cuales se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

Con el fin de prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención con frecuencia es deseable frenar la absorción del compuesto desde la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede llevar a cabo mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca hidrosolubilidad. La velocidad de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. De manera alternativa, la absorción retrasada de una forma de compuesto administrado parenteralmente se lleva a cabo al disolver o suspender el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se elaboran al formar matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como poliláctida-poliglicolida. Dependiendo de la relación del compuesto respecto a polímero y la naturaleza del polímero particular utilizado, la velocidad de liberación del compuesto se puede controlar. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones del depósito inyectables también se pueden

preparar al atrapar al compuesto en liposomas o microemulsiones que sean compatibles con los tejidos corporales.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios los cuales se pueden preparar al mezclar los compuestos de esta invención con excipientes o portadores no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio la cual es sólida a temperatura ambiente pero líquida a temperatura corporal y por lo tanto se funde en el recto o en cavidad vaginal y libera el compuesto activo.

Las formas de dosificación sólida para administración oral incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos y gránulos. En estas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con por lo menos un excipiente o portador inerte, farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) rellenos o diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa y goma acacia, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio, e) agentes que retardan la solución tal como parafina, f)

aceleradores de absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estereato de magnesio, polieltilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes amortiguadores.

Las composiciones sólidas de un tipo similar también se puede utilizar como materiales de relleno en cápsulas de gelatina de relleno suave y duro utilizando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así también como polietilenglicoles de peso molecular alto y similares. Las formas de dosificación sólidas de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y tabletas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que libere uno o varios de los ingredientes activos únicamente o del modo preferencial en cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente de una manera retrasada. Los ejemplos de composiciones incrustadas que se pueden utilizar incluyen sustancias poliméricas y ceras. Las composiciones sólidas de

un tipo similar también se pueden utilizar como rellenos en cápsulas de gelatina de rellenado suave y duro utilizando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de peso molecular alto y similares.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se indica en lo anterior. Las formas de dosificación sólidas de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de control de liberación y otros recubrimientos bien conocidos en el ámbito de formulación farmacéutica. En estas formas de dosificación sólidas el compuesto activo se puede mezclar con por lo menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Estas formas de dosificación también pueden comprender, como en la práctica normal, sustancias adicionales diferentes de diluyentes inertes, pro ejemplo lubricantes de tableteado y otros auxiliares de tableteado tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes amortiguadores. Opcionalmente también pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que libere uno o varios de los ingredientes activos únicamente o de modo preferencial, en cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente de una manera retrasada. Los

ejemplos de composiciones incrustadas que se pueden utilizar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aspersiones, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla bajo condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservador o amortiguador necesario que se pueda requerir. La formulación oftálmica, gotas para los oídos y gotas para los ojos también se contemplan como dentro del alcance de esta invención. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos los cuales tienen la ventaja agregada de proporcionar suministro controlado de un compuesto al cuerpo. Estas formas de dosificación se pueden elaborar al disolver o suministrar el compuesto en el medio apropiado. Los mejoradores de absorción también se pueden utilizar para incrementar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad se puede controlar ya sea al proporcionar una membrana de control de velocidad o al dispersar el compuesto en una matriz polimérica o en un gel.

De acuerdo con una modalidad, la invención se relaciona con un método para inhibir ACC en una muestra biológica que comprende la etapa de poner en contacto la muestra biológica con un compuesto de esta invención o una

composición que comprende al compuesto.

En ciertas modalidades, la invención se relaciona con un método para modular los niveles de ácido graso en una muestra biológica que comprende la etapa de poner en contacto la muestra biológica con un compuesto de esta invención o una composición que comprende al compuesto.

El término "muestra biológica", como se utiliza en la presente, incluye, sin limitación, cultivos de células o extractos de los mismos; material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos de los mismos; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lagrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

La inhibición de enzimas en una muestra biológica es útil para una diversidad de propósitos que son conocidos por una persona experta en el ámbito. Los ejemplos de estos propósitos incluyen, pero no se limitan a análisis biológicos, estudios de expresión de genes e identificación de objetivo biológico.

Otra modalidad de la presente invención se relaciona con un método para inhibir ACC en un paciente, que comprende la etapa de administrar al paciente un compuesto de la presente invención o una composición que comprende el compuesto.

De acuerdo con otra modalidad, la invención se relaciona con un método para inhibir la producción de ácido

graso, estimular la oxidación de ácido graso o ambas cosas en un paciente, que comprende la etapa de administrar al paciente un compuesto de la presente invención o una composición que comprende el compuesto. De acuerdo con ciertas modalidades, la invención se relaciona con un método para inhibir la producción de ácido graso, estimular la oxidación de ácido graso o ambos en un paciente, dirigirse a disminuir la obesidad o aliviar los síntomas de síndrome metabólico, que comprende la etapa de administrar al paciente un compuesto de la presente invención o una composición que comprende el compuesto. En otras modalidades, la presente invención proporciona un compuesto para tratar un trastorno mediado por ACC en un paciente en necesidad del mismo, que comprende la etapa de administrar al paciente un compuesto de acuerdo con la presente invención o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo. Estos trastornos se describen con detalle en la presente.

En algunas modalidades los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden utilizar en un método para tratar obesidad u otro trastorno metabólico. En ciertas modalidades, los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden utilizar para tratar obesidad u otro trastorno metabólico en un mamífero. En ciertas modalidades el mamífero es un paciente humano. En ciertas modalidades los compuestos y composiciones de la presente

invención se pueden utilizar para tratar obesidad u otro trastorno metabólico en un paciente humano.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar obesidad u otro trastorno metabólico, que comprende administrar un compuesto o composición de la presente invención a un paciente con obesidad u otro trastorno metabólico. En ciertas modalidades, el método de tratamiento de obesidad u otro trastorno metabólico comprende administrar compuestos y composiciones de la presente invención a un mamífero. En ciertas modalidades el mamífero es un humano. En algunas modalidades el trastorno metabólico es dislipidemia o hiperlipidemia. En algunas modalidades la obesidad es un síntoma del síndrome de Prader-Willi, del síndrome de bardet-Biedl, del síndrome de Cohen o del síndrome MOMO. En algunas modalidades la obesidad es un efecto secundario de la administración de otro medicamento que incluye pero que no se limita a insulina, sulfonilureas, tiazolidinedionas, antipsicóticos, antidepresivos, esteroides, anticonvulsivantes (que incluyen fenitoína y valproato), pizotifeno o anticonceptivos hormonales.

En ciertas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar cáncer u otro trastorno proliferativo que comprende administrar a un compuesto composición de la presente invención a un paciente con cáncer u otro trastorno proliferativo. En ciertas modalidades, el

método de tratar cáncer u otro trastorno proliferativo comprende administrar compuestos y composiciones de la presente invención a un mamífero. En ciertas modalidades, el mamífero es un humano.

Como se utiliza en la presente, los términos "inhibición de cáncer" e "inhibición de proliferación de células cancerosas" se refiere a la inhibición del crecimiento, división, maduración o viabilidad de células cancerosas y/o causa de muerte de células cancerosas, individualmente o en un agregado con otras células cancerosas por citotoxicidad, supresión de nutrientes o inducción de apoptosis.

Los ejemplos de tejidos que contienen células cancerosas cuya proliferación se inhibe por los compuestos y composiciones que aquí se describen y contra los cuales los métodos aquí descritos son útiles e incluyen, pero no se limitan a mama, próstata, cerebro, sangre, médula ósea, hígado, páncreas, piel, riñón, colon, ovario, pulmón, testículo, pene, tiroides, paratiroides, hipófisis, timo, retina, uvea, conjuntiva, bazo, cabeza, cuello, traquea, vesícula biliar, recto, glándula salival, glándulas suprarrenales, garganta, esófago, nódulos linfáticos, glándulas sudoríparas, glándulas sebáceas, músculo, corazón y estómago.

En algunas modalidades, el cáncer tratado por

compuestos o composiciones de la invención es un melanoma, liposarcoma, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de próstata, leucemia, cáncer renal, cáncer esofágico, cáncer cerebral, linfoma o cáncer de colon. En ciertas modalidades, el cáncer es un linfoma de efusión primaria (PEL, por sus siglas en inglés). En ciertas modalidades preferidas el cáncer que se va a tratar por compuestos o composiciones de la invención es uno que presenta una vía MAPK activada. En algunas modalidades, el cáncer que presenta una vía MAPK es un melanoma. En ciertas modalidades preferidas el cáncer tratado por compuestos o composiciones de la invención es uno asociado con la mutación BRCA1. En una modalidad preferida especialmente, el cáncer tratado por compuestos o composiciones de la invención es un cáncer de mama triple negativo.

En ciertas modalidades, la enfermedad la cual puede ser tratada por compuestos de la invención son trastornos neurológicos. En algunas modalidades, el trastorno neurológico es enfermedad de Alzheimer, enfermedad de parkinson, epilepsia, isquemia, deterioro de memoria asociado con la edad, deterioro cognitivo ligero, ataxia de Friedreich, epilepsia deficiencia de GLUT1, leprechaunismo, síndrome de Rabson-Mendenhall, demencia por injerto de derivación arterial coronario, pérdida de memoria inducida por anestesia, esclerosis lateral amiotrófica, corea de Huntington gliomaor.

En ciertas modalidades, la enfermedad la cual puede ser tratada por compuestos de la invención es una enfermedad infecciosa. En algunas modalidades, la enfermedad infecciosa es una infección viral. En algunas modalidades la infección viral es infección por citomegalovirus o infección por influenza. En algunas modalidades, la enfermedad infecciosa es una infección micótica. En algunas modalidades, la enfermedad infecciosa es una infección bacteriana.

En algunas modalidades, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en el tratamiento de cualquiera de las enfermedades aquí citadas.

Dependiendo de la condición o enfermedad particular que va a ser tratada, agentes terapéuticos adicionales, los cuales normalmente se administran para tratar esa condición, se pueden administrar en combinación con compuestos y composiciones de esta invención. Como se utiliza en la presente, agentes terapéuticos adicionales que normalmente se administran para tratar una enfermedad o condición particular se conocen como “apropiados para la enfermedad o condición que es tratada”.

En ciertas modalidades, se proporciona un compuesto o una composición del mismo que se administre en combinación con otro inhibidor de ACC o agente antiobesidad. En algunas modalidades se proporciona un compuesto o composición del mismo, que se administre en combinación con uno o más agentes

terapéuticos adicionales. Estos agentes terapéuticos incluyen, pero no se limitan a agentes tales como orlistat (Xenical), estimulantes del SNC, Qsymia o Belviq.

En ciertas modalidades se proporciona un compuesto o una composición del mismo que se administra en combinación con otro agente anticancerígeno, citotoxina o agente quimioterapéutico a un paciente en necesidad del mismo.

En ciertas modalidades, el agente anticancerígeno o los agentes quimioterapéuticos utilizados en combinación con compuestos o composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a metformina, fenformina, buformina, imatinib, nilotinib, gefitinib, sunitinib, carfilzomib, salinosporamida A, ácido retinoico, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucilo, ifosfamida, azatioprina, mercaptopurina, doxifluridina, fluorouracilo, gemcitabina, metotrexato, tioguanina, vincristina, vinblastina, vinorelbina, vindesina, podofilotoxina, etopósido, tenipósido, taflupósido, paclitaxel, docetaxel, irinotecano, topotecano, amsacrina, actinomicina, doxorrubicina, daunorrubicina, valrrubicina, idarrubicina, epirrubicina, plicamicina, mitomicina, mitoxantrona, melfalano, busulfano, capecitabina, pemetrexed, epotilonas, ácido 13-cis-retinoico, 2-CdA, 2-clorodesoxiadenosina, 5-azaitidina, 5-fluorouracilo, 5-FU, 6-mercaptopurina, 6-MP, 6-TG, 6-tioguanina, abraxane, Accutane^{MR}, actinomicina D,

Adriamycin[MR], Adrucil[MR], Afinitor[MR], Agrylin[MR], Ala-Cort[MR] aldesleucina, alemtuzumab, ALIMTA, alitretinoína, Alkaban-AQ[MR], Alkeran[MR], ácido todo-transretinoico, interferón alfa, altretamina, ametopterina, amifostina, aminoglutetimida, anagrelida, Anandron[MR], anastrozol, arabinosilcitosina, Ara-C, Aranesp[MR], Aredia[MR], Arimidex[MR], Aromasin[MR], Arranon[MR], trióxido de arsénico, Arzerra[MR], asparaginasa, ATRA, Avastin[MR], azacitidina, BCG, BCNU, bendamustina, bevacizumab, bexaroteno, BEXXAR[MR], bicalutamida, BiCNU, Blenoxane[MR], bleomicina, bortezomib, busulfano, Bulsulfex[MR], C225, leucovorina de calcio, Campath[MR], Camptosar[MR], campotecina-11, capecitabina, Carac[MR], carboplatino, carmustina, oblea de carmustina, Casodex[MR], CC-5013, CCI-779, CCNU, CDDP, CeeNu, Cerubidine[MR],cetuximan, clorambucilo, factor de citrovorum, cladribina, cortisona, Cosmegen[MR], CPT-11, Cytraden[MR], Cytosar-U[MR],cytoxan[MR], dacarbazina, dacogen, dactinomicina, darbepoyetina alfa, dasatinib, daunomicina, clorhidrato de daunorrubicina, daunorrubicina liposómica, DaunoXome[MR], decadrón, decitabina, Delta-Cortef[MR], Deltasone[MR], denileucina, diftitox, DepoCyt[MR], dexametasona, acetato de dexametasona, fosfato de dexametasona de sodio, dexasona, dexrazoxano, DHAD, DIC, diodex, docetaxel, Doxil[MR], doxorrubicina, doxorrubicina liposómica, Droxia[MR], DTIC, DTIC-Dome[MR], Duralone[MR], Efudex[MR], Eligard[MR], Ellence[MR], Eloxatin[MR], Elspar[MR], Emcyt[MR], epirrubicina, epoyetina alfa, erbotux, erlotinib,

L-asparaginasa de Erwinia, estramustina, etiol, Etopophos[MR], etopósido, fosfato de etopósido, Eulexin[MR], everolimus, Evista[MR], exemestano, Fareston[MR], Faslodex[MR], Femara[MR], filgrastim, fluxuridina, Fludara[MR], fludarabina, Fluoroplex[MR], fluorouracilo, fluorouracilo (crema), fluoximesterona, fltamida, ácido folínico, FUDR[MR], fulvestrant, G-CSF, geftinib, gemcitabina, gemtuzumab, ozogamicina, Gemzar Gleevec[MR], Gliadel[MR] obleas, GM-CSF, goserelina, factor estimulante de colonia de granulocitos, factor estimulante de colonia de macrófagos, Halotestina[MR], Herceptina[MR], hexadrol, Hexalen[MR], hexametilmelamina, HMM; Hycamtin[MR], Hydrea[MR], Hydrocort Acetato[MR], hidrocortisona, fosfato de hidrocortisona de sodio, succinato de hidrocortisona de sodio, fosfato de hidrocortona, hidroxiurea, ibritumomab, ibritumomab, tiuxetan, Idamycin[MR], Idarrubicin Ifex[MR], IFN-alfa, ifosfamida, IL-11, IL-12, mesilato de imatinib, imidazol carboxamida, interferón alfa, interferón alfa 2b (conjugado de PEG), interleucina-2, interleucina-11, intrón A[MR] (interferón alfa-2b), Iressa[MR], irinotecano, isotretinoína, ixabepilona, Ixempra[MR], Kidrolasa[MR], Lanacort[MR], lapatinib, L-asparaginasa, LCR, lenalidomida, letrozol, leucovorina, leukerano, Leukine[MR], leuprolida, leurocristina, Leustatin[MR], Ara-C liposómica, Liquid Pred[MR], lomustina, L-PAM, L-sarcolisina, Lupron[MR], Lupron Depot[MR], Matulane[MR], maxidex, mecloretamina, clorhidrato de mecloretamina, Medralone[MR], Medrol[MR], Megace[MR], megestrol,

acetato de megestrol, melfalano, mercaptopurina, mesna, Mesnex[MR], metrotrexato, metotrexato de sodio, metilprednisolona, Meticorten[MR], mitomicina, mitomicina-C, mitoxantrona, M-Prednisol[MR], MTC, MTX, Mustargen[MR], mustina, Mutamycin[MR], myleran[MR], mylocel[MR], Mylotarg[MR], Navelbine[MR], nelarabina, Neosar[MR], Neulasta[MR], Neumega[MR], Neupogen[MR], Nexavar[MR], Nilandron[MR], Nilotinib, nilutamida, Nipent[MR], mostaza nitrogenada, Novaldex[MR], Novantrona[MR], Nplate, octeotride, acetato de octeotride, ofatumumab, Oncospar[MR], Oncovin[MR], Ontak[MR], Onxal[MR], oprelvekina, Orapred[MR], Orasone[MR], oxaliplatino, paclitaxel, paclitaxel unido a proteína, pamidronato, panitumumab, Panretin[MR], Paraplatin[MR], pazopanib, Pediapred[MR], PEG interferón, pegaspargasa, pegfilgrastim, PEG-INTRON[MR], PEG-L-asparaginasa, PEMETREXED, pentostatina, mostaza de fenilalanina, Platinol[MR], Platinol-AQ[MR], prednisolona, prednisona, Prelone[MR], procarbazina, PRIOCRIT[MR], Proleukin[MR], prolifeprospan 20 con implante de carmustina, Purinethol[MR], raloxifeno, Revlimid[MR], Rheumatrex[MR], Rituxan[MR], rituximab, Roferon A[MR] (interferón alfa-2a), romiplostim, Rubex[MR], clorhidrato de rubidomicina, Sandistatin[MR], Sandostatin LAR[MR], Sargramostim, Solu-Cortef[MR], Solu-Medrol[MR], Sorafenib, SPRYCEL[MR], STI-571, estreptozocina, SU11248, sunitinib, Sutent[MR], tamoxifeno, Tarceva[MR], Targretin[MR], Tasigna[MR], Taxol[MR], Taxotéro[MR], Temodar[MR], temozolomida, temsirolimus, tenipósido, TESPA, talidomida, Thalomid[MR],

TheraCys[MR], tioguanina, Thioguanine Tabloid[MR], tiofosfoamida, Thioplex[MR], tiotepa, TICE[MR], Toposar[MR], topotecano, toremifeno, Torisel[MR], tositumomab, trastuzumab, Treanda[MR], Tretinoina, Trexall[MR], trisenox[MR], TSPA, TYKERB[MR], VCR, Vectibix[MR], Velban[MR], Velcade[MR], VePesid[MR], Vesanoid[MR], Viadur[MR], Vidaza[MR], vinblastina, sulfato de vinblastina, Vincasar Pfs[MR], vincristina, vinorelbina, tartrato de vinorelbina, VLB, VM-26, vorinostat, votrient, VP-16, Vumon[MR], Xeloda[MR], Zanosar[MR], Zevalin[MR], Zinecard[MR], Zoladex[MR], ácido zoledrónico, zolinza, Zometa[MR], o combinaciones de cualquiera de los anteriores.

En ciertas modalidades, los compuestos de la presente invención se pueden administrar junto con una biguanida que se selecciona de metformina, fenformina o buformina a un paciente en necesidad del mismo. En ciertas modalidades, al paciente se le administra una combinación de un compuesto de la invención y una biguanida quien padece de cáncer, obesidad, enfermedad del hígado, diabetes o dos o más de los anteriores.

En ciertas modalidades, una combinación de 2 o más agentes terapéuticos se pueden administrar juntos con compuestos de la invención. En ciertas modalidades, una combinación de 3 o más agentes terapéuticos se pueden administrar con compuestos de la invención.

Otros ejemplos de agentes de inhibidores de esta invención también se pueden combinar incluyen, sin limitación:

vitaminas y suplementos nutricionales; vacunas contra el cáncer, tratamientos para neutropenia (por ejemplo G-CSF, filgrastrim, lenograstim), tratamientos para trombocitopenia (por ejemplo, transfusión sanguínea, eritropoyetina), inhibidores de PI3 cinasa (PI3K), inhibidores de MEK, activadores de AMPK, inhibidores de PCSK9, inhibidores de la proteasa de sitio 1 de SREBP, inhibidores de HMG CoA-reductasa, antieméticos (por ejemplo antagonistas del receptor 5-HT_3, antagonistas de dopamina, antagonistas del receptor NK1, antagonistas de receptor de histamina, cannabinoides, benzodiazepinas o anticolinérgicos), tratamientos para enfermedad de Alzheimer tales como Aricep^{MR} y Excelon^{MR}; tratamiento para enfermedad de Parkinson tal como L-DOPA/carbidopa, entacapona, ropinrole, pramipexole, bromocriptina, pergolida, trihexefendilo y amantadina; agentes para tratar esclerosis múltiple (MS, por sus siglas en inglés) tal como interferón beta (por ejemplo Avonex^{MR} y Rebif^{MR}), Copaxone^{MR} y mitoxantrona; tratamientos para asma tal como albuterol y Singulair^{MR}; agentes para tratar esquizofrenia tales como zyprexa, risperdal, seroquel y haloperidol; agentes antiinflamatorios tales como corticosteroides, bloqueadores de TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida y sulfasalazina; agentes inmunomoduladores e inmunosupresores tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato mofetilo, interferones, corticosteroides, ciclofofamida, azatioprina y

sulfasalazina; factores neutróficos tales como inhibidores de acetilcolinesterasa, inhibidores de MAO, interferones, anticonvulsivantes, bloqueadores de canal de iones, riluzol y agentes anti-Parkinsonianos; agentes para tratar enfermedades cardiovasculares tales como beta-bloqueadores, inhibidores de ACE, diuréticos, nitratos, bloqueadores de canal de calcio y estatinas, fibratos, inhibidores de absorción de colesterol, secuestrantes de ácido biliar y niacina; agentes para tratar enfermedad hepática tales como corticosteroides, colestiramina, interferonas y agentes anti virales; agentes para tratar trastornos de la sangre tales como corticosteroides, agentes anti-leucémicos y factores de crecimiento; agentes para tratar trastornos de inmunodeficiencia tal como gamma globulina; y agentes anti-diabéticos tales como biguanidas (metformina, fenformina, buformina), tiazolidinadionas (rosiglitazona, pioglitazona, troglitazona), sulfonilureas (tolbutamida, acetohexamida, tolazamida, clorpropamida, glipizida, gliburida, glimepirida, gliclazida), meglitinidas (repaglinida, nateglinida), inhibidores de alga-glucosidasa (miglitol, acarbosa), miméticos de incretina (exenatida, liraglutida, taspoglutida), análogos de péptido inhibidor gástrico, inhibidores de DPP-4 (vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina, linagliptina, alogliptina), análogos de amilina (pramlintida) e insulina y análogos de insulina.

En ciertas modalidades, los compuestos de la presente invención o una composición farmacéuticamente aceptable de los mismos se administran en combinación con agentes antisentido, un anticuerpo monoclonal o policlonal o con una sustancia terapéutica ARNsi.

Aquellos agentes adicionales se pueden administrar por separado a partir de una composición que contenga compuesto de la invención, como parte de un régimen de dosificación múltiple. De manera alternativa, aquellos agentes pueden ser partes de una forma de dosificación única, se pueden mezclar junto con un compuesto de esta invención en una composición única. Si se administra como parte de un régimen de dosificación múltiple, dos o más agentes activos se pueden suministrar simultáneamente, de modo secuencial o dentro de un período de tiempo uno con respecto de otro, normalmente dentro de cinco horas entre sí.

Como se utiliza en la presente, el término "combinación", "combinado" y términos relacionados se refiere a la administración simultánea o secuencial de agentes terapéuticos de acuerdo con esta invención. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención se puede administrar con otro agente terapéutico de manera simultánea o secuencial en formas de dosificación unitarias separadas o juntos en una forma de dosificación unitaria única. En consecuencia, la presente invención proporciona una forma de dosificación

unitaria única que comprende un compuesto de fórmula I, un agente terapéutico adicional y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La cantidad de ambos, un compuesto de la invención y un agente terapéutico adicional (en aquellas composiciones las cuales comprenden un agente terapéutico adicional como se describe en lo anterior) que se pueden combinar con los materiales portadores para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del hospedador tratado y el modo de administración particular. Preferiblemente, las composiciones de esta invención se pueden formular de manera que se pueda administrar una dosificación entre 0.01 - 100 mg/kg de peso corporal/día de un producto de la invención.

En aquellas composiciones las cuales comprenden un agente terapéutico adicional, ese agente terapéutico adicional y el compuesto de esta invención pueden actuar de modo sinergístico. Por lo tanto, la cantidad de agente terapéutico adicional en estas composiciones será menor que la que se requiere en un monotratamiento utilizando únicamente ese agente terapéutico. En estas composiciones se puede administrar una dosificación de entre 0.01 a 100 μg/kg de peso corporal/día de un agente terapéutico adicional.

La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de esta invención será no mayor que la cantidad que normalmente se administraría en una composición

que comprende a ese agente terapéutico como el único agente activo. Preferiblemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones descritas actualmente variará de aproximadamente 50% a 100% de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende a ese agente como el único agente terapéuticamente activo.

La invención se relaciona adicionalmente con una composición agrícola que comprende por lo menos un compuesto de fórmula I como se define en lo anterior o una sal agrícolamente aceptable del mismo y un portador líquido o sólido. Los portadores adecuados así como auxiliares y compuestos activos adicionales los cuales también pueden estar contenidos en la composición de la invención se definen en lo siguiente.

Las "sales agrícolamente aceptables" adecuadas incluyen pero no se limitan a sales de aquellos cationes o las sales de adición de ácido de aquellos ácidos cuyos cationes y aniones, respectivamente, no tienen efecto adverso sobre la acción fungicida de los compuestos de fórmula I. De esta manera, los cationes adecuados son en particular los iones de metales alcalinos, preferiblemente de sodio y de potasio de los metales alcalinotérreos, preferiblemente calcio, magnesio y bario y de los metales de transición, preferiblemente manganeso, cobre, zinc y hierro y también el ión amonio el cual, si se desea, puede presentar uno a cuatro sustituyentes

alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y/o un sustituyente fenilo o bencilo, preferiblemente diisopropilamonio, tetrametilamonio, tetrabutilamonio, trimetilbencilamonio. Las sales agrícolamente aceptables adicionales incluyen iones fosfonio, iones sulfonio, preferiblemente tri(alquil de 1 a 4 átomos de carbono)sulfonio e iones sulfoxonio, preferiblemente tri(alquil de 1 a 4 átomos de carbono)sulfoxonio. Los aniones de sales de adición de ácido útiles son principalmente cloruro, bromuro, fluoruro, sulfato ácido, sulfato, fosfato diácido, fosfato ácido, fosfato, nitrato, bicarbonato, carbonato, hexafluorosilicato, hexafluorofosfato, benzoato y también los aniones de ácidos alcanoicos de 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente formiato, acetato, propionato y butirato. Estas sales de adición de ácido agrícolamente aceptables se pueden formar al hacer reaccionar compuestos de fórmula I que presentan un grupo ionizable básico con un ácido del anión correspondiente, preferiblemente ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido nítrico.

Los compuestos de fórmula I y las composiciones de acuerdo con la invención, respectivamente, son adecuados como fungicidas. Se distinguen por una eficacia sorprendente contra una amplia gama de hongos fitopatogénicos que incluyen hongos transportados por el suelo, los cuales derivan principalmente de las clases Plasmodiophoromycetes, Peronosporomycetes

(sinónimo de Oomycetes), Chytridiomycetes, Zygomycetes, Ascomycetes, Basidiomycetes y Deuteromycetes (sinónimo de hongos imperfectos). Algunos son sistemáticamente eficaces y pueden ser utilizados en la protección de cosechas como fungicidas foliares, fungicidas para apósito de semillas y fungicidas para el suelo. Además, son adecuados para controlar hongos dañinos los cuales se presentan, por ejemplo, en la madera o las raíces de las plantas.

En algunas modalidades, los compuestos de fórmula I en las composiciones de acuerdo con la invención son particularmente importantes en el control de hongos fitopatogénicos sobre diversas plantas cultivadas tales como cereales, por ejemplo trigo, centeno, cebada, tritical, avena o arroz; remolachas; por ejemplo remolacha de azúcar o remolacha fodder; frutos tales como manzanas, frutos con nueces o frutos suaves, por ejemplo manzanas, peras, ciruelas, duraznos, almendras, cerezas, fresas, arándanos, bayas negras o gooseberries; plantas leguminosas tales como lentejas, chícharos, alfafa o frijol de soya; plantas oleosas tales como colza, mostaza, oliva, girasol, coco, granos de cacao, plantas de aceites de ricino, palmas oleosas, nueces molidas o frijoles de soya, curcubitáceas tales como pepinillos, pepinos o melones; plantas fibrosas tales como algodón, lino, cáñamo o yute; frutos cítricos tales como naranjas, limones, toronjas o mandarinas; vegetales tales como espinacas, lechugas,

espárragos, repollos, zanahorias, cebollas, tomates, papas curcubitáceas o prapica; plantas lauraceosas tales como aguacate, canela o alcanfor; plantas energéticas y de materia prima tales como maíz, frijol de soya, colza, caña de azúcar o palma de aceite; maíz; tabaco; nueces; café; té; plátanos; viñedos (uvas de mesa y uvas de jugo y uvas de vino); hop; turf; plantas rubiáceas naturales o plantas de ornato y del bosque tales como flores, arbustos, árboles con hojas amplias o pereniforias; por ejemplo coníferas o sobre material de propagación de plantas tales como semillas y el material de cosecha de estas plantas.

En algunas modalidades, los compuestos de fórmula I y composiciones de los mismos, respectivamente, se utilizan para controlar una multitud de hongos en cosechas de campos tales como papas, azúcar, remolachas, tabaco, trigo, centeno, cebada, avena, arroz, maíz, algodón, frijol de soya, colza, legumbres, girasoles, café o caña de azúcar; frutos; viñedos; plantas de ornato o vegetales tales como pepinos, tomates, frijoles o calabazas.

El término “material de propagación vegetal” debe entenderse que indica todas las partes generativas de una planta tales como semillas y material vegetal vegetativo tales cortes y tubérculos (por ejemplo papas), los cuales se pueden utilizar para la multiplicación de la planta. Estos incluyen semillas, raíces, frutos, tubérculos, bulbos, rizomas,

retoños, brotes y otras partes de las plantas que incluyen plántulas y plantas pequeñas las cuales van a ser transplantadas después de germinación o después de surgimiento del suelo. Estas plantas jóvenes también pueden ser protegidas antes del transplante por un tratamiento total o parcial por inmersión o vertido.

En algunas modalidades, el tratamiento de materiales de propagación de plantas con compuestos de la fórmula I y composiciones de las mismas, respectivamente, se utilizan para controlar una multitud de hongos sobre cereales tales como trigo, centeno, cebada y avena; arroz; maíz, algodón y frijol de soya.

El término “plantas cultivadas” debe entenderse que incluye plantas las cuales se han modificado por crianza, mutagénesis o manipulación genética que incluye pero que no se limita a productos biotecnológicos agrícolas en el mercado o en desarrollo. Las plantas modificadas genéticamente son plantas las cuales son material genético que va a ser modificado de manera tal por el uso de técnicas de ADN recombinante que bajo circunstancias naturales no pueden obtenerse fácilmente por crianza cruzada, mutaciones o recombinación natural. Típicamente, uno o más genes han sido integrados en el material genético de una planta modificada genéticamente con el fin de mejorar ciertas propiedades de la planta. Estas modificaciones genéticas también incluyen pero

no se limitan a modificaciones post-transduccionales dirigidas de una o varias proteínas, oligo- o polipéptidos, por ejemplo por glucosilación o adiciones de polímero tales como porciones preniladas, acetiladas o farnesiladas o porciones PEG.

Las plantas que han sido modificadas por crianza, mutagénesis o manipulación genética, por ejemplo, se han vuelto tolerantes a aplicaciones de clases específicas de herbicidas tales como inhibidores de hidrofenilpiruvato dioxigenasa (HPPD); inhibidores de acetolactato sintasa (ALS) tales como sulfonilureas (véase, por ejemplo, US 6,222,100, WO 01/82685, WO 00/26390, WO 97/41218, WO 98/02526, WO 98/02527, WO 04/106529, WO 05/20673, WO 03/14357, WO 03/13225, WO 03/14356, WO 04/16073) o imida- zolinonas (véase, por ejemplo, US 6,222,100, WO 01/82685, WO 00/26390, WO 97/41218, WO 98/02526, WO 98/02527, WO 04/106529, WO 05/20673, WO 03/14357, WO 03/13225, WO 03/14356, WO 04/16073); inhibidores de enolpiruvilshikimato-3-fosfato sintasa (EPSPS) tales como glifosato (véase, por ejemplo, WO 92/00377); inhibidores de glutamina sintetasa (GS) tales como glufosinato (véase, por ejemplo, EP-A 242 236, EP-A 242 246) o herbicidas de oxinilo (véase por ejemplo US 5,559,024) como un resultado de métodos convencionales de crianza o manipulación genética. Varias plantas cultivadas se han vuelto tolerantes a herbicidas por métodos convencionales de crianza (mutagénesis) por ejemplo la colza de verano Clearfield^{MR} (Canola, BASF, SE, Alemania) que

es tolerante a imidazolinonas, por ejemplo imazamox. Se han utilizado métodos de manipulación genética para volver a las plantas cultivadas tales como frijol de soya, algodón, maíz, remolachas y colza tolerantes a herbicidas tales como glifosato o glufosinato, algunos de los cuales están disponibles comercialmente bajo los nombres comerciales RoundupReady^{MR} (tolerante a glifosato, Monsanto, Estados Unidos) y LibertyLink^{MR} (tolerante a glufosinato, Bayer CropScience, Alemania).

Además, las plantas también están cubiertas por el uso de técnicas de ADN recombinantes que son capaces de sintetizar una o más proteínas insecticidas, especialmente aquellas conocidas de las bacterias de los géneros Bacillus particularmente de *Bacillus thuringiensis*, tal como δ-endotoxinas, por ejemplo CrylA(b), CrylA(c), CrylF, CrylF(a2), CryllA(b), CrylllA CrylllB(bi) o Cryθc; proteínas insecticidas vegetativas (VIP, por sus siglas en inglés), por ejemplo VIP1, VIP2, VIP3 o VIP3A; proteínas insecticidas de nemátodos colonizadores de bacterias, por ejemplo Photorhabdus spp. o Xenor-handus spp; toxinas producidas por animales tales como toxinas de escorpión, toxinas de arácnidos, toxinas de avispas u otras neurotoxinas específicas de insecto; toxinas producidas por hongos, tales como toxina de Streptomycetes, lectinas de plantas tales como lectinas de chícharo o cebada; aglutininas; inhibidores de proteinasa tales como inhibidores

de tripsina, inhibidores de serina proteasa, inhibidores de patatina, cistatina o pa-paína; proteínas inactivadas de ribosoma (RIP) tales como ricina, maíz-RIP, abrina, lufina, saporina o briodina; enzimas del metabolismo de esteroides tal como 3-hidroxiesteroide oxidasa, ecdisteroide-IDP-glucosil-transferasa, colesterol oxidasas, inhibidores de ecdisona o HMG-CoA-reductasa; bloqueadores de canal de iones tales como bloqueadores de canales de sodio o calcio; esterasa de hormona juvenil; receptores de hormona diurética (receptores de helicocinina); estilbeno sintasa, bibencil sintasa, quitinasas o glucanasas. En el contexto de la presente invención, estas proteínas insecticidas o toxinas se debe entender que expresamente también son pre-toxinas, proteínas híbridas, truncadas o proteínas modificadas de alguna otra manera. Las proteínas híbridas se caracterizan por una combinación nueva de dominios de proteína (véase, por ejemplo, WO 02/015701). Los ejemplos adicionales de estas toxinas o de plantas modificadas genéticamente capaces de sintetizar estas toxinas se describen, por ejemplo, en EP-A 374 753, WO 93/007578, WO 95/34656, EP-A 427 529, EP-A 451 878, WO 03/18810 y WO 03/52073. Los métodos para producir estas plantas modificadas genéticamente generalmente se conocen por las personas expertas en el ámbito y se describen, por ejemplo, en las publicaciones mencionadas antes. Estas proteínas insecticidas contenidas en plantas modificadas genéticamente imparten a las

plantas productoras de estas proteínas tolerancia a plagas dañinas de todos los grupos taxonómicos y artrópodos, especialmente escarabajos (Coleoptera), insectos con dos alas (Diptera) y polillas (Lepidoptera) y nemátodos (Nematoda). Las plantas modificadas genéticamente capaces de sintetizar una o más proteínas insecticidas se describen, por ejemplo, en las publicaciones mencionadas antes y algunas de ellas están disponibles comercialmente tales como YieldGard^{MR} (cultivos de maíz productores de toxina CryiAb), YieldGard^{MR} Plus (cultivos de maíz que producen toxinas Cry1 Ab y Cry3Bb1), Starlink^{MR} (cultivos de maíz que producen la toxina Cry9c), Her-culex^{MR} RW (cultivos de maíz que producen Cry34Ab1, Cry35Ab1 y la enzima fosfi-notricin-N-acetiltransferasa [PAT]); NuCOTN^{MR} 33B (cultivos de algodón que producen la toxina Cry1 Ac), Bollgard^{MR} I (cultivos de algodón que producen la toxina CryiAc), Bollgard^{MR} II (cultivos de algodón que producen las toxinas CryiAc y Cry2Ab2); VIPCOT^{MR} (cultivos de algodón que producen la toxina VIP); NewLeaf^{MR} (cultivos de papa que producen la toxina Cry3A); Bt-Xtra^{MR}, NatureGard^{MR}, KnockOut^{MR}, BiteGard^{MR}, Protecta^{MR}, Bt 1 1 (por ejemplo, Agrisure^{MR} CB) y Bt176 de Syngenta Seeds SAS, Francia (cultivos de maíz productores de la toxina CryiAb y la enzima PAT), MIR604 de Syngenta Seeds SAS, Francia (cultivos de maíz que producen una versión modificada de la toxina Cry3A, véase WO 03/018810), MON 863 de Monsanto Europe S.A., Bélgica (cultivos de maíz

productores de la toxina Cry3Bb1), IPC 531 de Monsanto Europe S.A., Bélgica (cultivo de algodón productores de una versión modificada de la toxina CryiAc) y 1507 de Pioneer Overseas Corporation, Bélgica (cultivos de maíz productores de la toxina Cry1 F y la enzima PAT).

Además, las plantas también están cubiertas en la medida en que, mediante el uso de técnicas de ADN recombinantes, sean capaces de sintetizar una o más proteínas para incrementar la resistencia o tolerancia de estas plantas a patógenos bacterianos, virales o micóticos. Los ejemplos de estas proteínas son las denominadas "proteínas relacionadas con patogénesis (proteínas PR, véase, por ejemplo EP-A 392225), genes de resistencia a enfermedades en plantas (por ejemplo, cultivos de papa, los cuales expresan genes de resistencia que actúan contra *Phytophthora infestans* derivada de la papa silvestre Mexicana Solanum bulbocastanum) o T4-lisozima (por ejemplo, cultivos de papa capaces de sintetizar estas proteínas con resistencia aumentada contra bacterias tal como *Erwinia amylvora*). Los métodos para producir estas plantas modificadas genéticamente generalmente se conocen por las personas expertas en el ámbito y se describen, por ejemplo, en las publicaciones mencionadas en lo anterior.

Además, las plantas también están cubiertas en la medida en que, mediante el uso de técnicas de ADN

recombinante, son capaces de sintetizar una o más proteínas para incrementar la productividad (por ejemplo producción de biomasa, rendimiento de grano, contenido de almidón, contenido de aceite o contenido de proteína), tolerancia a sequía, salinidad u otros factores ambientales limitantes del crecimiento o tolerancia a plaga y patógenos micóticos, bacterianos o virales de estas plantas.

Además, las plantas también están cubiertas en la medida en que, mediante el uso de técnicas de ADN recombinantes contengan una cantidad modificada de sustancias de contenido o sustancias de contenido nuevas, específicamente para mejorar la nutrición humana o animal, por ejemplo cosecha de aceite que producen ácidos grasos omega-3 de cadena larga que promueve la salud o ácidos grasos omega-9 insaturados (por ejemplo colza Nexera^{MR}, DOW Agro Sciences, Canadá).

Además, también están abarcadas las plantas que, mediante el uso de técnicas de ADN recombinante, contienen una cantidad modificada de sustancias de contenido o sustancias de contenido nuevas, específicamente para mejorar la producción de materia prima, por ejemplo papas que producen cantidades aumentadas de amilopectina (por ejemplo papa Amflora^{MR}, BASF SE; Alemania).

Los compuestos de fórmula I y composiciones de los mismos, respectivamente, son particularmente adecuados para controlar las siguientes enfermedades de plantas:

Albugo spp. (rolla blanca) en plantas de ornato, vegetales (por ejemplo A. Candida) y girasoles (por ejemplo A. tragoponis); *Altemaria spp*. (manchas en las hojas de alternaria) sobre vegetales, colza {*A. brassicola* o *brassicae*), remolachas de azúcar (*A. tenuis*), frutos, arroz, frijol de soya, papas (por ejemplo *A. solani* o *A. alternata*), tomates (por ejemplo, *A. solani* o *A. alternata*) y trigo; *Aphanomyces spp*. sobre remolachas de azúcar y vegetales; *Ascochyta spp*. sobre cereales y vegetales, por ejemplo *A. tritici* (antracnosa) o trigo y *A. hordei* en cebada; *Bipolaris* y *Drechslera spp*. (teleomorfo: Cochliobolus spp.), por ejemplo plaga de hojas sureñas (*D. maydis*) o plaga de hojas norteñas (β-*zeicola*) sobre maíz, por ejemplo pústula de mancha (β. *sorokiniana*) sobre cereales y, por ejemplo, *B. oryzae* en arroz y césped; Blumeria (anteriormente *Erysiphe*), graminis (mildew polvoso) sobre cereales (por ejemplo, sobre trigo o cebada); *Botrytis cinerea* (teleomorfo: Botryotinia fuckeliana: moho gris) sobre las frutas y bayas (por ejemplo fresas), vegetales (por ejemplo lechugas, zanahorias, apio y repollo), colza, flores, viñedos, plantas del bosque y trigo; *Bremia lactucae* (mildew velloso) sobre lechuga; *Ceratocystis* (sinónimo *Ophiostoma*) spp. (podredumbre o marchitamiento) en árboles de hojas amplias y pereniforeas, por ejemplo *C. ulmi* (enfermedad de Olmo Holandés) sobre olmos; *Cercospora spp*. (manchas en hojas de *Cercospora*) sobre maíz (por ejemplo manchas de hojas

grises: *C. zeaemaydis*), arroz, remolachas de azúcar (por ejemplo *C. beticola*), caña de azúcar, vegetales, café, frijoles de soya (por ejemplo *C. sojina* o *C. kikuchii*) y arroz; *Cladosporium spp*. en tomates (por ejemplo, *C. fulvum*: moho de las hojas) y cereales, por ejemplo *C. herbarum* (oreja negra) en trigo; *Claviceps purpurea* (ergot) en cereales; *Cochliobolus* (anamorfo: *Helminthosporium* de bipolaris) spp. (manchas en las hojas) sobre maíz (*C. carbonum*), cereales (por ejemplo *C. sativus*, anamorfo: *B. sorokiniana*) y arroz (por ejemplo *C. miyabeanus*, anamorfo: *H. oryzae*); *Colletotrichum* (teleomorfo: *Glomerella*) spp. (anthracnosa) sobre algodón (por ejemplo *C. gossypii*), maíz (por ejemplo *C. graminicola*: podredumbre del talla por anthracnosa), frutos suaves, papas (por ejemplo *C. coccodes*: punto negro), frijoles (por ejemplo *C. lindemuthianum*) y frijoles de soya (por ejemplo *C. truncatum* o *C. gloeosporioides*); *Corticium spp*. por ejemplo *C. sasakii* (plaga de las vainas) sobre arroz; *Corynespora cassiicola* (manchas en las hojas) sobre frijoles de soya y plantas de ornato; *Cycloconium spp.* por ejemplo *C. oleaginum* en árboles de oliva; *Cylindrocarpon spp.* (por ejemplo, llaga del árbol de la fruta o marchitamiento de viñedo joven, teleomorfo: *Nectria* o *Neonectria spp.*) sobre árboles frutales, viñedos (por ejemplo *C. liriodendri*, teleomorfo: *Neonectria liriodendri*, enfermedad de patas negras) y plantas de ornato; *Dematophora* (teleomorfo: *Rosellinia*) necatrix (podredumbre de

raíz y tallos) en frijoles de soya, *Diaporthe spp.*, por ejemplo D. faseolorum (podredumbre húmeda) sobre frijoles de soya; *Drechslera* (sinónimo *Helminthosporium*, teleomorfo: *Pyrenophora*) spp. sobre maíz, cereales tales como cebada (por ejemplo, *D. teres*, pústula de red) y trigo (por ejemplo *D. tritici-repentis*: punto canela); arroz y césped; Esca (acronecrosis, apoplejía) en viñas, causado por *Formitiporia* (sinónimo *Phellinus*) punctata, *F. mediterranea*, *Phaeomoniella chlamydospora* (anteriormente *Phaeo- acremonium chlamydosporum*), *Phaeoacremonium aleophilum* y/o *Botryosphaeria obtusa*; *Elsinoe spp*. en frutos de pomo (*E. pyri*), frutos suaves (*E. veneta:* anthracnosa) y viñas (*E ampelina*: anthracnosa); *Entyloma oryzac* (tizón de las hojas) sobre arroz; *Epicoccum spp*. (moho negro) en trigo; *Erysiphe spp*. (mildew polvoso) sobre remolachas de azúcar (*E. betae*), vegetales (por ejemplo *E. pisi*), tales como curcubiteas (por ejemplo *E. cichoracearum*), repollos, colza (por ejemplo *E. cruciferarum*); *Eutypa lata* (llaga o acronecrósis Eutypa, anamorfo: *Cytosporina lata*, sinónimo *Libertella blepharis*) sobre árboles frutales, viñas y madera de ornato; *Exserohilum* (sinónimno *Helminthosporium*) spp. sobre maíz (por ejemplo *E. turcicum*); *Fusarium* (teleomorfo: *Gibberella*) spp. (marchitamiento, podredumbre de raíz o tallo) sobre diversas plantas tal como *F. graminearum* o *F. culmorum* (marchitamiento de raíz, roña o aleheña de cabeza) sobre cereales (por ejemplo

trigo o cebada), *F. oxysporum* en tomates, *F. solani* en frijoles de soya y *F. verticillioides* sobre maíz; *Gaeumannomyces graminis* (pietin) en cereales (por ejemplo, trigo o cebada) y maíz; *Gibberella spp.* en cereales (por ejemplo *G. zeae*) y arroz (por ejemplo *G. fujikuroi*: enfermedad de Bakanae); *Glomerella cingulata* en viñas, frutos de manzano y otras plantas y *G. gossypii* en algodón; complejos de tinción de granos en arroz; *Guignardia bidwellii* (podredumbre negra) en viñas; *Gymnosporangium spp.* en plantas rosáceas y juníperos, por ejemplo *G. sabinae* (roya) en peras; *Helminthosporium spp*. (sinónimos *Drechslera*, teleomorfo: *Cochliobolus*) en maíz, cereales y arroz; *Hemileia spp.*, por ejemplo *H. vastatrix* (roya de las hojas de café) en café; *Isariopsis clavispora* (sinónimo *Cladosporium vitis*) en viñas; *Macrophomina phaseolina* (sinónimo, *phaseoli*) (podredumbre de raíz y tallo) en frijoles de soya y algodón; *Microdochium* (sinónimo *Fusarium*) *nivale* (moho de nieve rosa) en cereales (por ejemplo trigo o cebada); *Microsphaera diffusa* (mildew polvoso) en frijoles de soya; *Monilinia spp.*, por ejemplo *M. laxa, M. fructicola* y *M. fructigena* (aleheña de floración y rama, podredumbre café) en frutos duros y otras plantas rosáceas; *Mycosphaerella spp.* en cereales, plátanos, frutos suaves y nueces molidas, tales como, por ejemplo, *M. graminicola* (anamorfo: *Septoria tritici,* pústula de *Septoria*) en trigo o *M. fijiensis* (enfermedad de Sigatoka

negra) en plátanos; *Peronospora spp*. (mildew velloso) en repollo (por ejemplo *P. brassicae*), colza (por ejemplo *P. parasitica*), cebollas (por ejemplo *P. destructor*), tabaco (*P. tabacina*) y frijoles de soya (por ejemplo, *P. manshurica*); *Phakopsora pachyrhizi* y *P. meibomiae* (roya del frijol de soya) en frijoles de soya; *Phialophora spp.* por ejemplo en viñas (por ejemplo *P. tracheiphila* y *P. tetraspora*) y frijoles de soya (por ejemplo *P. gregata*: podredumbre del tallo); *Phoma lingam* (podredumbre de raíz y tallo) en colza y repollo y *P. betae* (podredumbre de raíz, puntos en las hojas y podredumbre húmeda) en remolachas de azúcar; *Phomopsis spp*. en girasoles, viñas (por ejemplo *P. viticola*: manchas de caña y hoja) y frijoles de soya (por ejemplo podredumbre de tallo: *P. phaseoli*, teleomorfo: *Diaporthe phaseolorum*); *Physoderma maydis* (manchas café) en maíz; *Phytophthora spp.* (marchitamiento, raíz, hoja, fruto y raíz del tallo) en diversas plantas tales como paprika y curcubitáceas (por ejemplo *P. capsici*),frijoles de soya (por ejemplo *P. megasperma,* sinónimo *P. sojae*), papas y tomates (por ejemplo, *P. infestans*: aleheña tardía) y árboles de hojas amplias (por ejemplo *P. ramorum*: muerte súbita de roble); *Plasmodiophora brassicae* (raíz de barra) sobre repollo, colza, rábano y otras plantas; *Plasmopara* spp., por ejemplo *P. viticola* (mildew velloso de viñedo de uva) sobre viñas y P. halstediiou girasoles; *Podosphaera spp*. (mildew polvoso)

sobre plantas rosáceas, lúpulo, manzanas y frutos suaves, por ejemplo *P. leucotricha* en manzanas; *Polymyxa spp.*, por ejemplo en cereales tales como cebada y trigo (*P. graminis*) y remolachas de azúcar (*P. betae*) y enfermedades virales transmitidas por las mismas; *Pseudocercosporella herpotrichoides* (punto de ojo, teleomorfo: *Tapesia yallundae*) sobre cereales, por ejemplo trigo o cebada; *Pseudoperonospora* (mildew polvoso) sobre diversas plantas, por ejemplo *P. cubensis* en cucurbitáceas o *P. humili* en lúpulo; *Pseudopezicula tracheiphila* (enfermedad de fuego rojo o rotbrenner', anamorfo: *Phialo- phora*) en viñas; *Puccinia spp.* (roya) sobre diversas plantas, por ejemplo *P. triticina* (roya café o de hojas), *P. striiformis* (veta o roya amarilla), *P. hordei* (roya enana), *P. graminis* (roya de tallos o negra) o *P. recondita* (roya café o de hojas) sobre cereales, tales como, por ejemplo, trigo, cebada o centeno y espárragos (por ejemplo, *P. asparagi*); *Pyrenophora* (anamorfo: *Drechslera*) *tritici- repentis* (mancha canela) sobre trigo o *P. feres* (pústula de red) en cebada; *Pyricularia spp.*, por ejemplo *P. oryzae* (teleomorfo: *Magnaporthe grisea*, añuflo de arroz) sobre arroz y *P. grisea* en césped y cereales; *Pythium spp.* (podredumbre húmeda) en céspedes, arroz, maíz, trigo, algodón, colza, girasoles, frijoles de soya, remolachas de azúcar, vegetales y diversas otras plantas (por ejemplo *P. ultimum* o *P. aphanidermatum*); *Ramularia spp.*, por ejemplo *R. collo-cygni*

(puntos de hojas de Ramularia, puntos de hojas fisiológicos) en cebada y *R. beticola* en remolachas de azúcar; *Rhizoctonia spp.* en algodón, arroz, papas, césped, maíz, colza, papas, remolachas de azúcar, vegetales y diversas otras plantas, por ejemplo *R. solani* (podredumbre de raíz y tallo) en frijoles de soya, *R. solani* (aleheña de vaina) en arroz o *R. cerealis* (aleheña de primavera de *Rhizoctonia*) sobre trigo o cebada; *Rhizopus stolonifer* (moho negro, podredumbre suave) fresas, zanahorias, repollo, viñas y tomates; *Rhynchosporium secalis* (escaldadura) sobre cebada, centeno y triticale; *Sarocladium oryzae* y *S. attenuatum* (podredumbre de vaina) en arroz; *Sclerotinia spp.* (podredumbre de tallo o moho blanco) sobre vegetales y cosechas de campo tales como colza, girasoles (por ejemplo, *S. sclerotiorum*) y frijoles de soya (por ejemplo *S. rolfsii* o *S. sclerotiorum*); *Septoria spp.* en diversas plantas, por ejemplo *S. glycines* (manchas café) sobre frijoles de soya, *S. tritici* (pústula de *Septoria*) sobre trigo y S. (sinónimo *Stagonospora*) *nodorum* (pústula de *Stagonospora*) sobre cereales; *Uncinula* (sinónimo *Erysiphe*) *necator* (mildew polvoso, anamorfo: *Oidium tuckeri*) en viñas; *Setospaeria spp.* (aleheña de hoja) sobre maíz (por ejemplo *S. turcicum*, sinónimo *Helminthosporium turcicum*) y césped; *Sphacelotheca spp.* (tizón) en maíz, (por ejemplo *S. miliaria*: tizón de cabeza), sorgo y caña de azúcar; *Sphaerotheca fuliginea* (mildew polvoso) sobre cucurbitáceas; *Spongospora subterranea*

(roña polvosa) en papas y de esta manera se transmiten enfermedades virales; *Stagonospora spp.* en cereales, por ejemplo *S. nodorum* (pústula de *Stagonospora*, teleomorfo: *Leptosphaeria* [sinónimo *Phaeosphaeria*] *nodorum*) sobre trigo; *Synchytrium endobioticum* sobre papas (enfermedad de las verrugas de papa); *Taphrina spp.*, por ejemplo *T. deformans* (enfermedad de rizado de hojas) sobre duraznos y *T. pruni* (bolsa de ciruelas) en ciruelas; *Thielaviopsis spp.* (podredumbre de raíz negra) en tabaco, frutos de manzana, vegetales, frijoles de soya y algodón, por ejemplo *T. basicola* (sinónimo *Chalara elegans*); *Tilletia spp.* (tizón común o tizón maloliento sobre cereales, tales como, por ejemplo *T. tritici* (sinónimo *T. caries*, tizón de trigo) y *T. controversa* (tizón enano) sobre trigo; *Typhula incamata* (moho de nieve gris) sobre cebada o trigo; *Urocystis spp.*, por ejemplo *U. occulta* (tizón de tallo) sobre cebada; *Uromyces spp.* (roya) sobre vegetales, tales como frijoles (por ejemplo *U. appendiculatus*, sinónimo *U. phaseoli*) y remolachas de azúcar (por ejemplo *U. betae*); *Ustilago spp.* (tizón suelto) sobre cereales (por ejemplo *U. nuda* y *U. avaenae*), maíz (por ejemplo, *U. maydis*: tizón de maíz) y caña de azúcar; *Venturia spp.* (roña) en manzanas (por ejemplo *V. inaequalis*) y peras; y *Verticillium spp.* (marchitamiento) sobre diversas plantas, tales como frutos y plantas de ornato, viñas, frutos suaves, vegetales y cosechas de campo, por ejemplo *V. dahliae* en fresas, colza,

papas y tomates.

Los compuestos de fórmula I y composiciones de los mismos, respectivamente, también son adecuados para controlar hongos dañinos en la protección de productos almacenados o cosechas y en la protección de materiales. El término "protección de materiales" debe entenderse que indica la protección de materia técnica y no viva, tales como adhesivos, pegamentos, madera, papel y cartón, materiales textiles, cuero, dispersiones de pintura, plásticos, lubricantes de colado, fibras de telas, contra infestación y destrucción de microorganismos dañinos tales como hongos y bacterias. Respecto a la protección de madera y otros materiales, se debe poner atención particular a los siguientes hongos dañinos: *Ascomycetes* tales como *Ophiostoma spp., Ceratocystis spp., Aureobasidium pullulans, Sclerophoma spp., Chaetomium spp., Humicola spp., Petriella spp., Trichurus spp.; Basidiomycetes* tales como *Coniophora spp., Coriolus spp., Gloeophyllum spp., Lentinus spp., Pleurotus spp., Poria spp., Serpula spp.* y *Tyromyces spp., Deuteromycetes tales como Aspergillus spp., Cladosporium spp., Penicillium spp., Trichorma spp., Altemaria spp., Paecilomyces spp.* y *Zygomycetes* tales como *Mucor spp.*, y además en la protección de productos almacenados y cosechas los siguentes hongos de levadura son dignos de anotarse: *Candida spp.* y *Saccharomyces cerevisae*.

Los compuestos de fórmula I y composiciones de los

mismos, respectivamente, se pueden utilizar para mejorar la salud de una planta. La invención también se relaciona con un método para mejorar la salud de una planta por tratamiento de una planta, su material de propagación y/o el locus en donde la planta está creciendo o va a crecer, con una cantidad eficaz de compuestos de fórmula I o composiciones de los mismos, respectivamente.

El término "salud de una planta" debe entenderse que indica una condición de la planta y/o sus productos los cuales se determinan por varios indicadores, solos o en combinación entre sí tal como rendimiento (por ejemplo, biomasa aumentada y/o contenido aumentado de ingredientes valiosos), vigor de la planta (por ejemplo crecimiento mejorado de la planta y/u hojas más verdes ("efecto enverdecedor")), calidad (por ejemplo, contenido mejorado o composición de ciertos ingredientes) y tolerancia a estrés abiótico y/o biótico. Los indicadores identificados en lo anterior para la condición de salud de una planta se pueden ser interdependientes o pueden resultar unos de otros.

Los compuestos de fórmula I se pueden presentar en diferentes modificaciones de cristal cuya actividad biológica puede diferir. De igual manera son materia objeto de la presente invención.

Los compuestos de fórmula I se utilizan como tales o en forma de composiciones para tratar los hongos o las

plantas, materiales de propagación de plantas tales como semillas, suelo, superficies, materiales o habitaciones que se van a proteger de ataque por hongos con una cantidad fungicida eficaz de las sustancias activas. La aplicación se puede llevar a cabo antes o después de la infección de las plantas, materiales de propagación de las plantas tales como semillas, suelo, superficies, materiales o habitaciones por el hongo.

Los materiales de propagación de las plantas se pueden tratar con compuestos de fórmula I como tales o una composición que comprenda por lo menos un compuesto de fórmula I profilácticamente ya sea en o antes de la plantación o del transplante.

La invención también se relaciona con composiciones agroquímicas que comprenden un disolvente o portador sólido y por lo menos un compuesto de fórmula I y con el uso para controlar hongos dañinos.

Una composición agroquímica comprende una cantidad fungicida eficaz de un compuesto I y/o II. El término “cantidad eficaz” indica una cantidad de la composición o del compuesto de fórmula I, en la cual es suficiente para controlar hongos dañinos en plantas cultivadas o en protección de materiales el cual no resulta en un daño sustancial a las plantas tratadas. Esta cantidad puede variar en un intervalo amplio y depende de diversos factores tales como la especie micótica que se va a controlar, la planta o material cutivado

o tratado, las condiciones climáticas y el compuesto específico de fórmula I utilizado.

Los compuestos de fórmula I y sales de los mismos se pueden convertir en tipos habituales de composiciones agroquímicas, por ejemplo, soluciones, emulsiones, suspensiones, polvos ligeros, polvos gruesos, pastas y gránulos. El tipo de composición depende del propósito destinado particular; en cada caso debe asegurar una distribución fina y uniforme del compuesto de acuerdo con la invención.

Los ejemplos para tipos de composición son suspensiones (SC, OD, FS), concentrados emulsificables (EC), emulsiones (EW, EO, ES), pastas, pastillas, polvos o polvos ligeros humectables (WP, SP, SS, WS, DP, DS) o gránulos (GR, FG, GG, MG), los cuales pueden ser hidrosolubles o humedecibles así como formulaciones en gel para el tratamiento de materiales de propagación de plantas tales como semillas (GF).

Habitualmente los tipos de composición (por ejemplo SC, OD, FS, EC, WG, SG, WP, SP, SS, WS, GF) se utilizan diluidas. Los tipos de composiciones tales como DP, DS, GR, FG, GG y MG habitualmente se utilizan sin diluir.

Las composiciones se preparan de una manera conocida (véase, por ejemplo US 3,060,084, EP-A 707 445 (para concentrados líquidos), Browning: "Agglomeration", Chemical

Engineering, 4 de diciembre de 1967, 147-48, Perry's Chemical Engineer's Handbook, cuarta edición, McGraw-Hill, New York, 1963, páginas 8 a 57 y siguientes, WO 91/13546, US 4,172,714, US 4,144,050, US 3,920,442, US 5,180,587, US 5,232,701 , US 5,208,030, GB 2,095,558, US 3,299,566, Klingman: Weed Control as a Science (J. Wiley & Sons, New York, 1961), Hance et al.: Weed Control Handbook (8th Ed., Blackwell Scientific, Oxford, 1989) and Mollet, H. and Grubemann, A.: Formulation technology (Wiley VCH Verlag, Weinheim, 2001).

Las composiciones agroquímicas también comprenden sustancias auxiliares las cuales son habituales en composiciones agroquímicas. Las sustancias auxiliares utilizadas dependen de la forma de aplicación particular y la sustancia activa, respectivamente.

Los ejemplos para sustancias auxiliares adecuadas son disolventes, portadores sólidos, dispersantes o emulsificantes (tales como solubilizantes adicionales, coloides protectores, tensioactivos y agentes de adhesión), espesantes orgánicos e inorgánicos, bactericidas, agentes anticongelamiento, agentes antiespumantes, si es apropiado, colorantes y mejoradores de adherencia o aglutinantes (por ejemplo para formulaciones de tratamiento de semillas). Los disolventes adecuados son agua, disolventes orgánicos tales como fracciones de aceite mineral o con un punto de ebullición medio a alto, tales como queroseno o petróleo diesel, además

petróleos de alquitrán de carbón y petróleos de origen vegetal o animal, hidrocarburos alifáticos, cíclicos y aromáticos, por ejemplo, tolueno, xileno, parafina, tetrahidronaftaleno, naftalenos alquilados o sus derivados, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, butanol y ciclohexanol, glicoles, cetonas tales como ciclohexanona y gamma-butirolactona, dimetilamidas de ácido graso, ácidos grasos y ésteres de ácido graso y disolventes fuertemente polares, por ejemplo aminas tales como N-metilpirrolidona.

Los portadores sólidos son tierras minerales tales como silicatos, geles de sílice, talco, caolines, carbonato cálcico, cal viva, greda, arcilla carcáreo ferruginosa, loess, arcillas, dolomita, tierra de diatomáceas, sulfato de calcio, sulfato de magnesio, óxido de magnesio, materiales sintéticos molidos, fertilizantes tales como, por ejemplo, sulfato de amonio, fosfato de amonio, nitrato de amonio, ureas y productos de origen vegetal tales como harina de cereal, harina de corteza de árbol, harina de madera y harina de cáscaras de nuez, polvos de celulosa y otros portadores sólidos.

Los tensioactivos adecuados (adyuvantes, edulcorantes, mejoradores de adherencia, dispersantes o emulsificantes) son sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo y de amonio de ácidos sulfónicos aromáticos tales como ácido ligninsulfónico (tipos Borresperse^{MR},

Borregard, Noruega) ácido fenolsulfónico, ácido naftalensulfónico (tipos Morwet[MR], Akzo Nobel, Estados Unidos), ácido dibutilnaftalensulfónico (tipos Nekal[MR], BASF, Alemania), y ácidos grasos, sulfonatos de alquilo, arilsufonatos de alquilo, sulfatos de alquilo, sulfatos de lauriléter, sulfatos de alcohol graso y hexa-, hepta- y octadecanolatos sulfatados, glicoléteres de alcohol graso sulfatados, además condensados de naftaleno o ácido naftalensulfónico con fenol y formaldehído, polioxietilen octilfeniléter, isoctilfenol etoxilado, octilfenol nonilfenol, éteres de alquilfenilpoliglicol, tributilfenilpoliglicoléter, tristearil-fenilpoliglicoléter, alcoholes de alquilarilpoliéter, alcohol y condensados de alcohol graso/óxido de etileno, aceite de ricino etoxilado, alquiléteres de polioxietileno, polioxipropileno etoxilado, alcohol laurílico poliglicoléter acetal, ésteres de sorbitol, licores de desecho de lignina-sulfito y proteínas, proteínas desnaturalizadas, polisacáridos (por ejemplo, metilcelulosa), almidones modificados hidrofóbicamente, alcoholes polivinílicos (tipos Mowiol[MR], Clariant, Suiza), policarboxilatos (tipos Sokolan[MR], BASF, Alemania), polialcoxilatos, polivinil-aminas (tipos Lupasol[MR], BASF, Alemania), polivinilpirrolidona y los copolímeros de los mismos.

Los ejemplos de mejoradores de adherencia (es decir,

compuestos que imparten una fluidez modificada a las composiciones, es decir, alta viscosidad bajo condiciones estáticas y baja viscosidad durante la agitación) son polisacáridos y arcillas orgánicas y anorgánicas tales como goma de xantano (Kelzan^{MR}, CP Kelco, U.S.A.), Rhodopol^{MR} 23 (Rhodia, Francia), Veegum^{MR} (RT. Vanderbilt, U.S.A.) o Attaclay^{MR} (Engelhard Corp., NJ, USA).

Los bactericidas se pueden agregar para la conservación y estabilización de la composición. Los ejemplos de bactericidas adecuados son aquellos basados en diclorofeno y alcohol bencílico hemiformal (Proxel^{MR} de ICI o Acticide^{MR} de RS de Thor Chemie y Kathon^{MR} MK de Rohm & Haas) y derivados de isotiazolinona tales como alquilisotiazolinonas y bencisotiazolinonas (Acticide^{MR} MBS de Thor Chemie).

Los ejemplos de agentes anticongelates adecuados son etilenglicol, propilenglicol, urea y glicerina.

Los ejemplos de agentes antiespumantes son emulsiones de silicona (tales como Silikon^{MR} SRE, Wacker, Alemania o Rhodorsil^{MR}, Rhodia, Francia), Alcoholes de cadena larga, ácidos grasos, sales de ácidos grasos, compuestos fluoro orgánicos y mezclas de los mismos.

Los colorantes adecuados son pigmentos de baja hidrosolubilidad y tintes solubles en agua. Los ejemplos que se pueden mencionar y las designaciones rodamina B, C. I. rojo pigmentado 112, C. I. rojo solvente 1, azul pigmento 15:4,

azul pigmento 15:3, azul pigmento 15:2, azul pigmento 15:1, azul pigmento 80, amarillo pigmento 1, amarillo pigmento 13, rojo pigmento 112, rojo pigmento 48.2, rojo pigmento 48.1, rojo pigmento 57.1, rojo pigmento 53:1, naranja pigmento 43, naranja pigmento 34, naranja pigmento 5, verde pigmento 36, verde pigmento 7, blanco pigmento 6, café pigmento 25, violeta básico 10, violeta básico 49, rojo ácido 51, rojo ácido 52, rojo ácido 14, azul ácido 9, amarillo ácido 23, rojo básico 10, rojo básico 108.

Los ejemplos de mejoradores de adherencia o aglutinantes son polivinilpirrolidonas, acetatos de polivinilo, alcoholes polivinílicos y éteres de celulosa (Tylose^{MR}, Shin-Etsu, Japón).

Los polvos, materiales para dispersión y polvos finos se pueden preparar por mezclado o molido de modo concomitante de los compuestos de fórmula I y, si es apropiado, sustancias activas adicionales con por lo menos un portador sólido.

Se pueden preparar gránulos, por ejemplo gránulos recubiertos, gránulos impregnados y gránulos homogéneos por unión de las sustancias activas a portadores sólidos. Los ejemplos de portadores sólidos son tierras minerales tales como geles de sílice, silicatos, talco, caolín, attaclay, carbonato cálcico, cal viva, greda, arcilla calcáreo ferruginosa, loes, arcilla, dolomita, tierra de diatomáceas,

sulfato de calcio, sulfato de magnesio, óxido de magnesio, materiales sintéticos molidos, fertilizantes tales como por ejemplo, sulfato de amonio, fosfato de amonio, nitrato de amonio, ureas y productos de origen vegetal tales como cereal, harina, harina de corteza de árbol, harina de madera y harina de cáscara de nueces, polvo de celulosa y otros portadores sólidos.

Los ejemplos para tipos de composición incluyen, pero no se limitan a: 1. Tipos de composición para dilución con agua, i) concentrados hidrosolubles (SL, LS): 10 partes en peso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención se disuelven en 90 partes en peso de agua o en un solvente hidrosoluble. Como una alternativa se agregan agentes humectantes u otros auxiliares. La sustancia activa se disuelve ante dilución con agua. De esta manera, se obtiene una composición que tiene un contenido de 10% en peso de sustancia activa. ii) concentrados dispersables (DC): 20 partes en peso de compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención se disuelven en 70 partes en peso de ciclo hexanona con adición de 10 partes en peso de un dispersante, por ejemplo, polivinilpirrolidona. La dilución con agua proporciona una dispersión. El contenido de sustancia activa es 20% en peso, iii) concentrados emulsificables (EC): 15 partes en peso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención se disuelven en 75 parte sen peso de xileno con

adición de dodecilbencensulfonato de calcio y etoxilato de aceite de ricino (en cada caso, 5 partes en peso). La dilución con agua proporciona una emulsión. La composición tiene un contenido de sustancia activa de 15% en peso. iv) emulsiones (EW, EO, ES): 25 partes en peso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención se disuelven en 35 partes en peso de xileno con la adición de dodecilbencensulfonato de calcio y etoxilato de aceite de ricino (en cada caso, 5 partes en peso). Esta mezcla se introduce en 30 partes en peso de agua por medio de una máquina emulsificante (Ultraturrax) y se elabora hasta una emulsión homogénea. La dilución con agua proporciona una emulsión. La composición tiene un contenido de sustancia activa de 25% en peso. v) Suspensiones (SC, OD, FS): En un molino de bolas agitado, 20 partes en peso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención se trituran con adición de 10 partes en peso de dispersantes y agentes humectantes y 70 partes en peso de agua o un disolvente orgánico para proporcionar una suspensión de sustancia activa fina. La dilución con agua proporciona una suspensión estable de la sustancia activa. El contenido de sustancia activa en la composición es 20% en peso. vi) Gránulos dispersables en agua y gránulos hidrosolubles, (WG, SG) 50 partes en peso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención se muelen finamente con adición de 50 partes en peso de dispersantes de agentes humectantes y se preparan como gránulos dispersables

en agua o hidrosolubles por medio de dispositivos técnicos (pr ejemplo, extrusión, torre de aspersión, lecho fluidizado). La dilución con agua proporciona una dispersión o solución estable de la sustancia activa. La composición tiene un contenido de sustancia activa de 50% en peso. vii) Polvos dispersables en agua y polvos hidrosolubles (WP, SP, SS, WS): 75 partes en peso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención se muelen en un molino de rotor-estator con adición de 25 partes en peso de dispersantes, agentes humectantes y gel de sílice. La dilución con agua proporciona una dispersión o solución estable de la sustancia activa. El contenido de sustancia activa de la composición es 75% en peso. viii) Gel (GF): En un molino de bolas agitado, 20 partes en peso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención se tritura con adición de 10 partes en peso de dispersantes, 1 parte en peso de agentes gelificantes wetters y 70 partes en peso de agua o de un disolvente orgánico para proporcionar una suspensión fina de la sustancia activa. La dilución con agua proporciona una suspensión estable de la sustancia activa por lo que se obtiene una composición con 20% (peso/peso) de la sustancia activa.

2. Tipos de composición para ser aplicados sin diluir: ix) Polvos que se pueden volver polvos finos (DP, DS): 5 partes en peso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención se muelen finamente y se mezclan perfectamente

con 95 partes en peso de caolín dividido finamente. Esto proporciona una composición que se puede volver un polvo muy fino que tiene un contenido de sustancia activa de 5% en peso.

x) Gránulos (GR, FG, GG, MG): 0.5 partes en peso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención se muelen finamente y se asocian con 99.5 partes en peso de portadores. Los métodos actuales son extrusión, secado por aspersión del lecho fluidizado. Esto proporciona gránulos que van a ser aplicados sin diluir que tienen un contenido de sustancia activa de 0.5% en peso. xi) Soluciones ULV (UL): 10 partes en peso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención se disuelven en 90 partes en peso de un disolvente orgánico, por ejemplo xileno. Esto proporciona una composición para ser aplicada sin diluir que tiene un contenido de sustancia activa de 10% en peso.

Las composiciones agroquímicas generalmente comprenden entre 0.01 y 95%, de manera preferible entre 0.1 y 90%, de manera más preferible entre 0.5 y 90% en peso de la sustancia activa. Las sustancias activas se utilizan con una pureza de 90% a 100%, de manera preferible de 95% a 100% (de acuerdo con el espectro RMN).

Los concentrados hidrosolubles (LS), concentrados fluibles (FS), polvos para tratamiento en seco (DS), polvos dispersables en agua para tratamiento en suspensión (WS), polvos hidrosolubles (SS), emulsiones (ES), concentrados

emulsificables (EC) y geles (GF) habitualmente se utilizan para propósitos de tratamiento de materiales de propagación de plantas, particularmente semillas. Estas composiciones se pueden aplicar a materiales de propagación de plantas, particularmente semillas, diluidos o sin diluir. Las composiciones en cuestión proporcionan, después de una dilución de dos a diez veces, concentraciones de sustancia activa desde 0.01 hasta 60% en peso, preferiblemente desde 0.1 hasta 40% en peso en preparaciones listas para usarse. La aplicación se puede llevar a cabo antes o durante la siembra. Los métodos para aplicación o tratamiento de compuestos y composiciones agroquímicas de los mismos, respectivamente, sobre el material de propagación de plantas, especialmente semillas, se conocen en el ámbito e incluyen apresto, recubrimiento, peletizado, generación de polvo, remojado y métodos de aplicación en surco del material de propagación. En una modalidad preferida, los compuestos o composiciones de la misma, respectivamente, se aplican sobre el material de propagación de la planta por un método tal como germinación no se introducen, por ejemplo, por apresto de semilla, peletizado, recubrimiento y formación de polvo fino.

En una modalidad preferida, se utiliza una composición de tipo de suspensión (FS) para tratamiento de semillas. Típicamente, una composición FS puede comprender 1-800 g/l de sustancia activa, 1-200 g/l de tensioactivo o 0 a

200 g/l de agente anticongelante, 0 a 400 g/l de aglutinante, 0 a 200 g/l de pigmento y hasta 1 litro de un disolvente, preferiblemente agua.

Las sustancias activas se pueden utilizar como tales o en forma de sus composiciones, por ejemplo, en forma de soluciones rociables directamente, polvos, suspensiones, dispersiones, emulsiones, dispersiones, pastas, productos que se pueden volver polvo fino, materiales para dispersión o gránulos por medio de aspersión, atomización, generación de polvo fino, diseminación, cepillado, inmersión o vertido. Las formas de aplicación dependen completamente de los propósitos destinados; se pretende asegurar en cada caso la distribución más fina posible de las sustancias activas de acuerdo con la invención. Las formas de aplicación acuosa se pueden preparar a partir de concentrados de emulsión, pastas o polvos humedecibles (polvos susceptibles de ser dispersados, dispersiones de aceite) mediante adición de agua. Para preparar emulsiones, las pastas o dispersiones oleosas, las sustancias como tales o disueltas en un aceite o disolvente se pueden homogeneizar en agua por medio de un humidificador, mejorador de adherencia, dispersante o emulsificante. De manera alternativa, es posible preparar concentrados constituidos de sustancia activa, humidificador, mejorador de adherencia, dispersante o emulsificante y, si es apropiado, disolvente o aceite y estos concentrados son adecuados para

dilución con agua.

Las concentraciones de sustancia activa en preparaciones listas para usarse puede variar dentro de intervalos relativamente amplios. En general, se les encuentra desde 0.0001 hasta 10%, de manera preferible 0.001 a 1% en peso de sustancia activa.

Las sustancias activas también se pueden utilizar con éxito en procesos de volumen ultrabajo (ULV, por sus siglas en inglés), es posible aplicar composiciones que comprenden más de 95% por ciento en peso de la sustancia activa, o incluso aplicar la sustancia activa sin aditivos.

Cuando se utiliza en protección de una planta, las cantidades de sustancias activas aplicadas son, dependiendo de la clase del efecto deseado, de 0.001 a 2 kg por ha, de manera preferible de 0.005 a 2 kg por ha, de manera más preferible de 0.005 a 0.9 kg por ha, en particular de 0.1 a 0.75 kg por ha.

En el tratamiento de materiales de propagación de planta tales como semillas, por ejemplo, por aplicación de un polvo fino, recubrimiento o drenado de las semillas, las cantidades de sustancia activa son de 0.1 a 1000 g, de manera preferible de 1 a 1000 g, de modo más preferible de 1 a 100 g y de manera mucho más preferible de 5 a 100 g por 100 kilogramos de material de propagación de planta (preferiblemente semilla) es lo que se requiere de manera general.

Cuando se utiliza en la protección de materiales o productos almacenados, la cantidad de sustancia activa aplicada depende de la clase de área de aplicación y sobre el efecto deseado. Las cantidades aplicadas habitualmente en la protección de materiales son, por ejemplo, 0.001 g a 2 kg, preferiblemente 0.005 a 1 kg de sustancia activa por metro cúbico de material tratado.

Diversos tipos de aceites, humectantes, adyuvantes, herbicidas, bactericidas, otros fungicidas y/o plaguicidas se pueden agregar a las sustancias activas o las composiciones que los comprenden, si es apropiado no hasta inmediatamente antes de su uso (mezcla de tanque). Estos agentes se pueden mezclar con las composiciones de acuerdo con la invención en una relación en peso de 1:100 a 100:1, preferiblemente 1:10 a 10:1.

Los adyuvantes los cuales se pueden utilizar son en particular polisiloxanos modificados orgánicos tales como Break Thru S 240^{MR}; alcoxilatos de alcohol tal como Atplus 245^{MR}, Atplus MBA 1303^{MR}, Plurafac LF 300^{MR} y Lutensol ON 30^{MR}; polímeros de bloque de EO/PO, por ejemplo Pluronic RPE 2035^{MR} y Genapol B^{MR}; etoxilatos de alcohol tal como Lutensol XP 80^{MR}; y dioctil sulfosuccinato de sodio tal como Leophen RA^{MR}.

Las composiciones de acuerdo con la invención pueden, en forma de uso como fungicidas, también estar presentes junto con otras sustancias activas, por ejemplo con

herbicidas, insecticidas, reguladores de crecimiento, fungicidas o también con fertilizantes o con premezclas o, si es apropiado, no sino hasta inmediatamente antes de su uso (mezcla de tanque).

El mezclado de los compuestos de fórmula I o las composiciones que las comprenden en la forma de uso como fungicidas con otros fungicidas en muchos casos resulta en una expansión del espectro de actividad fungicida que se obtiene o en la prevención de desarrollo de resistencia a fungicidas. Además, en muchos casos, se obtienen efectos sinergísticos.

La siguiente lista de sustancias activas junto con las cuales los compuestos de acuerdo con la invención se pueden utilizar se pretende que ilustre las posibles combinaciones pero no las limita:

A) estrobilurinas azoxistrobina, dimoxistrobina, enestroburina, fluoxastrobina, kresoxim-metilo, metominostrobina, orisastrobina, picosistrobina, piraclostrobina, piribencarb, trifloxistrobina, 2-(2-(6-(3-cloro-2-metil-fenoxi)-5-fluoro-pirimidin-4-iloxi)-fenil)-2-metoxiimino-N-metil-acetamida, éster metílico del ácido 3-metoxi-2-(2-(N-(4-metoxi-fenil)-ciclopropan-carboximidoilsulfanilmetil)-fenil)-acrílico, (2-cloro-5-[1-(3-metilbenciloxiimino)etil]-bencil)carbamato y 2-(2-(3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-alilidenoaminooximetil)-fenil)-2-metoxiimino-N-metil-acetamida;

B) carboxamidas y carboxanilidas: benalaxilo, benalaxil-M- benodanil, bixafeno, boscalida, carboxina, fenfuram, fenhexamid, flutolanilo, furametpir, isopirazam, isotianilo, quiralaxilo, me-pronil, metalaxil, metalaxil-M (mefenoxam), ofurace, oxadixil, oxicarboxina, pentiopirad, sedaxano, tecloftalam, tifluzamida, tiadinil, 2-amino-4-metil-tiazol-5-carboxanilida, 2-cloro-N-(1,1,3-trimetil-indan-4-il)-nicotinamida, N-(3',4',5'-trifluorobifenil-2-il)-3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, N-(4'-trifluorometiltiobifenil-2-il)-3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, N-(2-(1,3-dimetil-butil)-fenil)-1,3-dimetil-5-fluoro-1H-pirazol-4-carboxamida y N-(2-(1,3,3-trimetil-butil)-fenil)-1,3-dimetil-5-fluoro-1H-pirazol-4-carboxamida; morfólidos carboxílicos; dimetomorf, flumorf, pirimorf, amidas de ácido benzoico: flumetover, fluopicolida, fluopiram, zoxamida, N-(3-etil-3,5,5-trimetil-ciclohexil)-3-formilamino-2-hidroxi-benzamida; otras carboxamidas; carpropamida, diciclomet, mandiproamida, oxitetraciclina, siltiofarm y amida del ácido N-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclopropancarboxílico;

C) azoles y triazoles: azaconazol, bitertanol, bromuconazol, ciproconazol, difenoconazol, diniconazol, diniconazol-M, epoxiconazol, fenbuconazol, fluquinconazol, flusilazol, flutriafol, hexaconazol, imibenconazol, ipconazol, metconazol, miclobutanilo, oxpoconazol, paclobutrazol,

penconazol, propiconazol, protioconazol, semiconazol, tebuconazol, tetraconazol, triadimefon, triadimenol, triticonazol, uniconazol, 1-(4-cloro-fenil)-2-[(1,2,4]triazol-1-il)-cicloheptanol; imidazoles: ciazofamida, imazalilo, pefurazoato, procloraz, triflumizol; bencimidazoles: benomil, carbendazim, fuberidazol, tiabendazol; otros: etaboxam, etridiazol, himexazol y 2-(4-cloro-fenil)-N-[4-(3,4-dimetoxi-fenil)-isoxazol-5-il]-2-prop-2-iniloxi-acetamida;

D) compuestos heterocíclicos piridinas: fluazinam, pirifenox, 3-[5-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-isoxazolidin-3-il]-piridina, 3-[5-(4-metil-fenil)-2,3-dimetil-isoxazolidin-3-il]-piridina, 2,3,5,6-tetra-cloro-4-metansulfonil-piridina, 3,4,5-tricloropiridin-2,6-dicarbonitrilo, N-(1-(5-bromo-3-cloro-piridin-2-il)-etil)-2,4-dicloronicotinamida, N-[(5-bromo-3-cloro-piridin-2-il)-metil]-2,4-dicloro-nicotinamida, pirimidinas; bupirimato, ciprodinil, diflumetorim, fenarimol, ferimzona, mepanipirim, nitrapirim, nuarimol, pirimetanil; piperazinas; triforina, pirroles; fenpiclonil, fludioxonil; morfolinas; aldimorf, dodemorf, dodemorf-acetato, fenpropimorf, tridemorf; piperidinas: fenpropidina;; dicarboxamidas: fluoroimida, iprodiona, procimidona, vinclozolina; heterociclos de 5 miembros no aromáticos: famoxadona, fenamidona, flutianilo, octilinona, probenazol, éster S-alílico del ácido 5-amino-2-isopropopil-3-oxo-4-orto-tolil-2,3-dihidro-pirazol-1-carbotioico; otros: acibenzolar-S-

metilo, amisulbrom, anilazina, blasticidina-S, captafol, captano, quinometionat, dazomet, debacarb, diclomezina, difenzoquat, difenzoquat-metilsulfato, fenoxanil, Folpet, ácido oxolínico, piperalina, proquinazida, piroquilon, quinoxifeno, triazóxido, triciclazol, 2-butoxi-6-yodo-3-propilcromen-4-ona, 5-cloro-1-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-2-metil-1H-bencimidazol, 5-cloro-7-(4-metilpiperidin-1-il)-6-(2,4,6-trifluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina y 5-etil-6-octil-[1,2,4]tirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;

E) carbamatos tio- y ditiocarbamatos: ferbam, mancozeb, maneb, metam, metasulfocarb, metiram, propineb, tiram, zineb, ziram; carbamatos: bentiavalicarb, dietofencarb, iprovalicarb, propamocarb, clorhidrato de propamo-carborundum, valifenal y éster 4-fluorofenílico del ácido N-(1-(1-(4-cianofenil)etansulfonil)-but-2-il)carbámico;

F) otras sustancias activas – gaunidinas: guanidina, dodina, base libre de dodina, guazatina, guazatina-acetato, iminoctadina, iminoctadina-triacetato, iminoctadina-tris(albesilato); antibióticos: kasugamicina, clorhidrato-hidrato de kasugamicina, estreptomicina, polioxina, validamicina A; derivados de nitrofenilo; binapacrilo, dinobuton, dinocap, nitrtal-isopropilo, tecnazen compuestos organometálicos: sales de fentina como fentin acetato, cloruro de fentina o hidróxido de fentina; compuestos heterociclilo que contienen azufre: ditianon, isoprotiolano; compuestos de

organofósforo: edifenfos, fosetil, fosetil-aluminio, iprobenfos, ácidos fosforosos y sus sales, pirazofos, tolclofos-metilo; compuestos de organocloro: clorotalonilo, diclofluanida, diclorofeno, flusulfamida, hexaclorobenceno, pencicuron, pentaclorofenol y sus sales, ftalida, quintoceno, tiofanato-metilo, tolilfluanida, N-(4-cloro-2-nitrofenil)-N-etil-4-metil-bencensulfonamida; sustancias activas inorgánicas; mezcla de Bordeaux, acetato de cobre, hidróxido de cobre, oxicloruro de cobre, sulfato de cobre básico, azufre, bifenilo, bronopol, ciflufenamida, cimoxanilo, difenilamina, metrafenona, mildiomicina, oxina-cobre, prohexadiona-calcio, espiroxamina, tolilfluanida, N-(ciclopropilmetoxiimino-(6-difluoro-metoxi-2,3-difluorofenil)-metil)-2-fenilacetamida, N'-(4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-2,5-dimetil-fenil)-N-etil-N-metilformamidina, N'-(4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-2,5-dimetil-fenil)-N-etil-N-metil-formamidina, N'-(2-metil-5-trifluorometil-4-(3-trimetilsilanil-propoxi)-fenil)-N-etil-N-metilformamidina, N'-(5-difluorometil-2-metil-4-(3-trimetilsilanil-propoxi)-fenil)-N-etil-N-metilformamidina, metil-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida del ácido 2-{1-[2-(5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acetil]-piperidin-4-il}-tiazol-4-carboxílico, metil-(R)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il-amida del ácido 2-{1-[2-(5-metil-S-trifluorometil-pirazol-i-iO-acetil-piperidin-ilJ-tiazol-

carboxílico, éster 6-terbutil-8-fluoro-2,3-dimetilquinolin-4-ílico del ácido acético y éster 6-terbutil-8-fluoro-2,3-dimetil-quinolin-4-ílico del ácido metoxiacético;

G) reguladores del crecimiento, ácido absísico, amidoclor, ancimidol, 6-bencilaminopurina, brasinolida, butralina, clormequat (cloruro de clormecuat), cloruro de colina, ciclanilida, daminozida, diquegulac, dimetipina, 2,6-dimetilpuridina, etefon, flumetralina, flurprimidol, flutiacet, forclorfenuron, ácido giberélico, inabenfida, ácido indol-3-acético, hidrazida maleica, mefluidida, mepicuat (cloruro de mepicuat), ácido naftalenacético, N-6-benciladenina, paclobutrazol, prohexadiona (prohexadiona-calcio), prohidrojasmona, tidiazuron, triapentenol, fosforotritioato de tributilo, ácido 2,3,5-tri-yodobenzoico, trinexapac-etilo y uniconazol;

H) herbicidas acetamidas: acetoclor, alaclor, butaclor, dimetaclor, dimetenamida, flufen-acet, mefenacet, metolaclor, metazaclor, napropamida, naproanilida, petoxamida, pretilaclor, propaclor, tenilclor; derivados de aminoácidos; bilanafos, glifosato, glufosinato, sulfosato; ariloxifenoxipropionatos: clodinafop, cialofop-butilo, fenoxaprop, fluazifop, haloxifop, metamifop, propaquizafop, quizalofop, quizalofop-P-terfurilo; Bipiridilos: diquat, paraquat; (tio)carbamatos: asulam, butilato, carbetamida, desmedifam, dimepiperato, eptam (EPTC), esprocarb, molinato,

orbencarb, fenmedifam, prosulfocarb, piributicarb, tiobencarb, trialato; ciclohexanodionas: butroxidim, cletodim, cicloxidim, profoxidim, setoxidim, tepraloxidim, tralcoxidim; -dinitroanilinas; benfluralina, etalfluralina, orizalina pendimetalina, prodiamina, trifluralina; éteres de difenilo: acifluorfeno, aclonifeno, bifenox, diclofop, etoxifeno, fomesafeno, lactofeno, oxifluorfeno; hidroxibenzonitrilos: bomoxinilo, diclobenilo, ioxinilo; -imidazolinonas: imazametabenz, imazamox, imazapic, imazapir, imazaquin, imazetapir; ácidos fenoxiacéticos: clormeprop, ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D), 2,4-DB, diclorprop, MCPA, MCPA-tioetilo, MCPB, Mecoprop; pirazinas; cloridazon, flufenpir-etilo, flutiacet, norfluorazona, piridato, piridinas: aminopiralida, clopiralida, diflufenican, ditiopir, fluridona, fluroxipir, picloram, picolinafeno, tiazopir; sulfonilureas; amidosulfuron, azimsulfuron, bensulfuron, clorimuron-etilo, clorsulfuron, cinosulfuron, ciclosulfamuron, etoxisulfuron, flazasulfuron, flucetosulfuron, flupirsulfuron, foramsulfuron, halosulfuron, imazosulfuron, yodosulfuron, mesosulfuron, metsulfuron-metilo, nicosulfuron, oxasulfuron, primisulforon, prosulfuron, pirazosulfulron, rimsulfuron, sulfometuron, sulfosulfuron, tifensulfuron, triasulsufuron, tribenuron, trifloxisulfuron, triflusulfuron, tritosulfuron, 1-((2-cloro-6-propil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)sulfonil)-3-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)urea; triazinas: ametrin, atrazina,

cianazina, dimetametrin, etioxin, hexazinona, metamitron, metribuzina, prometrin, simazina, terbutilazina, terbutrin, triaziflam; ureas: clorotoluron, daimuron, diuron, flometuron, isoproturon, linuron, metabenzotiazuron, tebutiuron; otros inhibidores de acetolactato sintasa: bispiribac-sodio, cloransulam-metilo, diclosulam, florasulam, flucarbazona, flumetsulam, metosulam, orto-sulfamuron, penoxsulam, propoxicarbazona, piribambenz-propilo, piribenzoxim, piriftalida, piriminobac-metilo, pirimisulfano, piritiobac, piroxasulfona, piroxsulam; otros: amicarbazona, aminotriazol, anilofos, beflubutamida, benazolina, bencar-bazona, benfluresato, benzofenap, bentazona, benzobiciclon, bromacilo, bromo-butida, butafenacilo, butamifos, cafenstrol, carfentrazona, cinidon-etilo, clortal, cinmetilina, clomazona, cumiluron, ciprosulfamida, dicamba, difenzocuat, difluofenzopir, Drechslera monoceras, endotal, etofumesato, etobenzanida, fen-trazamida, flumiclorac-pentilo, flumioxazina, flupoxam, flurocloridona, flurtamona, indanofano, isoxabeno, isoxaflutol, lenacil, propanil, propizamida, quinclorac, quinmerac, mesotriona, ácido metil arsónico, naptalam, oxadiargilo, oxadiazona, oxaziclomefona, pentoxazona, pinoxaden, piraclonilo, piraflufen-etilo, pirasulfotol, pirazoxifeno, pirazolinato, quinoclamina, saflufenacilo, sulcotriona, sulfentrazona, terbacilo, tefuriltriona, tembotriona, tiencarbazona, topramezona, 4-

hidroxi-3-[2-(2-metoxi-etoximetil)-6-trifluorometil-piridin-3-carbonil]-biclo[3.2.1]oct-3-en-2-ona, éster etílico del ácido (3-[2-cloro-4-fluoro-5-(3-metil-2,6-dioxo-4-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-fenoxi]-piridin-2-iloxi)-acético, éster metílico del ácido 6-amino-5-cloro-2-ciclopropil-pirimidin-4-carboxílico, 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metil-fenoxi)piridazin-4-ol, 4-amino-3-cloro-6-(4-clorofenil)-5-fluoropiridin-2-carboxílico, éster metílico del ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxi-fenil)-piridin-2-carboxílico, y éster metílico del ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-dimetilamino-2-fluorofenil)-piridin-2-carboxílico;

I) insecticidas – organo(tio)fosfatos: acefato, azametifos, azinfos-metilo, clorpirifos; clorpirifos-metilo, clorfenvinfos, diazinon, diclorvos, dicrotofos, dimetoato, disulfoton, etion, fenitrotion, fention, isoxation, malation, metamidofos, metadition metil-paration, mevinfos, monocrotofos, oxidemeton-metilo, paraoxon, paration, fentoato, fosalona, fosmet, fosfamidon, forato, foxima, pirimifos-metilo, profenofos, protiofos, sulfopros, tetra-clorbinfos, terbufos, triazofos, triclorfon; carbamatos: alanicarb, aldicarb, bendiocarb, benfuracarb, carbarilo, carbofurano, carbosulfano, fenoxicarb, furatiocarb, metiocarb, metomil, oxamil, pirimicarb, propoxur, tiodicarb, triazamato; piretroides: aletrin, bifentrin, ciflutrin, cihalotrin,

cifenotrin, cipermetrin, alfa-cipermetrin, beta-cipermetrin, zeta-cipermetrin, deltametrin, esfenvalerato, etofenprox, fenpropatrina, fenvalerato, imiprotrina, lambda-cihalotrin, permetrin, praletrin, piretrin I y II, resmetrin, silafluofeno, tau-fluvalinato, teflutrin, tetrametrin, tralometrin, transflutrin, proflutrin, dimeflutrin; reguladores del crecimiento de insectos: a) inhibidores de síntesis de quitina; benzoilureas: clorfluazuron, ciramazina, diflubenzuron, flucicloxuron, flufenoxuron, hexaflumuron, lufenuron, novaluron, teflubenzuron, triflumuron; buprofezina, diofenolano, hexitiazox, etoxazol, clofentazina; b) antagonistas de ecdisona: halofenozida, metoxifenozida, tebufenozida, azadiractina; c) juvenoides: piriproxifeno, metopreno, fenoxicarb; d) inhibidores de biosíntesis de lípidos: espirodiclofeno, espiromesifeno, espirotetramat; compuestos agonistas/antagonistas de receptor nicotínico: clotianidina, dinotefurano, imidacloprid, tiametoxam, nitenpiram, acetamiprid, tiacloprid, 1-(2-cloro-tiazol-5-ilmetil)(-2-nitrimino-3,5-dimetil-[1,3,5]triazinano; compuestos antagonistas de GABA: endosulfano, etiprol, fipronil, vaniliprol, pirafluprol, piriprol, amida del ácido 5-amino-1-(2,6-dicloro-4-metil-fenil)-4-sulfinamoil-1H-pirazol-3-carbotioico; insecticidas de lactona macrocíclicos: abamectina, emamectina, milbemectina, lepimectina, espinosad, espinetoram; acaricidas del inhibidor I de transporte de

electrón mitocondrial (METI): fenazaquin, piridabeno, tebufenpirad, tolfenpirad, flufenerim; compuestos METI II y III: acequinocilo fluaciprim, hidrametilnon; desacopladores: clorfenapir; - inhibidores de fosforilación oxidativa; cihexatina, diafentiuron, óxido de fenbutatina, propargita; compuestos interruptores de moulting: criomazina; inhibidores de función de oxidasa mixtos: butóxido de piperonilo; bloqueadores de canal de sodio: indoxacarb, metaflumizona; - otros: benclotiaz, bifenazato, cartap, flonicamida, piridalilo, pirmetrozina, azufre, tiociclam, flubendiamida, clorantraniliprol, ciazipir (HGW86), cienopirafeno, flupirazofos, ciflumetofeno, amidoflumet, imiciafos, bistrifluron y pirifluquinazona.

La presente invención se relaciona adicionalmente con composiciones agroquímicas que comprenden una mezcla de por lo menos un compuesto de fórmula I (componente I) y por lo menos una sustancia activa adicional útil para protección de plantas, por ejemplo que se selecciona de los grupos A) a I) (componente 2), en particular un fungicida adicional, por ejemplo uno o más fungicidas de los grupos A) a F), como se describe en lo anterior y, si se desea, un disolvente adecuado o un portador sólido. Estas mezclas son de interés particular puesto que muchas de ellas en la misma tasa de aplicación muestran eficiencias más grandes contra hongos dañinos. Además, el combatir hongos dañinos con una mezcla de

compuestos de fórmula I y por lo menos un fungicida de los grupos A) a F), como se describe en lo anterior es más eficiente que combatir estos hongos con compuestos individuales de fórmula I o fungicidas individuales de los grupos A) a F). Al aplicar compuestos de fórmula I junto con por lo menos una sustancia activa de los grupos A) a I) se puede obtener un efecto sinergístico, es decir, se obtiene más de una simple adición de efectos individuales (mezclas sinergísticas).

De acuerdo con esta invención, la aplicación de los compuestos de fórmula I junto con por lo menos una sustancia activa adicional debe entenderse que indica que por lo menos un compuesto de fórmula I y por lo menos una sustancia activa adicional se presentan simultáneamente en el sitio de acción (es decir, los hongos dañinos que van a ser controlados o sus hábitat tales como plantas infectadas, materiales de propagación vegetal, particularmente semillas, superficies, materiales o el suelo así como las plantas, materiales de propagación de plantas, particularmente semillas, suelo, superficies, materiales o habitaciones que van a ser protegidas de ataque por hongo (en una cantidad fungicida eficaz). Esto se puede obtener al aplicar los compuestos de la fórmula I y por lo menos una sustancia activa adicional, simultáneamente, ya sea de modo conjunto (por ejemplo, como una mezcla en el tanque) o por separado, o en sucesión, en

donde el intervalo de tiempo entre las aplicaciones individuales se selecciona para asegurar que la sustancia activa aplicada aún se encuentre en el sitio de acción en cantidad suficiente en el momento de aplicación de una o varias sustancias activas adicionales. El orden de aplicación no es esencial para el funcionamiento de la presente invención.

En mezclas binarias, es decir, composiciones de acuerdo con la invención que comprenden un compuesto I (componente 1) y una sustancia activa adicional (componente 2), por ejemplo una sustancia activa de los grupos A) a I), la relación en peso del componente 1 y del componente 2 generalmente depende de las propiedades de las sustancias activas utilizadas, habitualmente están en el intervalo de 1:100 a 100:1, de manera regular en el intervalo de 1:50 a 50:1, preferiblemente en el intervalo de 1:20 a 20:1, de manera más preferible en el intervalo de 1:10 a 10:1 y en particular en el intervalo de 1:3 a 3:1.

En mezclas terciarias, es decir, composiciones de acuerdo con la invención que comprenden un compuesto I (componente 1) y una primera sustancia activa adicional (componente 2) y una segunda sustancia activa adicional (componente 3), por ejemplo, dos sustancias activas de los grupos A) a I), la relación en peso del componente 1 y del componente 2 depende de las propiedades de las sustancias

activas utilizadas, preferiblemente está en el intervalo de 1:50 a 50:1, y particularmente en el intervalo de 1:10 a 10:1, y la relación en peso del componente 1 y del componente 3 preferiblemente está en el intervalo de 1:50 a 50:1, y particularmente en el intervalo de 1:10 a 10:1.

Los componentes pueden ser utilizados individualmente o de antemano de modo parcial o completo mezclados entre sí para preparar la composición de acuerdo con la invención. También es posible que sean empacados y utilizados adicionalmente como composición de combinación tal como un kit de partes.

En una modalidad de la invención, los kits pueden incluir uno o más, incluyendo la totalidad de los componentes que se pueden utilizar para preparar una composición agroquímica objetivo. Por ejemplo, los kits pueden incluir uno o más componentes fungicidas y/o un componente adyuvante y/o un componente insecticida y/o un componente regulador de crecimiento y/o un herbicida. Uno o más de los componentes pueden combinarse de antemano juntos o se pueden preformular. En aquellas modalidades, en donde más de dos componentes se proporcionan en un kit, los componentes se pueden combinar de antemano juntos y de esta manera se empacan en un recipiente único tal como un frasco, botella, lata, saco, bolsa o recipiente. En otras modalidades, dos o más componentes de un kit se pueden empacar por separado, es decir, no

preformulados. De esta manera, los kits pueden incluir uno o más recipientes separados tales como frascos, latas, botellas, sacos, bolsas o recipientes, cada recipiente contiene un componente separado para una composición agroquímica. En ambas formas, un componente del kit se pueden aplicar por separado de o junto con los componentes adicionales o como un componente de una composición de combinación de acuerdo con la invención para preparar la composición de acuerdo con la invención.

El usuario aplica la composición de acuerdo con la invención habitualmente a partir de un dispositivo de predosificación, un aspersor de knapsack, un tanque de aspersión o un plano de aspersión. Aquí, la composición agroquímica está constituida con agua y/o amortiguador hasta la concentración de aplicación deseada, es posible, si es apropiado, para agregar auxiliares adicionales y el licor de aspersión listo para utilizarse o la composición agroquímica de acuerdo con la invención de esta manera se obtiene. En algunas modalidades, 50 a 500 litros de licor de aspersión listo para utilizarse se aplican por hectárea de área útil agrícola. En algunas modalidades, se aplican por hectárea 100 a 400 litros de licor de aspersión listo para usarse. En algunas modalidades, la invención proporciona un kit para aplicación de invernadero de una composición de la invención lista para usarse.

De acuerdo con una modalidad, los componentes individuales de la composición de acuerdo con la invención tales como partes de un kit o partes de una mezcla binaria o ternaria se pueden mezclar por el usuario mismo en un tanque de aspersión y se pueden agregar a auxiliares adicionales, si es apropiado (mezcla de tanque). En una modalidad adicional, ya sea los componentes individuales de la composición de acuerdo con la invención o componentes premezclados parcialmente, por ejemplo, componentes que comprenden compuestos de fórmula I y/o sustancias activas de los grupos A) a I), se pueden mezclar por el usuario en un tanque de aspersión y se pueden agregar auxiliares y aditivos adicionales, si es apropiado (mezcla de tanque).

En una modalidad adicional, ya sea componentes individuales de la composición de acuerdo con la invención o componentes premezclados parcialmente, por ejemplo, componentes que comprenden compuestos de fórmula I y/o sustancias activas de los grupos A) a I) se pueden aplicar de manera conjunta (por ejemplo, después del mezclado en tanque) o de modo consecutivo.

En algunas modalidades, la invención proporciona una mezcla que comprende un compuesto de fórmula I (componente 1) y por lo menos una sustancia activa que se selecciona del grupo de estrobilurinas del grupo A) (componente 2) y que se seleccionan particularmente de azoxistrobina, dimoxistrobina,

fluoxastrobina, cresoxim-metilo, orisastrobina, picoxistrobina, piraclostrobina y trifloxistrobina.

En algunas modalidades, la invención proporciona una mezcla que comprende un compuesto de fórmula I (componente I) y por lo menos una sustancia activa que se elecciona de carboxamidas del grupo B) (componente 2). En algunas modalidades, la carboxamida se selecciona del grupo que consiste de bixafeno, boscalida, sedexano, fenhexamida, metalaxilo, isopirazam, mefenoxam, ofurace, dimetomorf, flumorf, fluopicolida (picobenzamida), zoxamida, carpropamida, mandipropamida y N-(3',4',5'-trifluorobifenil-2-il)-3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida.

En algunas modalidades, la invención proporciona una mezcla que comprende un compuesto de fórmula I (componente 1) y por lo menos una sustancia activa que se selecciona de los azoles del grupo C) (componente 2). En algunas modalidades, el azol se selecciona del grupo que consiste de ciproconazol, difenoconazol, epoxiconazol, fluquinconazol, flusilazol, flutriafol, metconazol, miclobutanilo, penconazol, propiconazol, protioconazol, triadimefon, triadimenol, tebuconazol, tetraconazol, triticonazol, procloraz, ciazofamida, benomilo, carbendazim y etaboxam.

En algunas modalidades, la invención proporciona una mezcla que comprende un compuesto de fórmula I (componente 1) y por lo menos una sustancia activa que se selecciona de

compuestos heterocíclicos del grupo D) (componente 2). En algunas modalidades, los compuestos heterocíclicos del grupo D) se seleccionan del grupo que consiste de fluazinam, ciprodinilo, fenarimol, mepanipirim, pirimetanil, triforina, fludioxonilo, dodemorf, fenpropimorf, tridemorf, fenpropidina, iprodiona, vinclozolina, famoxadona, fenamidona, probenazol, proquinazid, acibenzolar-S-metilo, captafol, folpet, fenoxanilo, quinoxifeno y 5-etil-6-octil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-amina.

En algunas modalidades, la invención proporciona una mezcla que comprende un compuesto de fórmula I (componente 1) y por lo menos una sustancia activa que se selecciona de los carbamatos del grupo E) (componente 2). En algunas modalidades, los carbamatos se seleccionan del grupo que consiste de mancozeb, metiram, propineb, tiram, iprovalicarb, bentiavilacarb y propamocarb.

En algunas modalidades, la invención proporciona una mezcla que comprende un compuesto de fórmula I (componente 1) y por lo menos una sustancia activa que se selecciona de los fungicidas indicados en el grupo F) (componente 2). En algunas modalidades, los fungicidas del grupo F) se seleccionan del grupo que consiste de ditianon, sales de fentina, tales como acetato de fentina, fosetil, fosetil aluminio, H3PO3 y sales de los mismos, clortalonilo, diclofluanida, tiofanat-metilo, acetato de cobre, hidróxido de cobre, oxicloruro de cobre,

sulfato de cobre, azufre, cimoxanilo, metrafenona y espiroxamina.

Las sustancias activas a las que se hace referencia como el componente 2, su preparación y su actividad contra hongos dañinos es conocida en el ámbito. En algunas modalidades, estas sustancias están disponibles comercialmente. Los compuestos descritos por la nomenclatura de IUPAC, su preparación y su actividad fungicida también se conoce en el ámbito (véase Can. J. Plant Sci. 48(6), 587-94, 1968; EP-A 141 317; EP-A 152 031; EP-A 226 917; EP-A 243 970; EP-A 256 503; EP-A 428 941; EP-A 532 022; EP-A 1 028 125; EP-A 1 035 122; EP-A 1 201 648; EP-A 1 122 244, JP 2002316902; DE 19650197; DE 10021412; DE 102005009458; US 3,296,272; US 3,325,503; WO 98/46608; WO 99/14187; WO 99/24413; WO 99/27783; WO 00/29404; WO 00/46148; WO 00/65913; WO 01/54501; WO 01/56358; WO 02/22583; WO 02/40431; WO 03/10149; WO 03/1 1853; WO 03/14103; WO 03/16286; WO 03/53145; WO 03/61388; WO 03/66609; WO 03/74491; WO 04/49804; WO 04/83193; WO 05/120234; WO 05/123689; WO 05/123690; WO 05/63721; WO 05/87772; WO 05/87773; WO 06/15866; WO 06/87325; WO 06/87343; WO 07/82098; WO 07/90624).

Las mezclas de sustancias activas se pueden preparar como composiciones que comprenden además de los ingredientes activos, por lo menos un ingrediente inerte por medios habituales, por ejemplo, por los medios indicados para las

composiciones de los compuestos de fórmula I.

Respecto a los ingredientes habituales de estas composiciones se puede hacer referencia a las explicaciones indicadas para las composiciones que contienen compuestos de fórmula I.

Las mezclas de las sustancias activas de acuerdo con la presente invención son adecuadas como fungicidas dado que son compuestos de fórmula I. En algunas modalidades, las mezclas y composiciones de la presente invención son útiles para la protección de plantas contra un espectro amplio de hongos fitopatogénicos. En algunas modalidades, los hongos fitopatogénicos son de las clases de Ascomycetes, Basidiomycetes, Deuteromycetes y Peronosporomycetes (sinónimo, Oomycetes).

Los compuestos de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también son adecuados para tratar enfermedades en el hombre y en animales, especialmente como antimicóticos, para tratar cáncer y para tratar infecciones por virus. El término "antimicótico", como se distingue el término "fungicida" se refiere a un medicamento para combatir hongos zoopatogénicos o humanopatogénicos, es decir, para combatir hongos en animales, especialmente en mamíferos (que incluyen humanos) y aves.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un medicamento que comprende por lo menos un

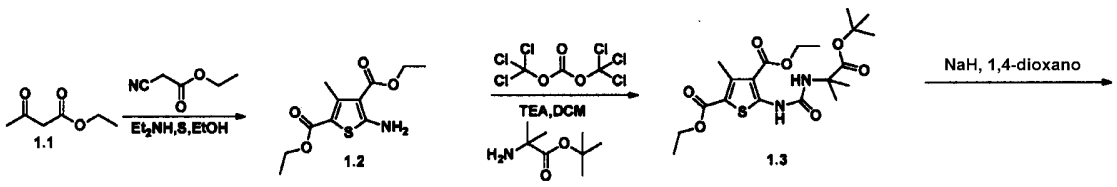
compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

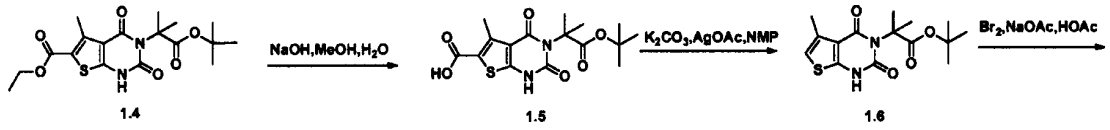
En algunas modalidades, la invención se relaciona con el uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para preparar un medicamento antimicótico; es decir, para preparar un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de infección con hongos patogénicos para los humanos y/o patogénicos para los animales.

EJEMPLIFICACION

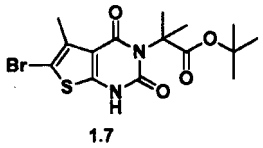
Como se muestra en los ejemplos siguientes, en algunas modalidades ejemplares, los compuestos se preparan de acuerdo con los siguientes procedimientos generales. Se apreciará que aunque los métodos generales muestran la síntesis de ciertos compuestos de la presente invención, los siguientes métodos generales y otros métodos conocidos por una persona habitualmente experta en el ámbito se pueden aplicar a todos los compuestos y subclases y especies de cada uno de estos compuestos, como se describe en la presente.

Ejemplo 1: intermediario 1.7.





1.4 1.5 1.6



1.7

Síntesis del compuesto 1.2. En un matraz de fondo redondo de 2000 ml se coloca una solución de 3-oxobutanoato de etilo (320 g, 2.46 moles, 1.00 equivalente), azufre (80 g, 1.00 equivalente) y 2-cianoacetato de etilo (280 g, 2.48 moles, 1.00 equivalente) en 600 ml de etanol. Esto es seguido por la adición de morfolina a gotas (235 g, 1.00 equivalentes) con agitación a 45°C durante 30 min. La solución resultante se agita durante 5 h a 60°C. Los sólidos se separan por filtración. La solución se diluye con 3000 ml de H_2O. Los sólidos se recolectan por filtración y la torta de filtro se lava con 1 l de EtOH 30%. La purificación proporciona 380 g (60%) de 5-amino-3-metiltiofen-2,4-dicarboxilato de 2,4-dietilo como un sólido amarillo.

Síntesis del compuesto 1.3. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 2000 ml purgado y mantenido bajo una atmósfera inerte de nitrógeno se coloca 5-amino-3-metiltiofen-2,4-dicarboxilato de 2,4-dietilo (200 g, 777.28 mmol, 1.00 equivalentes) y 1000 ml de diclorometano. Esto es seguido por

la adición de carbonato de ditriclorometilo (76.9 g, 259.14 mmol, 0.33 equivalentes) a 0°C. Esto es seguido por la adición de TEA (314 g, 3.10 moles, 3.99 equivalentes) a gotas con agitación, a 0°C durante 2 h. La solución resultante se agita durante 3 h a 0°C. A esto se agrega 2-amino-2-metilpropanoato de terbutilo (152 g, 776.70 mmol, 1.00 equivalentes) a 0°C. La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La reacción después se suspende por la adición de 1 l de agua. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El producto crudo se recristaliza a partir de EA/PE en la relación de 1:10 para proporcionar 105 g (31%) de 1.3 como un sólido amarillo.

Síntesis del compuesto 1.4. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 1 l, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se coloca 1.3 (42 g, 94.91 mmol, 1.00 equivalentes) en 400 ml de 1,4-dioxano. Esto es seguido por la adición de hidruro de sodio (5.7 g, 142.50 mmol, 1.50 equivalentes) a 10°C. La solución resultante se agita durante 2 h a 110°C. La reacción después se suspende por la adición de 500 ml de NH_4Cl acuoso saturado. La solución resultante se extrae con 3 x 200 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan y concentran bajo vacío. El producto crudo se recristaliza a partir de EA/PE en la relación de 1:10. La purificación proporciona 24.4 g (65%) de 1.4 como un sólido blanco.

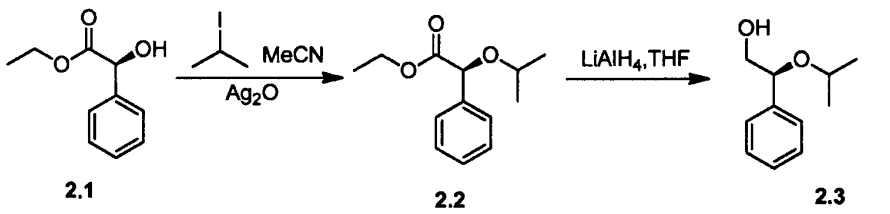
Síntesis del compuesto 1.5. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 500 ml se coloca 1.5 (24.4 g, 61.54 mmol, 1.00 equivalentes), hidróxido de sodio (12.2 g, 305.00 mmol, 4.96 equivalentes), 20 ml de agua y 250 ml de metanol. La solución resultante se agita durante 4 h a 50°C. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. Se ajusta el valor de pH de la solución a 2 con cloruro de hidrógeno 10%. La solución resultante se extrae con 3 x 300 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran bajo vacío para proporcionar 19.4 g (86%) de 1.5 como un sólido blanco.

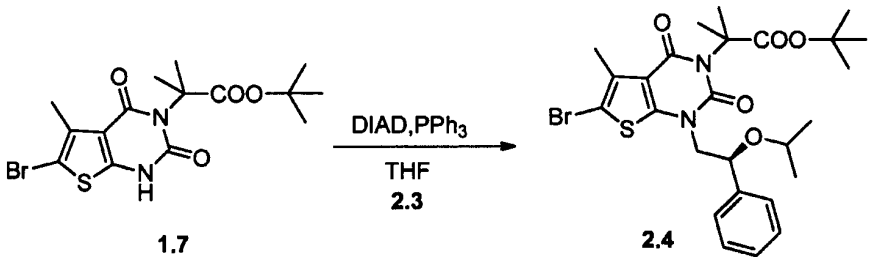
Síntesis del compuesto 1.6. Un matraz de fondo redondo de 3 cuellos y 1 l se carga con 1.5 (19.4 g, 52.66 mmol, 1.00 equivalentes), carbonato de potasio (8.7 g, 62.95 mmol, 1.20 equivalentes), 10.5 de CH_3COOAg y 400 ml de NMP. La solución resultante se agita durante 2 h a 110°C. La reacción después se suspende por la adición de 1 l de agua. La solución resultante se extrae con 5 x 200 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan y concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20). La purificación proporciona 15.3 g (90%) de 1.6 como un sólido blanco.

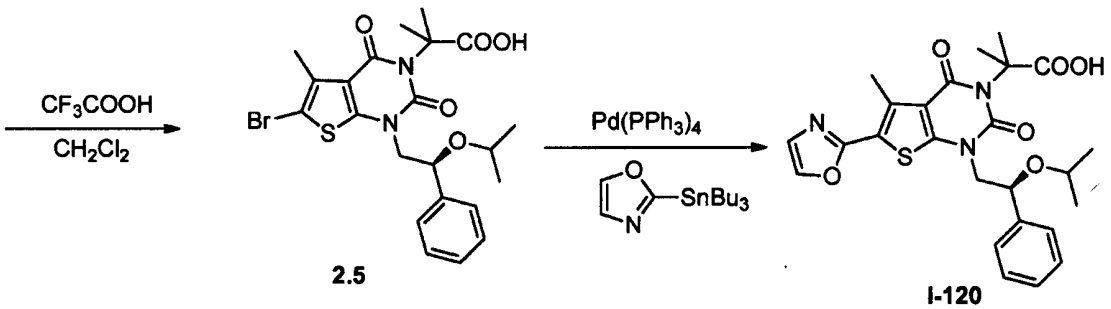
Síntesis del compuesto 1.7. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 1000 ml se coloca 1.6 (15.3 g, 47.16 mmol, 1.00 equivalentes), CH_3COONa 8.5 g, 103.66 mmol,

2.20 equivalentes) y 300 ml de ácido acético. Esto es seguido por la adición de Br_2 (8.3 g, 51.94 mmol, 1.10 equivalentes) a gotas, con agitación. La solución resultante se agita durante 1 h a temperatura ambiente, se concentra bajo vacío y se lava con 500 ml de H_2O para proporcionar 17 g (89%) de 1.7 como un sólido blanco.

Ejemplo 2: Síntesis de ácido 2-metil-2-[5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1-[(2S)-2-fenil-2-(propan-2-iloxi)etil]-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]propanoico (I-120)







Síntesis del compuesto 2.2. Un matraz de fondo redondo de 500 ml se carga con 2.1 (15 g, 83.24 mmol, 1.00 equivalentes), 200 ml de prop-1-ino, Ag_2O (52 g, 225.11 mmol, 2.70 equivalentes) y 2-yodopropano (60 g, 352.96 mmol, 4.24 equivalentes). La solución resultante se agita durante la noche a 40°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con EA/PE (1:50). La purificación proporciona 3.2 g (crudo) de 2.2 como un aceite amarillo.

Síntesis del compuesto 2.3. Un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml se carga con 10 ml de tetrahidrofurano y 2.2 (300 mg, 1.35 mmol, 1.00 equivalentes). Esto es seguido por la adición de $LiAlH_4$ (51 mg, 1.34 mmol, 1.00 equivalentes) en porciones, a 0°C. La solución resultante se agita durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción después se suspende por la adición de 20 ml de NH_4Cl acuoso. La solución resultante se extrae con 3 x 50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). La purificación proporciona 210 mg (86%) de 2.3 como un aceite amarillo.

Síntesis del compuesto 2.4. Un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml se carga con 10 ml de tetrahidrofurano, 2.3 (500 mg, 1.24 mmol, 1.00 equivalentes),

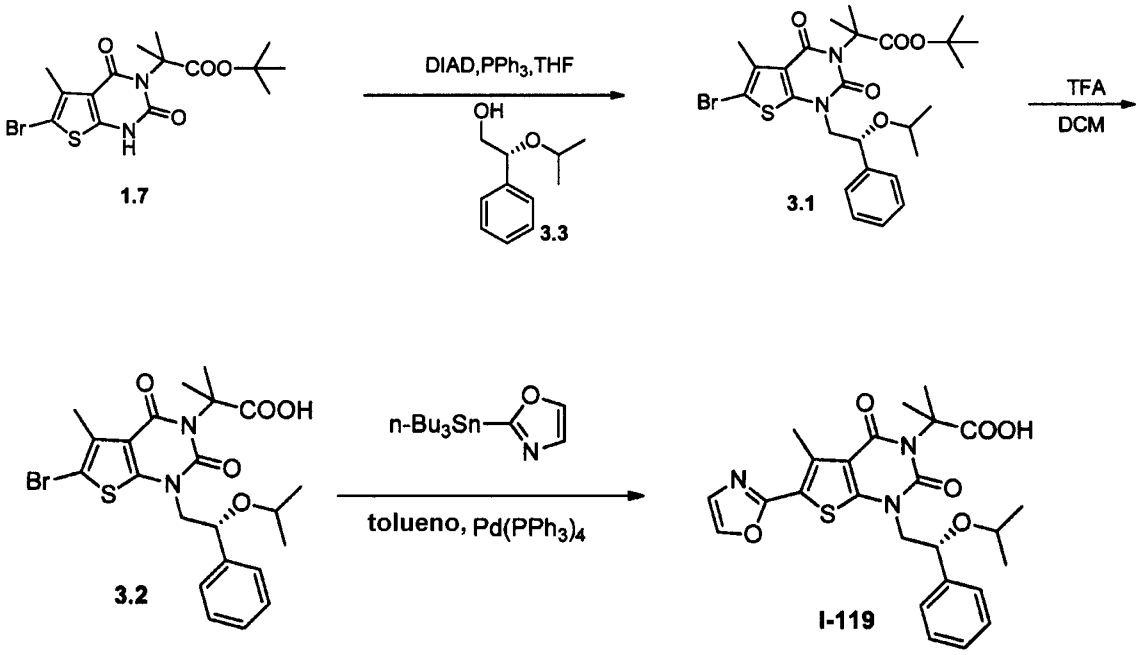
PPh_3 (650 mg, 2.48 mmol, 2.00 equivalentes), DIAD (362 mg, 1.79 mmol, 1.44 equivalentes) y 2.3 (268 mg, 1.49 mmol, 1.20 equivalentes) bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:15). La purificación proporciona 0.430 g (61%) de 2.4 como un aceite incoloro.

Síntesis del compuesto 2.5. Un matraz de fondo redondo de 25 ml se carga con 5 ml de diclorometano, 2.4 (428 mg, 0.76 mmol, 1.00 equivalentes) y 2 ml de CF_3COOH. La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación proporciona 0.282 g (73%) de 2.4 como un aceite incoloro.

Síntesis del compuesto I-120. Un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml de carga con 10 ml de tolueno, 2.5 (282 mg, 0.55 mmol, 1.00 equivalentes), $Pd(PPh_3)_4$ (200 mg, 0.17 mmol, 0.31 equivalentes) y 2-(tripropilestanil)-1,3-oxazol (238 mg, 0.75 mmol, 1.36 equivalentes) bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se calienta a reflujo durante la noche en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. Se purifican 300 mg del producto crudo por *HPLC* preparativa bajo las siguientes

condiciones (SHIMADZU): columna: Sunfire Prep C18, 19*150 mm 5 μm; fase móvil: agua con NH_4HCO_3 0.05% y CH_3CN (CH_3CN 7.0% hasta 46.0% en 10 min); detector: UV 254/220 nm, 0.193 g (70%)del compuesto I-120 se obtiene como un sólido blanco. EM (ES): m/z 498 $(M+H)^+$. RMN ^1H (CD_3OD, 300 MHz): δ 0.97 (m, 6H), 1.77 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 3.04 (s, 3H), 3.46 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 7.24-7.44 (m, 6H), 7.94 (d, J = 0.9 Hz, 1H).

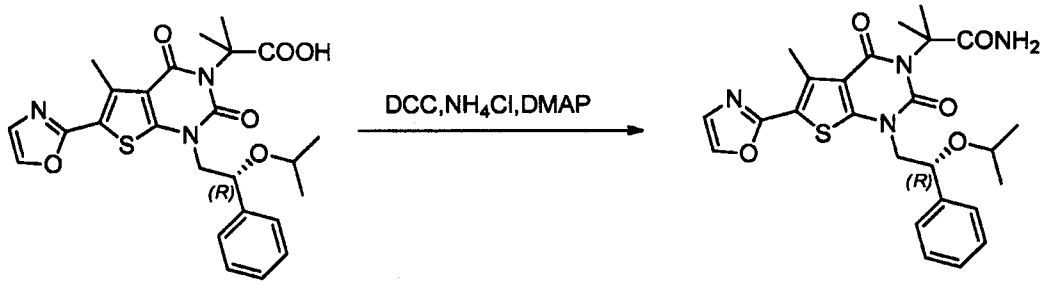
Ejemplo 3: Síntesis del ácido 2-metil-2-[5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1-[(2R)-2-fenil-2-(propan-2-iloxi)etil]-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]propanoico (I-119)



Se sintetiza el compuesto I-119 de una manera

análoga al ejemplo 2 excepto que se utiliza (2R)-2-fenil-2-(propan-2-iloxi)etan-1-ol en vez de (2S)-2-fenil-2-(propan-2-iloxi)etan-1-ol. Se obtiene el compuesto I-119 con rendimiento general de 11% como un sólido amarillo. EM (ES): m/z 498 $(M+H)^+$. RMN ^1H (CD_3OD, 300 MHz): δ 0.97 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.77 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 2.77 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.89 (m, 1H), 7.24-7.45 (m, 6H), 7.94 (d, J = 0.9 Hz, 1H).

Ejemplo 4: Síntesis de 2-metil-2-[5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1-[(2R)-2-fenil-2-(propan-2-iloxi)etil]-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]propanamida (I-121).

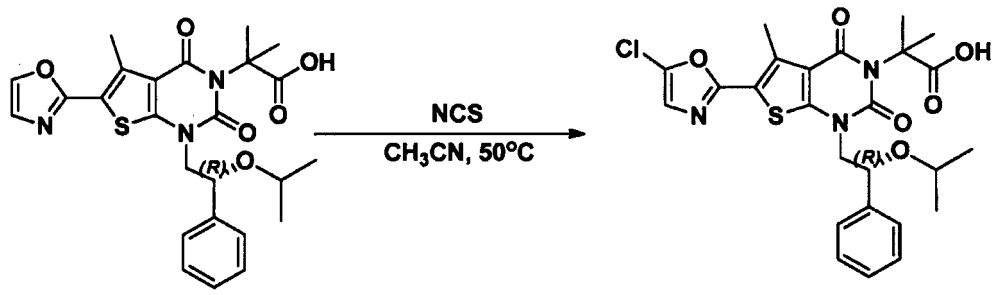


I-119 I-121

Un matraz de fondo redondo de 25 ml se carga con 10 ml de diclorometano, compuesto I-119 (70 mg, 0.14 mmol, 1.00 equivalentes), DCC (39 mg, 0.19 mmol, 1.34 equivalentes), 4-dimetilaminopiridina (19 mg, 0.16 mmol, 1.11 equivalentes) y NH_4Cl (20 mg, 0.37 mmol, 2.66 equivalentes). La solución resultante se agita durante la noche a 40°C en un baño de

aceite. La reacción después se suspende por la adición de 10 ml de agua. La solución resultante se extrae con 5 x 20 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan y concentran bajo vacío. El residuo se purifica por CCD preparativa (DCM: MeOH = 15:1). El producto obtenido de esta manera (50 mg) se vuelve a purificar por *HPLC* preparativa bajo las siguientes condiciones (SHIMADZU): columna: SunFirePrep C18, 19*150 mm 5 μm; fase móvil: agua con NH_4HCO_3 0.05% y CH_3CN (CH_3CN 6.0% hasta 48.0% en 13 min); detector: UV254/220 nm. Se obtienen 0.030 g (43%) del compuesto I-121 como un sólido blanco. EM (ES): m/z 497 $(M+H)^+$. RMN ^1H (CD_3OD, 300 MHz): δ 0.90 (m, 6H), 1.79 (d, J = 5.1 Hz, 6H), 2.77 (s, 3H), 3.54 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 7.24-7.44 (m, 6H), 7.94 (d, J = 0.9 Hz, 1H).

Ejemplo 5: Síntesis de ácido 2-[6-(5-cloro-1,3-oxazol-2-il)-5-metil-2,4-dioxo-1-[(2R)-2-fenil-2-(propan-2-iloxi)etil]-1H,2H,3H,4H-tieno[2.3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-156)

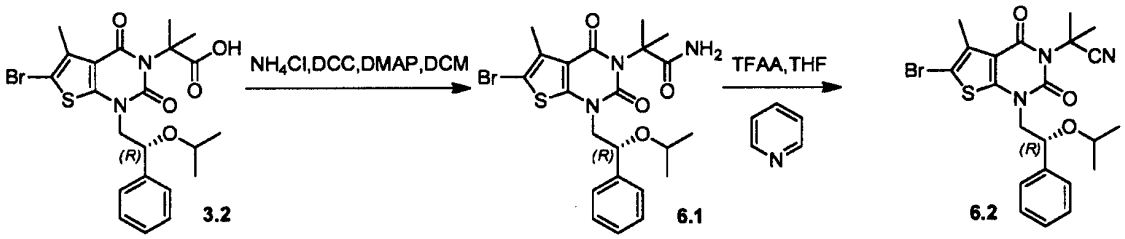


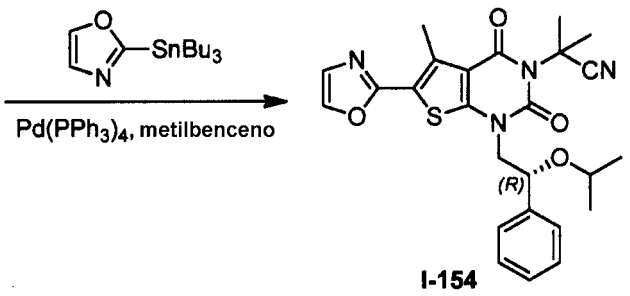
I-119 I-156

En un matraz de fondo redondo de 50 ml protegido por

nitrógeno se colocan 10 ml de CH_3CN, compuesto I-119 (60 mg, 0.12 mmol, 1.00 equivalente) y NCS (32 mg, 0.24 mmol, 1.99 equivalentes). La solución resultante se agita durante 3 días a 50°C en un baño de aceite y se monitorea por CLEM. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El producto crudo (60 mg) se purifica por *HPLC* preparativa bajo las siguientes condiciones (Waters): columna: Xbridge Prep C18, 5 μm, 19*50 mm; fase móvil: agua en NH_4HCO_3 50 mmol y CH_3CN (CH_3CN 10% hasta 35% en 10 min, hasta 95% en 1.5 min, reducción a 10% en 1.5 min); detector: UV 254/220 nm. Se obtienen 0.010 g (16%) de I-156 como un sólido blanco. RMN ^1H (CD_3OD, 400 MHz): δ 1.00 (dd, 6H), 1.82 (d, J = 8.0 Hz, 6H), 2.79 (s, 3H), 3.54 (m, 1H), 3.85 (dd, J = 1H), 4.18 (dd, 1H), 4.93 (dd, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.34 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 7.2 Hz).

Ejemplo 6: Síntesis de 2-metil-2-[5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1-[(2R)-2-fenil-2-(propan-2-iloxi)etil]-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]propanitrilo (I-154).





I-154

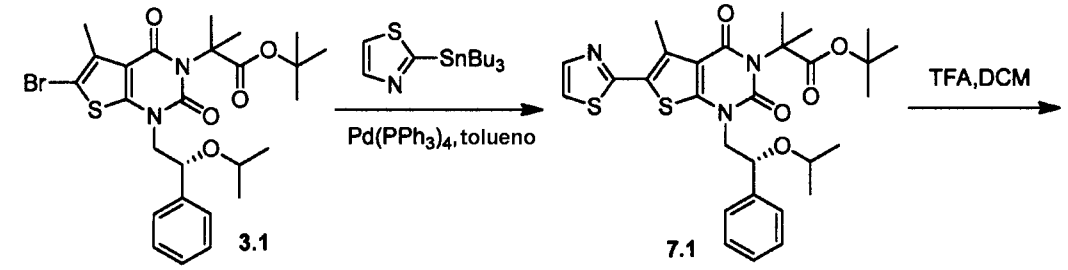
Síntesis del compuesto 6.1. Se prepara el compuesto 6.1 de una manera análoga al compuesto I-121 (ejemplo 4). Se aíslan 100 mg (42%) de 6.1 como un sólido blanco.

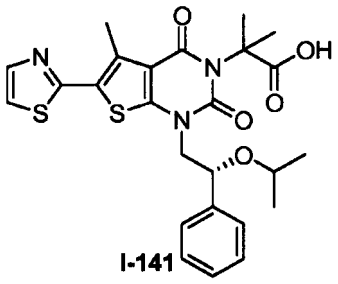
Síntesis del compuesto 6.2. Un matraz de fondo redondo de 25 ml se carga con 6.1 (100 mg, 0.20 mmol, 1.00 equivalentes), 5 ml de tetrahidrofurano y piridina (78 mg, 0.99 mmol, 5.01 equivalentes). Este es seguido por la adición de TFAA (103 mg, 0.49 mmol, 2.49 equivalentes) a gotas con agitación a 0°C. La solución resultante se agita durante 3 h a temperatura ambiente y después se concentra bajo vacío. El residuo se purifica por CCD preparativa con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3). La purificación proporciona 90 mg (93%) de 6.2 como un sólido blanco.

Síntesis del compuesto I-154. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se coloca 6.2 (100 mg, 0.20 mmol, 1.00 equivalentes), $Pd(PPH_3)_4$ (60 mg, 0.05 mmol, 0.26 equivalentes), 2-(tributilestanil)-1,3-oxazol (153 mg, 0.43 mmol, 2.17 equivalentes) y 5 ml de metilbenceno. La solución resultante se agita durante la noche a 110°C y después se concentra bajo vacío. El residuo se purifica por

CCD preparativa con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). La purificación proporciona 5.2 mg (6%) del compuesto I-154. RMN ^{1}H (300 MHz, CD_3OD): δ 1.00-1.06 (m, 6H), 2.09-2.10 (d, 6H), 2.84-2.89 (s, 3H), 3.49-3.57 (m, 1H), 3.89-3.96 (m, 1H), 4.18-4.25 (m, 1H), 4.94-4.98 (m, 1H), 7.30-7.32 (s, 1H), 7.34-7.49 (m, 5H), 8.01 (s 1H). EM (ES): m/z 479 $(M+H)^+$.

Ejemplo 7: Síntesis de ácido 2-metil-2-[5-metil-2,4-dioxo-1-[(2R)-2-fenil-2-(propan-2-iloxi)etil]-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]propanoico (I-141).





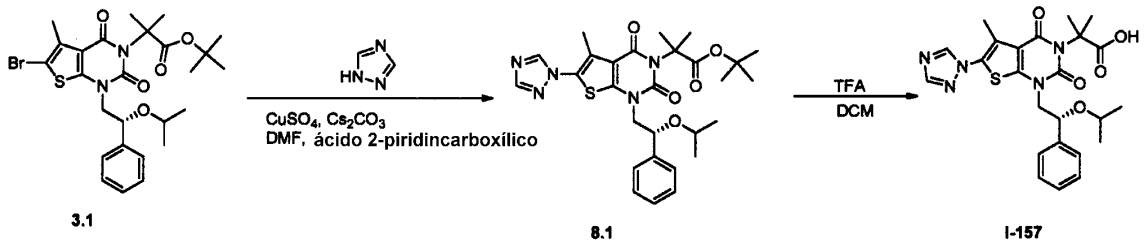
Síntesis del compuesto 7.1. A un matraz de fondo redondo de 25 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se agregan 3.1 (210 mg, 0.37 mmol, 1.00 equivalentes) 2-(tributilestanil)-1,3-tiazol (208 mg, 0.56

mmol, 1.50 equivalentes), 5 ml de metilbenceno y $Pd(PPh_3)_4$ (200 mg, 0.17 mmol, 0.47 equivalentes). La solución resultante se agita durante la noche a 110°C. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20). La purificación proporciona 137 mg (65%) de 7.1 como un sólido blanco.

Síntesis del compuesto I-141. Un matraz de fondo redondo de 10 ml se carga con el compuesto 7.1 (137 mg, 0.24 mmol, 1.00 equivalentes), 2 ml de ácido trifluoroacético y 3 ml de diclorometano. La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente y después se concentra bajo vacío. Se purifican 130 mg del producto crudo por *HPLC* preparativa bajo las siguientes condiciones (SHIMADZU): columna: Xbridge Prep Phenyl 5 μm, 19*150 mm; fase móvil: agua (NH_4HCO_3 0.05%) y CH_3CN (CH_3CN 6.0% hasta 50.0% en 11.5 min); detector: UV 220/254 nm. Se obtienen 43.9 mg (36%) del compuesto I-141 como un sólido blanco. EM (ES): m/z 514 $(M+H)^+$. RMN ^1H (CD_3OD, 400 MHz): δ 0.99-1.05 (m, 6H), 1.82-1.84 (d, 6H), 2.76 (s, 3H), 3.49-3.55 (m, 1H), 3.85-3.89 (m, 1H), 4.14-4.19 (m, 1H), 4.92-4.95 (m, 1H), 7.31-7.35 (t, 1H), 7.39-7.43 (t, 2H), 7.47-7.49 (d, 2H), 7.66-7.66 (d, 1H), 7.83-7.84 (d, 1H).

Ejemplo 8: Síntesis de ácido 2-metil-2-[5-metil-2,4-

dioxo-1-[(2R)-2-fenil-2-(propan-2-iloxi)etil]-6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]propanoico (I-157)

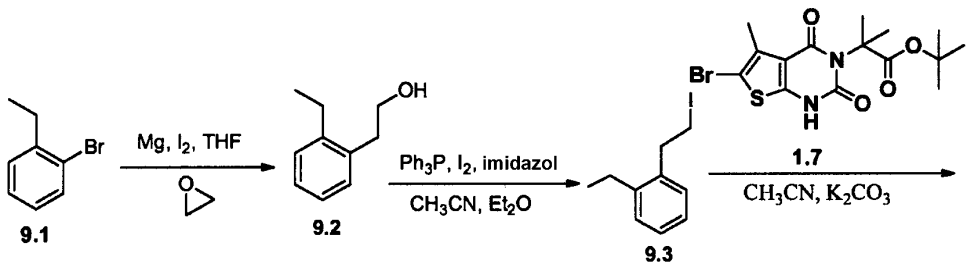


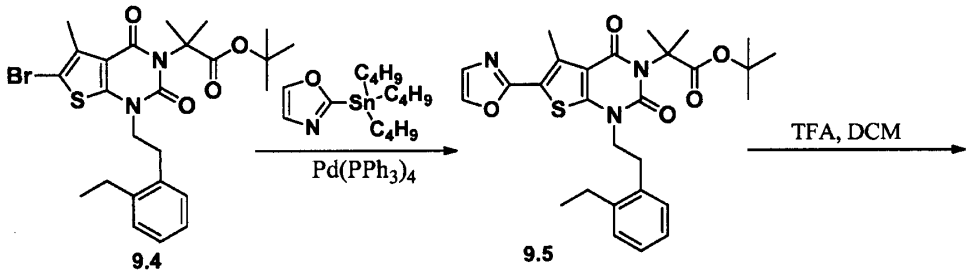
Síntesis del compuesto 8.1. Un tubo sellado de 8 ml se carga con 1H-1,2,4-triazol (100 mg, 1.45 mmol, 8.19 equivalentes), 3.1 (100 mg, 0.18 mmol, 1.00 equivalentes), ácido piridin-2-carboxílico (70 mg, 0.57 mmol, 3.22 equivalentes), 5 ml de $CuSO_4$, N,N-dimetilformamida (100 mg, 1.37 mmol, 7.74 equivalentes) y Cs_2CO_3 (70 mg, 3.22 equivalentes). La mezcla de reacción se irradia con radiación de microondas durante 30 min a 170°C. La reacción después se suspende por la adición de 20 ml de NH_4Cl saturado. La solución resultante se extrae con 2 x 20 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan y se concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). La purificación proporciona 30 mg (31%) de 8.1 como un sólido blanco.

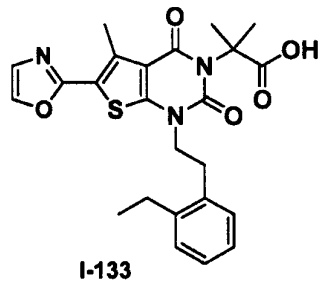
Síntesis del compuesto I-157. Un matraz de fondo redondo de 50 ml se carga con 8.1 (57 mg, 0.10 mmol, 1.00 equivalentes), 10 ml de diclorometano y 2 ml

de ácido trifluoroacético. La solución resultante se agita durante la noche a 30°C. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (50:1). Se purifican 60 mg del producto crudo por *HPLC* preparativa bajo las siguientes condiciones (Waters): columna: SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 µm; fase móvil: agua (NH_4HCO_3 50 mM) y CH_3CN (CH_3CN 5.0% hasta 50.0% en 10 min, hasta 95.0% en 2 min, disminuye a 5.0% en 2 min); detector: UV 254/220 nm. La purificación proporciona 9.9 mg (19%) del compuesto I-157 como un sólido blanco. RMN ^1H (CD_3OD, 400 MHz): 1.06 (m, 6H), 1.82 (d, 6H), 2.35 (s, 3H), 3.51 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 7.42 (m, 5H), 8.25 (s, 1H), 8.86 (s, 1H). EM (ES): 498 *m/z* $(M+H)^+$.

Ejemplo 9: Síntesis del ácido 2-[1-[2-(2-etilfenil)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-133).







Síntesis del compuesto 9.2. En un matraz de fondo redondo de 250 ml protegido por N_2 se colocan 100 ml de tetrahidrofurano, Mg (1.0 g, 41.67 mmol, 2.14 equivalentes) y 0.010 g de I_2. Después se agrega a gotas una solución de 1-bromo-2-etilbenceno (3.6 g, 19.45 mmol, 1.00 equivalentes) en 15 ml de THF. La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 1 h. Después se enfría a 0°C y se agregan 50 ml de oxirano. La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. La reacción después se suspende por la adición de 20 ml de NH_4Cl acuoso. La solución resultante se extrae con 3 x 50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan y se concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación proporciona 1.83 g (63%) de 2-(2-etilfenil)etan-1-ol como un aceite incoloro.

Síntesis del compuesto 9.3. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocan 10 ml de éter, 5 ml de CH_3CN y 2-(2-etilfenil)etan-1-ol (900 mg, 5.99 mmol, 1.00 equivalentes). Después se agregan a 0°C imidazol (570 mg, 8.38 mmol, 1.40 equivalentes), PPh_3 (2.20 g, 8.39 mmol, 1.40 equivalentes) e I_2 (1.98 g, 7.80 mmol, 1.30 equivalentes). La solución resultante se agita durante 6 h a temperatura ambiente. La reacción después se suspende por la adición de 10 ml de una solución saturada de Na_2SO_3. La solución resultante se extrae con 3 x 50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20). La purificación proporciona 1.16 g (74%) de 1-etil-2-(2-yodoetil)benceno como un aceite incoloro.

Síntesis del compuesto 9.4. Un matraz de fondo redondo de 50 ml se carga con 9.3 (200 mg, 0.50 mmol, 1.00 equivalentes), carbonato de potasio (205 mg, 1.48 mmol, 2.99 equivalentes), 20 ml de acetonitrilo y 1-etil-2-(2-yodoetil)benceno (258 mg, 0.99 mmol, 2.00 equivalentes). La solución resultante se calienta a reflujo durante la noche en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50). La purificación proporciona 220 mg (83%) del compuesto 9.4 como un sólido

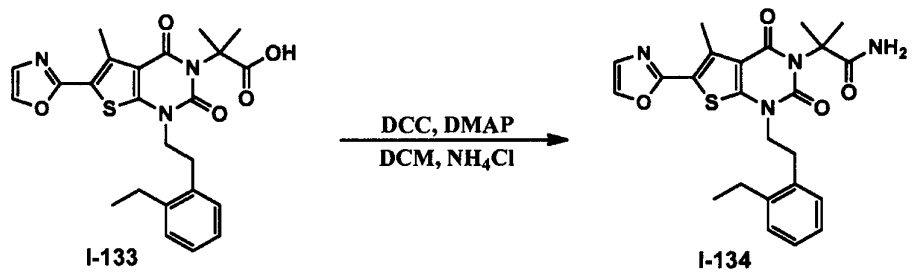
blanco.

Síntesis del compuesto 9.5. Un matraz de fondo redondo de 50 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se carga con 9.4 (220 mg, 0.41 mmol, 1.00 equivalentes), 20 ml de tolueno, 2-(tributilestanil)-1,3-oxazol (280 mg, 0.78 mmol, 1.90 equivalentes) y tetrakis(trifenilfosfano) paladio (67 mg, 0.06 mmol, 0.14 equivalentes). La solución resultante se agita durante la noche a 110°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuos se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:25). La purificación proporciona 180 mg (84%) de 9.5 como un sólido blanco.

Síntesis del compuesto I-133. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se coloca el compuesto 9.5 (180 mg, 0.34 mmol, 1.00 equivalentes), 10 ml de diclorometano y 3 ml de ácido trifluoroacético. La solución resultante se agita durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). La purificación proporciona 130 mg (81%) del compuesto I-133 como un sólido blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.19 (t, *J* =7.5, 3H), 1.68 (s, 6H), 2.50 (c, *J* = 1.8, 2H), 2.74 (s, 3H), 3.03 (t, *J* = 7.8, 2H), 4.04 (t, *J* = 7.8, 2H), 7.10-7.21 (m, 4H), 7.38 (s, 1H), 8.23 (s, 1H). EM (ES): *m/z* 468 $(M+H)^+$, 509

$(M+CH_3CN)^+$.

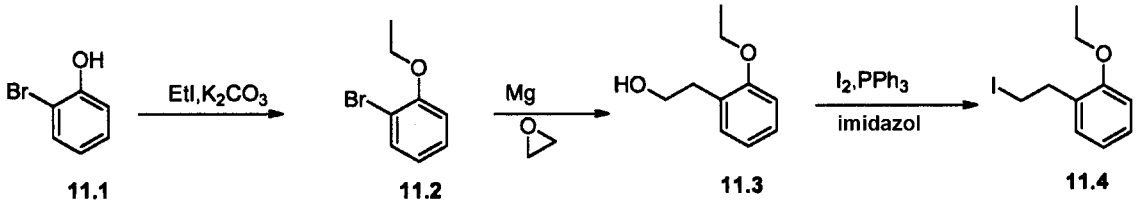
Ejemplo 10: Síntesis de 2-[1-[2-(2-etilfenil)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanamida (I-134).



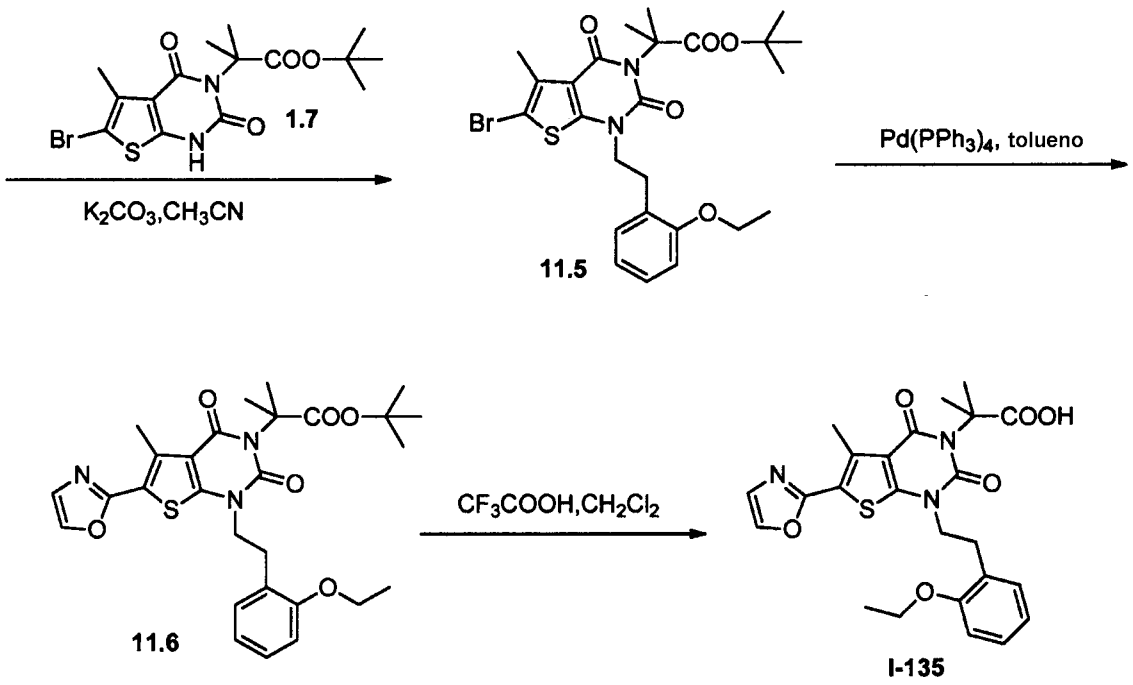
I-133 I-134

Se prepara el compuesto I-134 a partir de I-133 de una manera análoga del compuesto I-121 (ejemplo 4). Se aíslan 37.4 mg (42%) del compuesto I-134 como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 467 $(M+H)^+$. RMN ^1H (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 1.20 (t, *J* = 7.8 Hz ,3H), 1.66 (s, 6H), 2.67-2.74 (m, 5H), 3.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.00 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.14-7.20 (m, 4H), 7.38 (s,1H), 8.22 (s, 1H).

Ejemplo 11: Síntesis de ácido 2-[1-[2-(2-etoxifenil)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-135).



11.1 11.2 11.3 11.4



Síntesis del compuesto 11.2. En un matraz de fondo redondo de 500 ml se colocan 200 ml de CH_3COCH_3, 2-bromofenol (10.38 g, 60.00 mmol, 1.00 equivalentes), yodoetano (28.08 g, 180.04 mmol, 3.00 equivalentes) y carbonato de potasio (33.12 g, 239.64 mmol, 3.99 equivalentes). La solución resultante se calienta a reflujo durante la noche en un baño de aceite. Los sólidos se separan por filtración. El filtrado se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel se sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100). La purificación proporciona 11.48 g (95%) de 1-bromo-2-etoxibenceno como un aceite incoloro.

Síntesis del compuesto 11.3. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 250 ml mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se coloca Mg (1.0 g, 41.67 mmol,

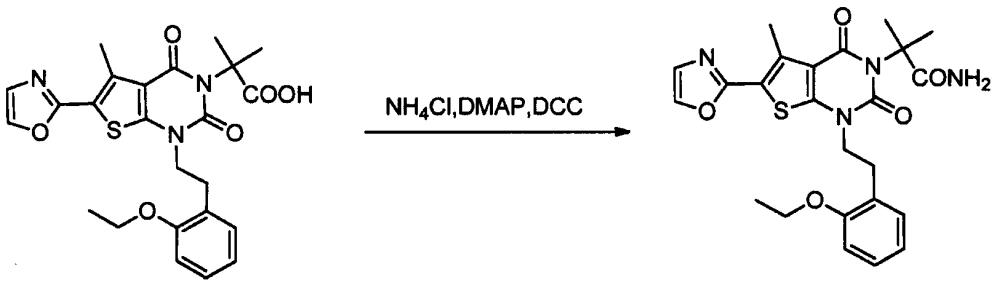
2.09 equivalentes) y 10 mg de I_2. Después se agrega a gotas una solución de 1-bromo-2-etoxibenceno (4.0 g, 19.89 mmol, 1.00 equivalentes) en 25 ml de THF y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante 0.5 h. Después de que se ha completado la reacción, la mezcla resultante se enfría a 0°C y después se agregan 50 ml de oxidano en una porción. La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. La reacción después se suspende por la adición de 50 ml de NH_4Cl acuoso y se extrae con 3 x 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). La purificación proporciona 2.14 g (65%) de 2-(2-etoxifenil)etan-1-ol como un aceite amarillo.

Síntesis del compuesto 11.4. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocan 20 ml de diclorometano y 2-(2-etoxifenil)etan-1-ol (1.33 g, 8.00 mmol, 1.00 equivalentes). La solución se enfría a 0°C en un baño de agua/hielo. Después se agregan PPh_3 (2.72 g, 10.37 mmol, 1.30 equivalentes), imidazol (707 mg, 10.40 mmol, 1.30 equivalentes) e I_2 (2.44 g, 9.61 mmol, 1.20 equivalentes). La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. La reacción después se suspende por la adición de 50 ml de $NaHSO_3$ acuoso. La capa orgánica se separa y se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de

etilo/éter de petróleo (0:100). La purificación proporciona 1.34 g (61%) de 1-etoxi-2-(2-yodoetil)benceno como un aceite incoloro.

Síntesis del compuesto I-135. El compuesto I-135 se prepara a partir de 11.4 y 1.7 de una manera análoga al ejemplo 9. Se aísla un sólido blanco con un rendimiento general de 50% para las dos etapas. EM (ES): *m/z* 484 $(M+H)^+$. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 1.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.64 (s, 6H), 2.73 (s, 3H), 3.00 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.05 (m, 4H), 6.84 (m, 1H), 6.92 (m, 1H) , 7.16 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H).

Ejemplo 12: Síntesis de 2-[1-[2-(2-etoxifenil)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanamida (I-139).

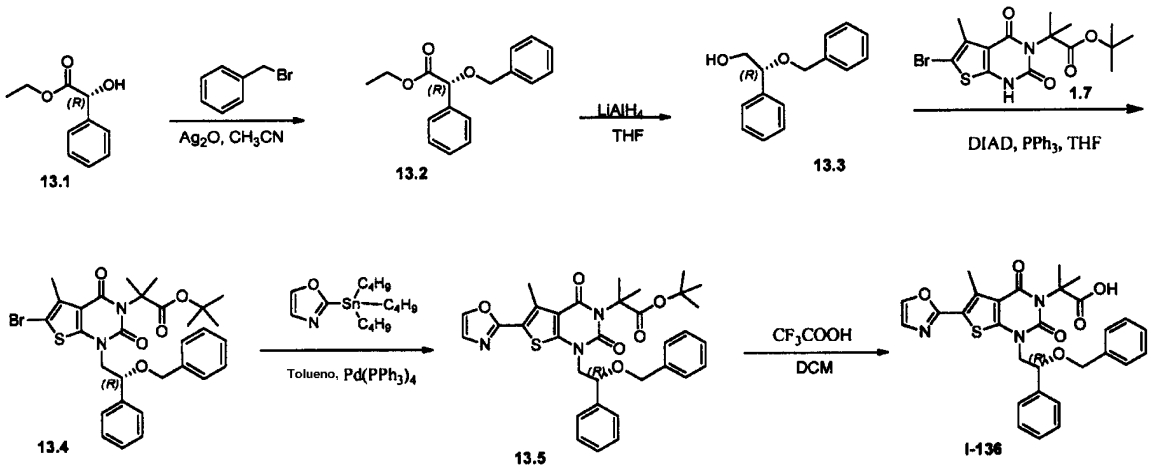


I-135 I-139

Se prepara el compuesto I-139 a partir del compuesto I-135 de una manera análoga al ejemplo 10. Se aísla un sólido blanco con un rendimiento de 67%. EM (ES): *m/z* 505 $(M+Na)^+$. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.64 (s, 6H), 2.74 (s, 3H), 2.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.05 (m, 4H), 6.65 (s, 1H), 6.86 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 7.8 Hz,

1H), 7.11 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 8.22 (s, 1H).

Ejemplo 13: Síntesis de ácido 2-[1-[(2R)-2-(benciloxi)-2-feniletil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-136).



Síntesis del compuesto 13.2. En un matraz de fondo redondo de 500 ml se coloca una solución de 13.1 (5.2 g, 28.86 mmol, 1.00 equivalentes) en 250 ml de CH_3CN, (bromometil)benceno (14.7 g, 85.95 mmol, 2.98 equivalentes), Ag_2O (10 g, 43.29 mmol, 1.50 equivalentes). La solución resultante se agita durante la noche a 40°C en un baño de aceite. Los sólidos se separan por filtración. El filtrado se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Purificación, 6.38 g (crudo) de 13.2 como un aceite amarillo.

Síntesis del compuesto 13.3. En un matraz de fondo redondo de 500 ml se colocan 200 ml de tetrahidrofurano y 13.2

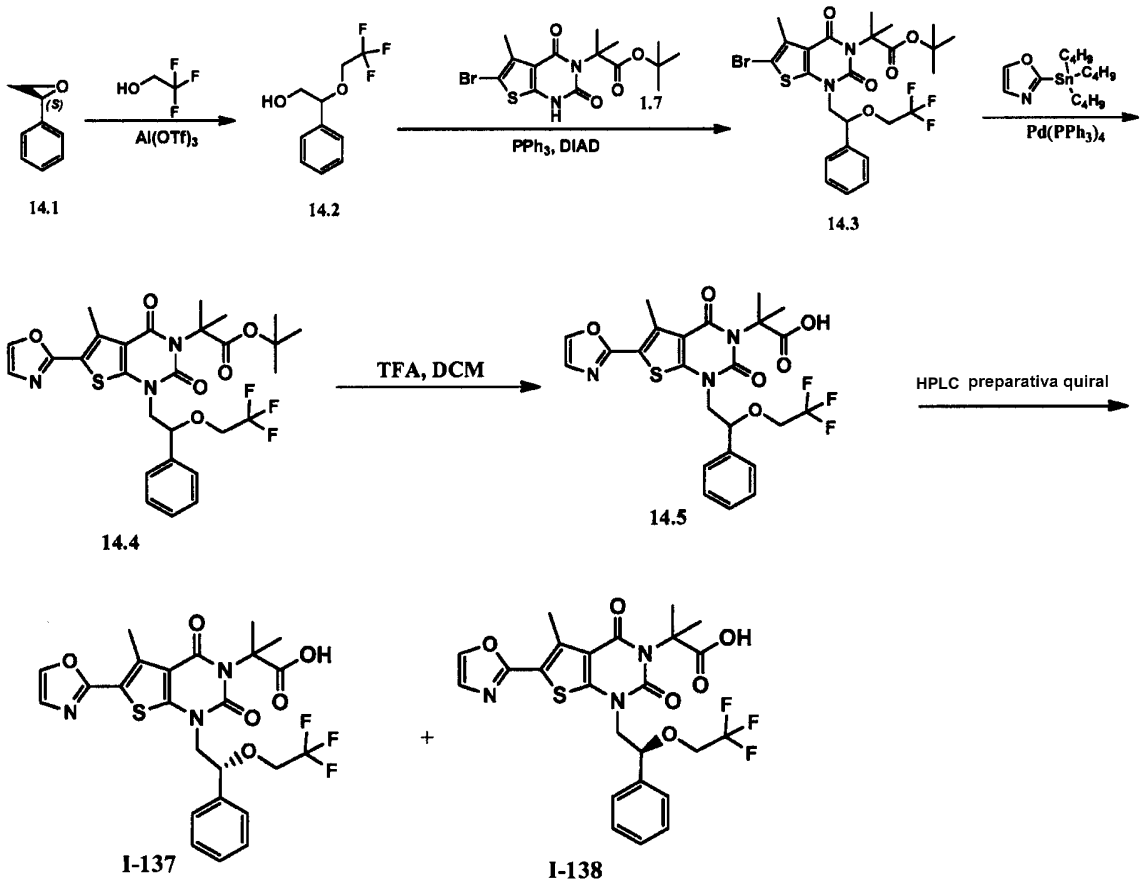
(6.38 g, 23.60 mmol, 1.00 equivalentes). Después se agrega LiAlH (898 mg, 23.66 mmol, 1.00 equivalentes) a 0°C, lentamente. La solución resultante se agita durante 2 h a 0°C en un baño de hielo/sal. La reacción después se suspende por la adición de 2 ml de NH_4Cl acuoso. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación proporciona 1.80 g (33%) de 13.3 como un aceite amarillo.

Síntesis del compuesto 13.4. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml que se mantiene con una atmósfera inerte de nitrógeno se colocan 10 ml de tetrahidrofurano, el intermediario 1.7 (175 mg, 0.43 mmol, 1.00 equivalentes), DIAD (133 mg, 0.66 mmol, 1.52 equivalentes), PPh_3 (173 mg, 0.66 mmol, 1.52 equivalentes) y 13.3 (150 mg, 0.66 mmol, 1.51 equivalentes). La solución se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). La purificación proporciona 0.422 g (crudo) del compuesto 13.4 como un aceite amarillo.

Síntesis del compuesto I-136. Se prepara el compuesto I-136 a partir de 13.4 y 2-(tributilestanil)-1,3-oxazol de una manera análoga del ejemplo 9. Se aísla un sólido blanco con un rendimiento de 24% para las dos etapas. RMN ^1H

(DMSO-d_6, 300 MHz): δ 1.64 (s, 6H), 2.76 (s, 3H), 4.10 (m, 2H), 4.18 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.80 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 7.18 (t, J = 3.0 Hz, 3H), 7.42 (m, 6H), 8.24 (d, J = 0.6 Hz, 1H).

Ejemplo 14: Síntesis de ácido 2-metil-2-[5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1-[2-fenil-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]propanoico (I-137) y ejemplo 15: ácido (S)-2-metil-2-(5-metil-6-(oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1-(2-fenil-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil)-1,2-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)propanoico (I-138).



Síntesis del compuesto 14.2. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se colocan (2S)-2-feniloxirano (1 g, 8.32 mmol, 1.00 equivalentes), 5 ml de 2,2,2-trifluoroetan-1-ol y trifluorometansulfonato de bis[(trifluorometan)sulfoniloxi]alumanilo (197 mg, 0.42 mmol, 0.05 equivalentes). La solución resultante se agita durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20). La purificación proporciona 410 mg (22%) de 2-fenil-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etan-1-ol como un aceite incoloro.

Síntesis del compuesto 14.3. En un matraz de fondo redondo de 25 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se coloca una solución de 1.7 (300 mg, 0.74 mmol, 1.00 equivalentes), PPh_3 (390 mg, 1.49 mmol, 2.00 equivalentes), 2-fenil-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etan-1-ol (310 mg, 1.41 mmol, 1.89 equivalentes), DIAD (300 mg, 1.48 mmol, 1.99 equivalentes) en 10 ml de tetrahidrofurano. La solución se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). La purificación proporciona 260 mg (58%) de 14.3 como un sólido blanco.

Síntesis del compuesto 14.4. En un matraz de fondo redondo de 50 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte

de nitrógeno, se coloca una solución de 14.3 (260 mg, 0.43 mmol, 1.00 equivalentes), $Pd(PPPh_3)_4$ (74 mg, 0.06 mmol, 0.14 equivalentes) y 2-(tributilestanil)-1,3-oxazol (231 mg, 0.65 mmol, 1.43 equivalentes) en 10 ml de tolueno. La solución se agita durante la noche a 110°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). La purificación proporciona 150 mg (59%) de 14.4 como un sólido blanco.

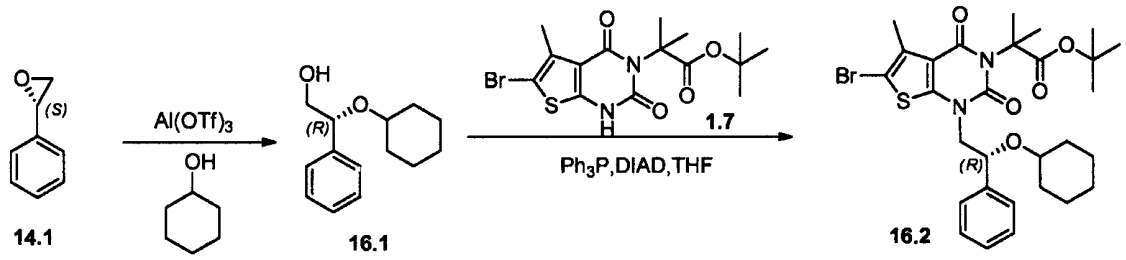
Síntesis del compuesto 14.5. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se coloca 14.4 (150 mg, 0.25 mmol, 1.00 equivalentes), 10 ml de diclorometano y 2 ml de ácido trifluoroacético. La solución resultante se agita durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). La purificación proporciona 70 mg (52%) de 14.5 como un sólido blanco.

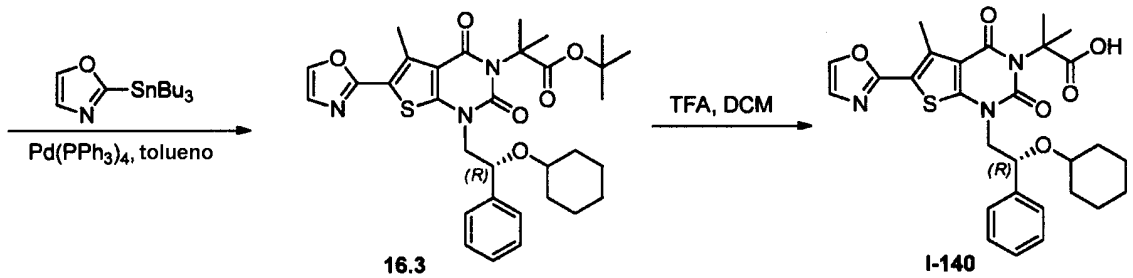
Síntesis de los compuestos I-137 y I-138. Los enantiómeros del producto de la etapa previa (64 mg) se purifican por *HPLC* preparativa quiral bajo las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): columna: Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos y etanol (que se mantiene en etanol 15.0% en 25 min); detector: UV 220/254 nm. Se obtienen 6.8 mg (sólido blancuzco) del compuesto I-137 **y** 20 mg (sólido blancuzco) del compuesto I-138.

Datos analíticos para el compuesto I-137: EM (ES): *m/z* 538 $(M+H)^+$, 579 $(M+ CH_3CN)^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1.82 (s, 6H), 2.82 (s, 3H), 3.84 (m, 2H), 4.09 (dd, *J* = 10.8, 6.9, 1H), 4.23 (dd, *J* = 11.1, 2.7, 1H) , 5.05 (m,1H), 7.29 (s, 1H), 7.38-7.50 (m, 5H), 7.99 (s, 1H).

Datos analíticos I-138: EM (ES): *m/z* 538 $(M+H)^+$, 560 $(M+ Na)^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1.82 (s, 6H), 2.82 (s, 3H), 3.84 (m, 2H), 4.09 (dd, *J* = 10.8, 6.9, 1H), 4.23 (dd, *J* = 11.1, 2.7, 1H) , 5.05 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.38-7.50 (m, 5H), 7.99 (s, 1H).

Ejemplo 16: Síntesis de ácido 2-[1-[(2R)-2-(ciclohexiloxi)-2-feniletil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-140).





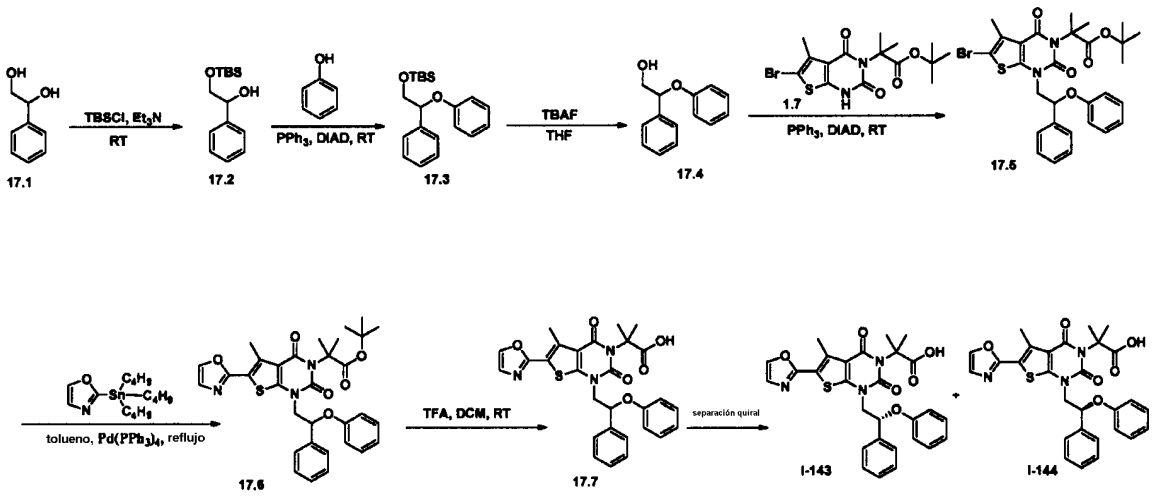
Síntesis del compuesto 16.1. En un matraz de fondo

redondo de 50 ml se coloca $Al(OTf)_3$ (237 mg, 0.50 mmol, 0.05 equivalentes), 7 ml de ciclohexanol. Esto es seguido por la adición de (2S)-2-feniloxirano (1.2 g, 9.99 mmol, 1.00 equivalentes) a gotas, con agitación. La solución resultante se agita durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción después se suspende por la adición de 20 ml de agua. La solución resultante se extrae con 3 x 50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan. La mezcla resultante se lava con agua. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50). Esto resulta en 1 g (45%) de (2R)-2-(ciclohexiloxi)-2-feniletan-1-ol como un sólido amarillo.

Síntesis del compuesto I-140. El compuesto I-140 se prepara de una manera análoga a 14.5 a partir de 16.1 y 1.7. Se aísla un semi-sólido blanco con un rendimiento de 16% a partir de 1.7. EM: (ES): *m/z* 538 $(M+H)^+$, 579 $(M+CH_3CN)^+$. MRN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1.17-1.61 (m, 10H), 1.84 (d, *J* = 6.8, 6H), 2.86 (s, 3H), 3.21-3.29 (m, 1H), 3.80-3.88 (m, 1H), 4.22-4.27 (m, 1H), 4.97-5.00 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.33-7.50 (m, 5H), 8.00 (s, 1H).

Ejemplo 17: Síntesis de ácido 2-metil-2-[5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1-[(2S)-2-fenoxi-2-feniletil]-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]propanoico (I-143) y ejemplo 18: Síntesis de ácido 2-metil-2-[5-metil-6-(1,3-

oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1-[(2S)-2-fenoxi-2-feniletil]-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]propanoico (I-144).



Síntesis del compuesto 17.2. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 250 ml se coloca una solución de 1-feniletan-1,2-diol (10 g, 72.38 mmol, 1.00 equivalentes), TBSCl (22 g, 145.97 mmol, 2.00 equivalentes) y trietilamina (14.7 g, 145.27 mmol, 2.00 equivalentes) en 100 ml de tetrahidrofurano. La solución se agita durante la noche a temperatura ambiente. Al siguiente día se diluye con 150 ml de H_2O y la mezcla se extrae con 3 x 80 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10). La purificación proporciona 17 g (93%) de 2-[(terbutildimetilsilil)oxi]-1-feniletan-1-ol como un sólido blanco.

Síntesis del compuesto 17.3. En un matraz de fondo redondo de 100 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se coloca 17.2 (20 mg, 0.08 mmol, 1.00 equivalentes), fenol (15 mg, 0.16 mmol, 2.00 equivalentes), 3 ml de tetrahidrofurano, DIAD (32 mg, 0.16 mmol, 2.00 equivalentes) y PPh_3 (41 mg, 0.16 mmol, 2.00 equivalentes). La solución resultante se agita durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto resulta en 15 mg (58%) de terbutildimetil(2-fenoxi-2-feniletoxi)silano como un sólido blanco.

Síntesis del compuesto 17.4. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se coloca una solución de 17.3 (1.16 g, 3.53 mmol, 1.00 equivalentes) en 10 ml de tetrahidrofurano. Después se agregan a 0°C TBAF (1.8 g, 6.88 mmol, 2.00 equivalentes). La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La reacción después se suspende por la adición de 30 ml de agua. La solución resultante se extrae con 3 x 20 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan, se secan y se concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con PE/EA (10/1). La purificación proporciona 480 mg (63%) de 17.4 como un sólido blanco.

Síntesis del compuesto 17.7. El compuesto 17.7 se

prepara de una manera análoga con 14.5 a partir de 17.4 y 1.7. Se aísla el producto crudo con un rendimiento de 32% para las tres etapas.

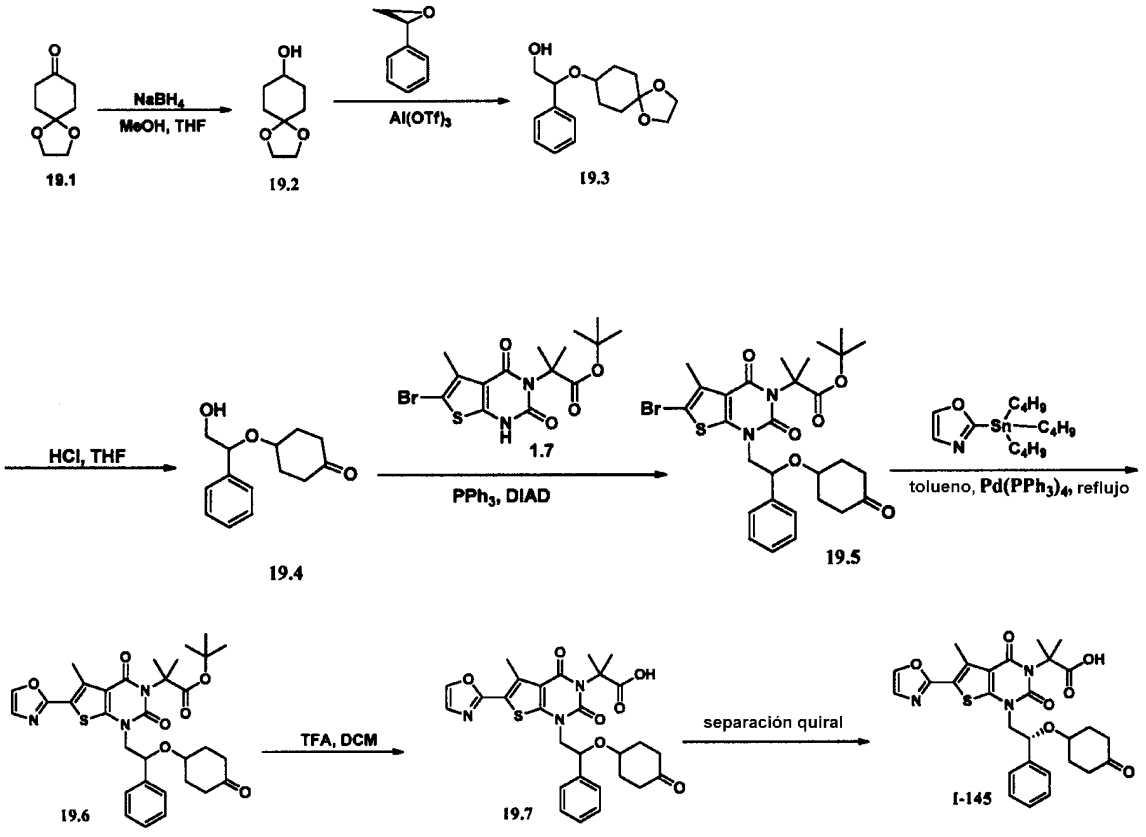
Síntesis de los compuestos I-143 y I-144. Se purifican 110 mg del producto crudo por *HPLC* preparativa quiral bajo las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): columna: Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos (TFA 0.1%) y etanol (que se mantiene en etanol 15.0% durante 5 min); detector: UV 220/254 nm. Esta purificación proporciona 6.6 mg (9%) del compuesto I-143 como un sólido blanco y 15.9 mg (21%) del compuesto I-144 como un sólido blanco.

Datos analíticos para el compuesto I-143: EM (ES): *m/z* 532 $(M+H)^+$. RMN ^1H (CD_3OD, 400 MHz): 1.79 (s, 6H), 2.71 (s, 3H), 4.22 (m, 1H), 4.39 (d, 2H), 5.71 (m, 1H), 6.83 (m, 3H), 7.12 (t, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.38 (t, 2H), 7.51 (d, 2H), 8.01 (s, 1H).

Datos analíticos para el compuesto I-144: EM (ES): *m/z* 532 $(M+H)^+$. RMN ^1H (CD_3OD, 400 MHz): 1.79 (s, 6H), 2.71 (s, 3H), 4.22 (m, 1H), 4.39 (d, 1H), 5.71 (m, 1H), 6.83 (m, 3H), 7.12 (t, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.38 (t, 2H), 7.51 (d, 2H), 8.01 (s, 1H).

Ejemplo 19: Síntesis del ácido (R)-2-metil-2-(5-metil-6-(oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1-(2-((4-oxociclohexil)oxi)-2-feniletil)-1,2-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(4H)-

il)propanoico (I-145).



Síntesis del compuesto 19.2. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 500 ml se coloca 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (20 g, 128.06 mmol, 1.00 equivalentes), 250 ml de metanol y $NaBH_4$ (7.3 g, 98.23 mmol, 1.55 equivalentes). La solución resultante se agita durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción después se suspende por la adición de 150 ml de NH_4Cl acuoso saturado. La solución resultante se extrae con 2 x 300 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran bajo vacío. El

residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). La purificación proporciona 19.6 g (97%) de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol como un aceite incoloro.

Síntesis del compuesto 19.3. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se coloca 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (10 g, 63.21 mmol, 3.80 equivalentes), (2S)-2-feniloxirano (2 g, 16.65 mmol, 1.00 equivalentes) y $Al(OTf)_3$ (197 mg, 0.42 mmol, 0.02 equivalentes). La solución resultante se agita durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). La purificación proporciona 2.7 g (crudo) de 19.3 como un aceite incoloro.

Síntesis del compuesto 19.4. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se coloca 19.3 (2.7 g, 9.70 mmol, 1.00 equivalentes), 15 ml de tetrahidrofurano y 15 ml de cloruro de hidrógeno (18%). La solución resultante se agita durante la noche a 70°C. La reacción después se suspende por la adición de 30 ml de carbonato de sodio acuoso. La solución resultante se extrae con 2 x 50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación proporciona 1.6 g (70%) de

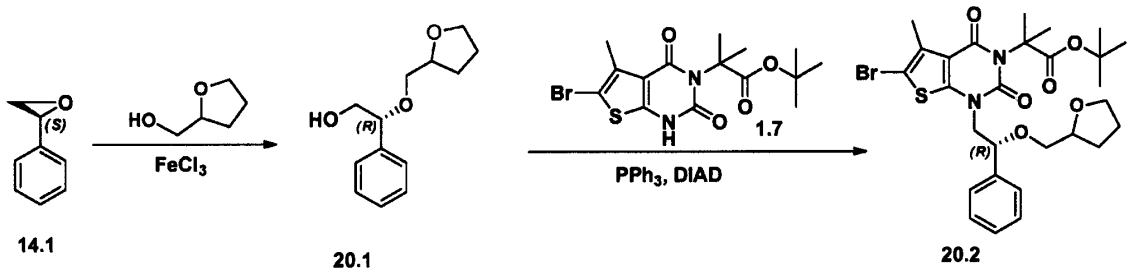
19.4 como un aceite incoloro.

Síntesis del compuesto 19.7. El compuesto 19.7 se prepara de una manera análoga a 14.5, a partir de 19.4 y 1.7. Se aísla un sólido amarillo claro con un rendimiento de 21% para las tres etapas.

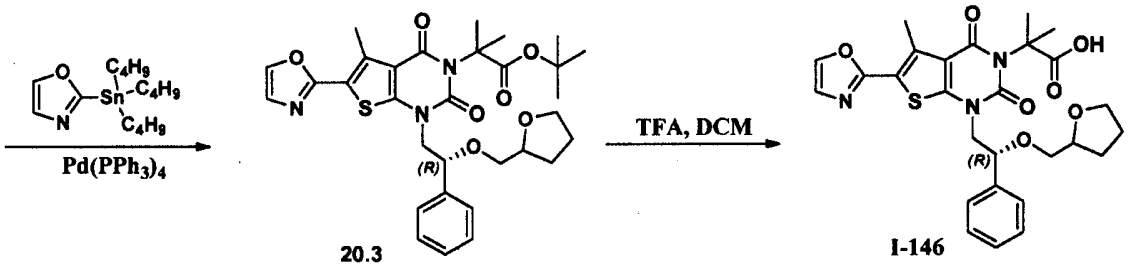
Síntesis del compuesto I-145. Se purifican 58 mg del producto crudo por *HPLC* preparativa quiral bajo las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): columna: Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos y etanol (que se mantiene a 25.0% de etanol por 25 min); detector: UV 220/254 nm. Se obtienen 20.1 mg de un producto sólido blanco. EM (ES): *m/z* 552 $(M+H)^+$.

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 1.25 (m, 1H), 1.55 (m, 7H), 1.82 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 3.33 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.92 (m,1H), 7.29 (s, 1H), 7.33-7.51 (m, 5H), 7.99 (s, 1H).

Ejemplo 20: Síntesis del ácido 2-metil-2-[5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1-[(2R)-2-(oxolan-2-ilmetoxi)-2-feniletil]-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]propanoico (I-146).



14.1 20.1 20.2

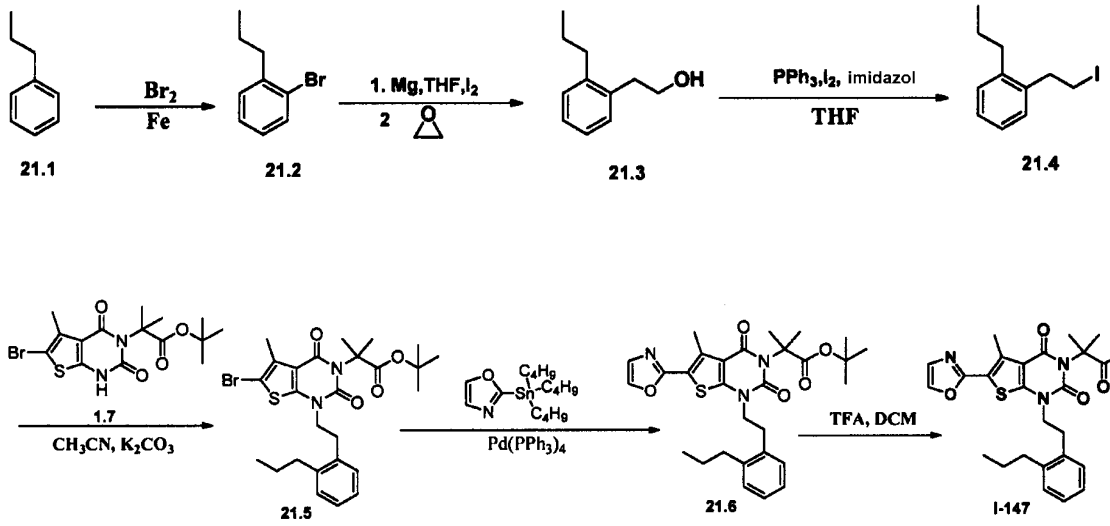


Síntesis del compuesto 20.1. En un matraz de fondo redondo de 50 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se coloca (2R)-2-feniloxirano (1 g, 8.32 mmol, 1.00 equivalentes), 5 ml de oxolan-2-ilmetanol y $FeCl_3$ (68 mg, 0.42 mmol, 0.05 equivalentes). La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La reacción después se suspende por adición de 20 ml de agua. La solución resultante se extrae con 3 x 10 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan y se concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10). La purificación proporciona 360 mg (19%) de 20.1 como un aceite blanco.

Síntesis del compuesto I-146. Se prepara el compuesto I-146 de una manera análoga a 14.5 a partir de 20.1 y 1.7. EM (ES): *m/z* 562 $(M+Na)^+$. RMN ^1H (CD_3OD, 300 MHz): δ 7.99 (s, 1H), 7.48-7.29 (m, 6H), 4.93-4.92 (m, 1H), 4.25-4.19 (m, 1H), 3.99-3.85 (m, 2H), 3.70-3.61 (m, 2H), 3.59-3.41 (m, 1H), 3.32-3.13 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 1.85 (s, 6H), 1.82-1.70 (m, 3H), 1.68-1.47 (m, 1H).

Ejemplo 21: Síntesis del ácido 2-metil-2-[5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1-[2-(2-propilfenil)etil]-

1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]propanoico (I-147).



Síntesis del compuesto 21.2. En un matraz de fondo redondo de 250 ml se coloca propilbenceno (20 g, 166.40 mmol, 1.00 equivalentes) y Fe (10 g, 178.57 mmol, 1.07 equivalentes). Esto es seguido por la adición de Br_2 (26.6 g, 166.45 mmol, 1.00 equivalentes) a gotas con agitación. La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La reacción después se suspende por la adición de 100 ml de $NaHSO_3$ acuoso. La mezcla se extrae con 3 x 100 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran bajo vacío. La purificación proporciona 29.4 g (crudo) de 1-bromo-2-propilbenceno como un aceite amarillo.

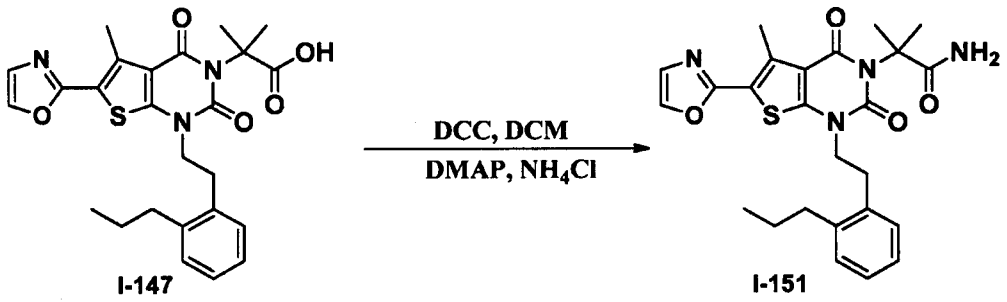
Síntesis del compuesto 21.3. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 250 ml, que se mantiene con una atmósfera de nitrógeno se coloca I_2 (10 mg, 0.04 mmol) y Mg

(500 mg, 20.83 mmol, 2.07 equivalentes). Después se agrega a gotas 1-bromo-2-propilbenceno (2.0 g, 10.05 mmol, 1.00 equivalentes) disuelto en 50 ml tetrahidrofurano dentro del matraz y la mezcla se calienta a reflujo. Después de que se completa la reacción, la mezcla resultante se enfría a 0°C y después se agregan, en una porción, 50 ml de oxirano la solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La reacción después se suspende por la adición de 5 ml de NH_4Cl acuoso. Los sólidos se separan por filtración. El filtrado se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación proporciona 0.24 g (15%) de 2-(2-propilfenil)etan-1-ol como un aceite incoloro.

Síntesis del compuesto 21.4. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se coloca 2-(2-propilfenil)etan-1-ol (240 mg, 1.46 mmol, 1.00 equivalentes), PPh_3 (498 mg, 1.90 mmol, 1.30 equivalentes), 446 mg de I_2, 129 ml de imidazol y 20 ml de diclorometano. La solución resultante se agita durante 16 h a 30°C. La reacción después se suspende por la adición de 100 ml de $NaHSO_3$ acuoso. La solución resultante se extrae con 2 x 50 ml de diclorometano y las capas orgánicas se combinan y se concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100). La purificación proporciona 200 mg (50%) de 1-(2-yodoetil)-2-propilbenceno como un aceite incoloro.

Síntesis del compuesto I-147. Se prepara el compuesto I-147 a partir de 21.4 y 1.7 de una manera análoga al ejemplo 9. Se aísla un sólido blanco con un rendimiento de 45% para las tres etapas. EM (ES): *m/z* 538 $(M+H)^+$. RMN ^1H (CD_3OD, 300 MHz): 1.30 (t, 3H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.95 (s, 6H), 2.74 (t, 2H), 2.8 (s, 3H), 3.13 (t, 2H), 4.13 (t, 2H), 7.10-7.15 (m, 4H), 7.28 (s, 1H), 7.97 (s, 1H).

Ejemplo 22. Síntesis de 2-metil-2-[5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1-[2-(2-propilfenil)etil]-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]propanamida (I-151).

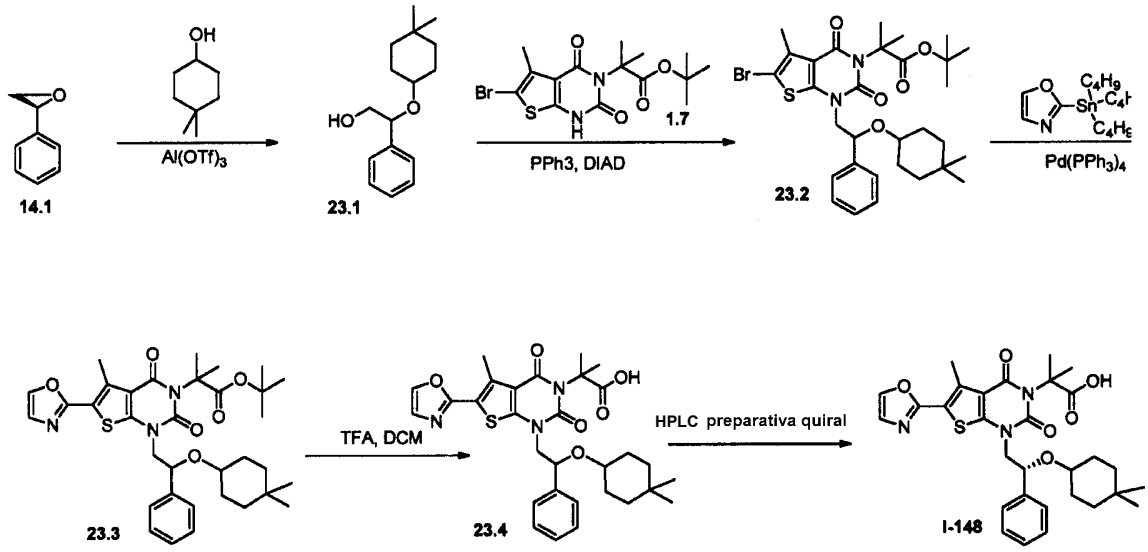


I-147 I-151

Se prepara el compuesto I-151 de una manera análoga al compuesto I-121 (ejemplo 4). Se aísla un sólido blanco con un rendimiento de 11%. EM (ES): *m/z* 464 $(M-NH_2)^+$. ^1H (CD_3OD, 400 MHz): 1.05 (t, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.83 (s, 6H), 2.74 (t, 2H), 2.81 (s, 3H), 3.11 (t, 3H), 4.11 (t, 2H), 7.19 (ArH, 4H), 7.28 (s, 1H), 7.98 (s, 1H).

Ejemplo 23. Síntesis del ácido 2-[1-[(2R)-2-[(4,4-dimetilciclohexil)oxi]-2-feniletil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-

metilpropanoico (I-148).

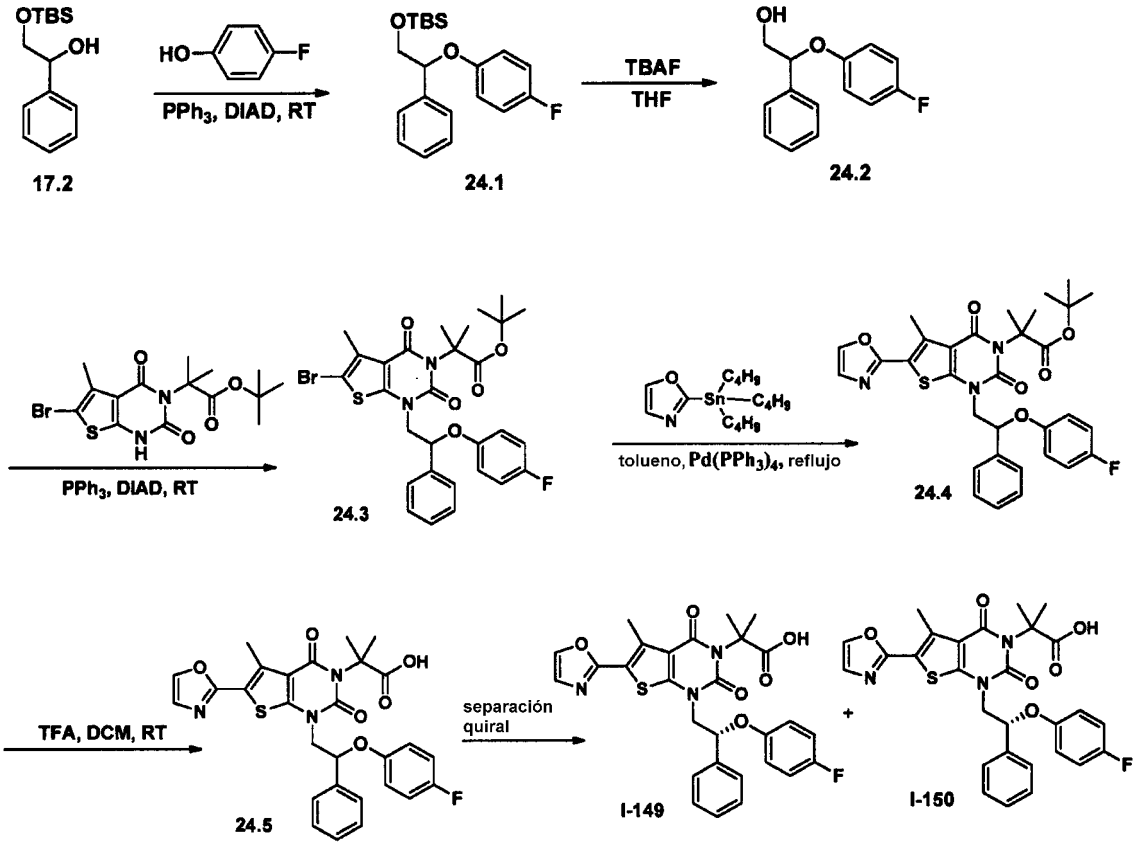


Síntesis del compuesto 23.4. El compuesto 23.4 se prepara de una manera análoga al compuesto 14.5 sustituyendo 4,4-dimetilciclohexanol por 2,2,2-trifluoroetan-1-ol. Se aísla un sólido blanco con un rendimiento de d 34% a partir de 1.7.

Purificación del compuesto I-148. Se purifica 23.4 crudo por *HPLC* preparativa quiral bajo las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): columna: Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos (TFA 0.1%) y etanol (TFA 0.1%) (se mantiene en etanol 5.0% (TFA 0.1%) durante 8 min); detector: UV 220/254 nm. La purificación proporciona 73 mg (36.5%) del compuesto I-148 como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 566 $(M+H)^+$. RMN ^1H (CD_3OD, 400 MHz): 0.62 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 1.02 (m, 3H), 1.24 (m, 1H), 1.51 (m, 4H), 1.81 (d, 6H), 2.82 (s, 3H), 3.31 (s, 1H), 3.75 (m, 1H), 4.31 (d, 1H), 4.96 (d,

1H), 7.31 (s, 1H), 7.41 (m, 3H), 7.55 (d, 2H), 8.01 (s, 1H).

Ejemplo 24: Síntesis del ácido (R)-2-(1-(2-(4-fluorofenoxi)-2-feniletil)-5-metil-6-(oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metilpropanoico (I-149) y Ejemplo 25: Síntesis del ácido (S)-2-(1-(2-(4-fluorofenoxi)-2-feniletil)-5-metil-6-(oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metilpropanoico (I-150).



Síntesis del compuesto 24.2. Se prepara 2-(4-fluorofenoxi)-2-feniletan-1-ol (24.2) de una manera análoga al

compuesto 17.4, sustituyendo 4-fluorofenol por fenol. Se aísla a un aceite incolora con un rendimiento aproximadamente de 31% (crudo).

Síntesis del compuesto 24.5. Se prepara 24.5 de una manera análoga al compuesto 14.5. Se aísla un sólido blanco con un rendimiento de 28% a partir de 1.7.

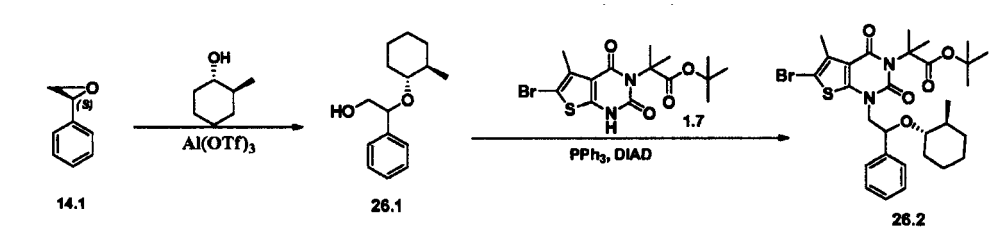
Purificación del compuesto I-149 y el compuesto I-150. Los enantiómeros de 24.5 (140 mg) se separan por *HPLC* preparativa quiral bajo las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): columna: Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos (TFA 0.1%) y etanol (que se mantiene en etanol 15.0% durante 30 min; detector: UV 220/254 nm. Se obtienen 48.1 mg de un producto sólido blanco.

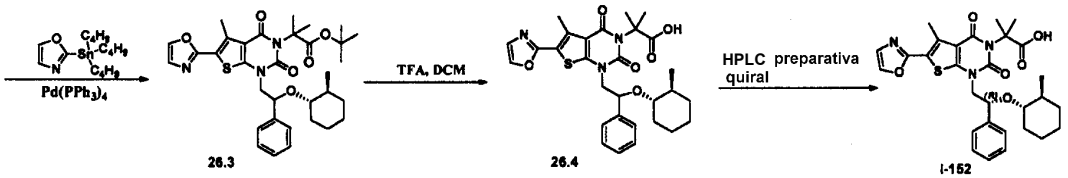
Datos analíticos para el compuesto I-149: EM (ES): *m/z* 550 $(M+H)^+$, 591 $(M+CH_3CN)^+$. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): 1.79 (s, 6H), 278 (s, 3H), 4.20 (dd, *J* = 14.7, 8.7, 1H), 4.36 (dd, *J* = 14.7, 3.9, 1H), 5.65 (m, 1H) , 6.77-6.89 (m, 4H), 7.29-7.53 (m, 6H) , 7.99 (s, 1H).

Datos analíticos para el compuesto I-150: EM (ES): *m/z* 550 $(M+H)^+$, 591 $(M+ CH_3CN)^+$. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 1.79 (s, 6H), 28 (s, 3H), 4.20 (dd, *J* = 14.7,8.7, 1H), 4.36 (dd, *J* = 14.7, 3.9, 1H), 5.65 (m, 1H) , 6.77-6.89 (m, 4H), 7.29-7.53 (m, 6H) , 7.99 (s, 1H).

Ejemplo 26: Síntesis del ácido 2-metil-2-[5-metil-1-[(2R)-2-[[(1S,2S)-2-metilciclohexil]oxi]-2-feniletil]-6-(1,3-

oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]propanoico (I-152).





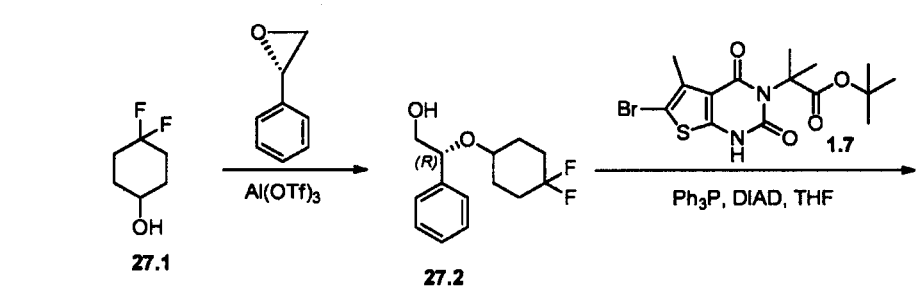
Síntesis del compuesto 26.1. Se prepara 26.1 de una manera análoga a 14.2, sustituyendo metilciclohexan-1-ol por 2,2,2-trifluoroetan-1-ol. Se aísla un aceite incoloro con un rendimiento de 18%.

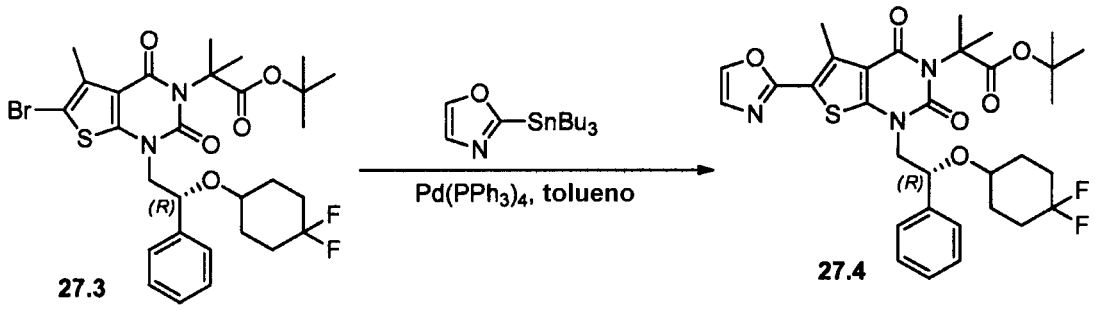
Síntesis del compuesto 26.4. Se prepara 26.4 de una manera análoga a 14.5. Se aísla un sólido blanco en aproximadamente 34% de rendimiento a partir de 1.7.

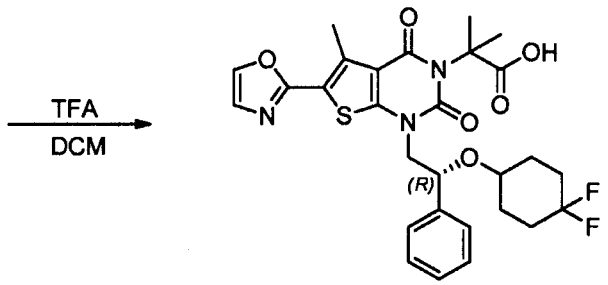
Purificación del compuesto I-152. Los enantiómeros de 26.4 (110 mg) se separan por *HPLC* preparativa quiral bajo las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): columna: Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos (TEA 0.2%) y etanol (TEA 0.2%) (que se mantiene en etanol 2.0% (TEA 0.2%) durante 20 min);

detector: UV 220/254 nm. La purificación proporciona 58.7 mg (53%) del compuesto I-152 como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 552 $(M+H)^+$, 615 $(M+Na+CH_3CN)^+$. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 0.76 (d, *J* = 6.3, 2H), 0.86 (d, *J* = 6.6 2H), 1.07 (m, 2H), 1.50 (m, 5H), 1.81 (s, 6H), 2.00 (d, *J* = 14.1, 1H), 2.80 (m, 4H), 3.91 (m, 1H), 4.17 (m, 1H) , 5.09 (m, 1H), 7.29-7.49 (m, 6H), 8.00 (s, 1H).

Ejemplo 27: Síntesis del ácido 2-[1-[(2R)-2-[(4,4-difluorociclohexil)oxi]-2-feniletil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-155).







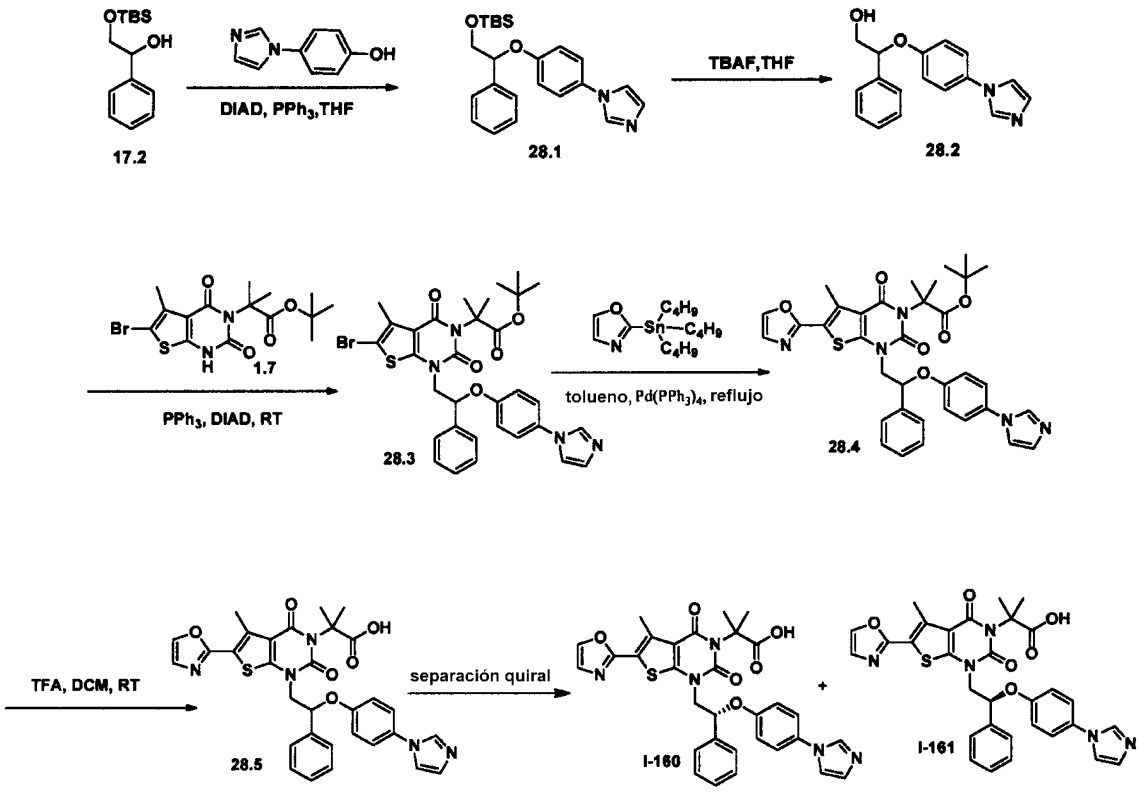
I-155

Síntesis del compuesto 27.2. Se prepara el compuesto 27.2 de una manera análoga a 14.2, sustituyendo 4,4-difluorociclohexan-1-ol por 2,2,2-trifluoroetan-1-ol. Se aísla un aceite amarillo con un rendimiento de 18%.

Síntesis del compuesto I-155. El compuesto I-155 se prepara de una manera análoga al compuesto 14.5. Se aísla un aceite incoloro con un rendimiento total de 2% a partir de 1.7. EM (ES): *m/z* 574 $(M+H)^+$, 596 $(M+Na)^+$, 637 $(M+Na+CH_3CN)^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3CN): δ 1.54-1.74 (m, 8H), 1.77 (d, 6H), 2.78 (s, 3H), 3.43 (s, 1H), 3.78-3.84 (m, 1H), 4.21-4.25 (m, 1H), 4.91-4.95 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.37-7.52 (m, 5H), 7.90 (s, 1H).

Ejemplo 28: Síntesis del ácido 2-[1-[(2R)-2-[4-(1H-imidazol-1-il)fenoxi]-2-feniletil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-160) y Ejemplo 29: Síntesis del ácido 2-[1-[(2S)-2-[4-(1H-imidazol-1-il)fenoxi]-2-feniletil]-5-metil-6-

(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-161).



Síntesis del compuesto 28.2. Se prepara 2-[4-(1H-imidazol-1-il)fenoxi]-2-feniletan-1-ol (28.2) de una manera análoga a 17.4, al sustituir 4-(1H-imidazol-1-il)fenol por fenol. Se aísla un sólido blanco con un rendimiento de 25% a partir de 17.2.

Síntesis del compuesto 28.5. Se prepara el compuesto 28.5 de una manera análoga a 14.5, al sustituir 28.2 por 14.2. Se aísla un sólido blanco con un rendimiento aproximadamente de 32% de partir de 1.7.

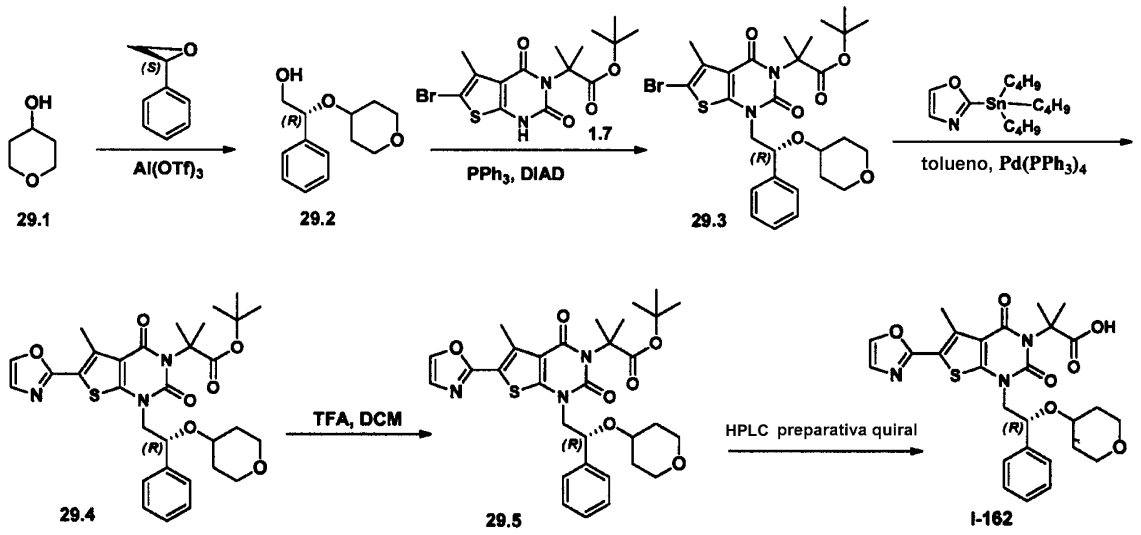
Purificación de los compuestos I-160 y I-161. Los enantiómeros de 28.5 (148 mg, 0.25 mmol) se separan por *HPLC* preparativa quiral bajo las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): columna: Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos (TFA 0.1%) y etanol (TFA 0.1%) (que se mantiene en etanol 30% durante 70 min); detector: UV 220/254 nm. La fracción con un tiempo de reacción de 49.5 min se recolecta y concentra al vacío para proporciona 0.019 g (26%) de I-160 como un sólido blanco. La fracción con un tiempo de retención de 42.0 min se recolecta y se concentra al vacío para proporcionar 0.023 g de I-161 como un sólido blanco.

Datos analíticos para el compuesto I-160: EM (ES): *m/z* 598 $(M+H)^+$. RMN ^1H (CD_3OD, 300 MHz): δ 1.76 (s, 6H), 2.75 (s, 3H), 4.22 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 5.80 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.44 (m, 8H), 7.64 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 9.17 (s, 1H).

Datos analíticos para el compuesto I-161: EM (ES): *m/z* 598 $(M+H)^+$. RMN ^1H (CD_3OD, 300 MHz): δ 1.76 (d, *J* = 1.8 Hz, 6H), 2.74 (s, 3H), 4.26 (dd, *J* = 9.0 Hz, 15.0 Hz, 1H), 4.44 (dd, *J* = 3.9 Hz, 14.7 Hz, 1H), 5.81 (dd, *J* = 3.6 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.27-7.52 (m, 8H), 7.68 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H).

Ejemplo 29: Síntesis del ácido 2-metil-2-[5-metil-1-[(2R)-2-(oxan-4-iloxi)-2-feniletil]-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-

dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]propanoico (I-162).



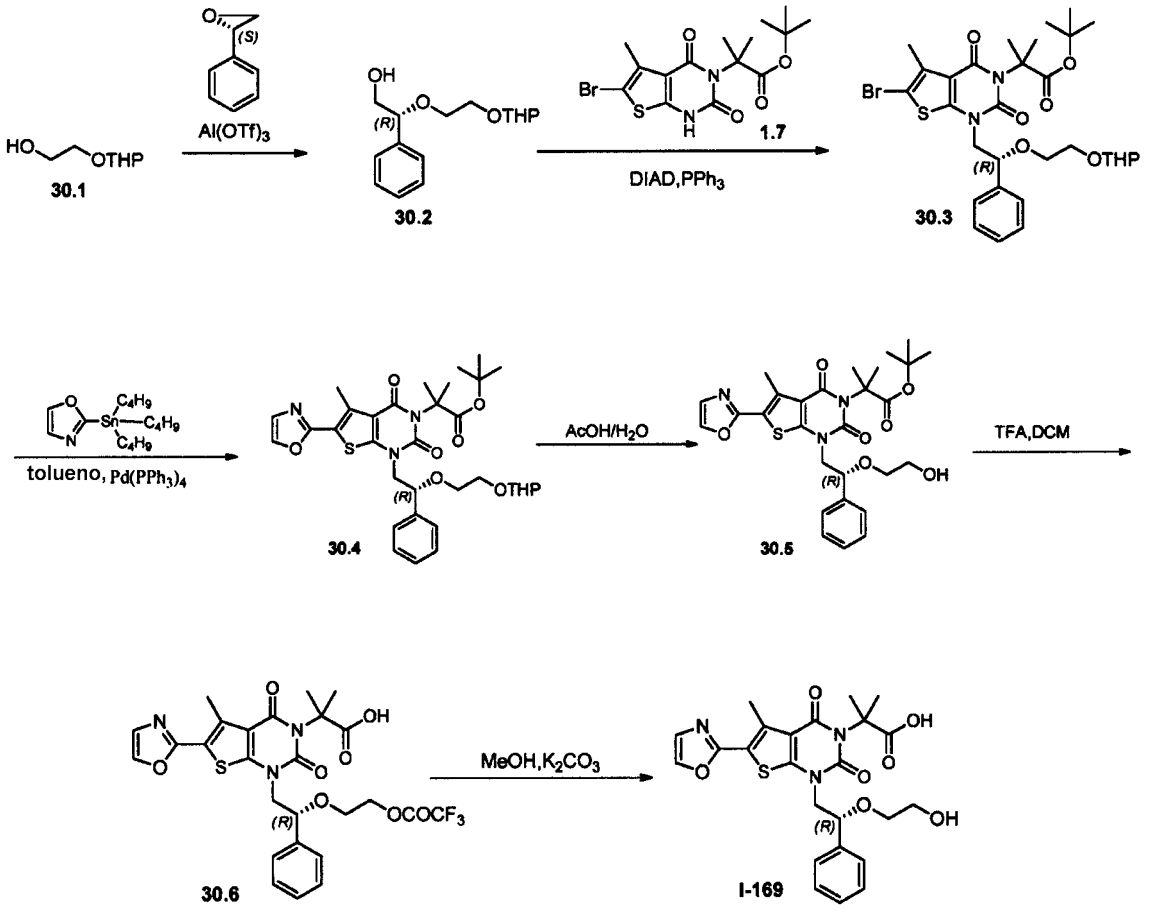
Síntesis del compuesto 29.2. Se prepara (2R)-2-(oxan-4-iloxi)-2-feniletan-1-ol (29.2) de una manera análoga a 14.2 al sustituir oxan-4-ol por 2,2,2-trifluoroetan-1-ol. Se aísla un aceite incoloro con un rendimiento de 21%.

Síntesis del compuesto 29.5. Se prepara 29.5 de una manera análoga a 14.5, al sustituir 29.2 por 14.2. Se aísla un sólido blanco con un rendimiento de 80% a partir de 1.7.

Purificación del compuesto I-162. Se repurifican 29.5 (150 mg, 0.28 mmol, 1.00 equivalentes) por *HPLC* preparativa quiral bajo las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): columna: Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos (TFA 0.1%) y etanol (con TFA 0.1%; que se mantiene en etanol 30% etanol en 13 min); detector: UV 220/254 nm. La fracción por un tiempo de retención de 8.5 min se recolecta.

esta fracción proporciona 0.050 g de I-162 como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 540 $(M+H)^+$. RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 1.20 (m, 2H), 1.70 (m, 8H), 2.80 (s, 3H), 3.21-3.50 (m, 5H), 3.82 (s, 1H), 4.17 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 4.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.40 (m, 6H), 8.24 (s, 1H), 12.44 (s, 1H).

Ejemplo 30: ácido 2-[1-[(2R)-2-(2-hidroxietoxi)-2-feniletil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-169).



Síntesis del compuesto 30.2. Se prepara el compuesto

30.2 a partir de 2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etanol de una manera análoga a la síntesis del compuesto 14.2. Se aísla un aceite incoloro con un rendimiento de 5%.

Síntesis del compuesto 30.4. Se prepara el compuesto 30.4 de una manera análoga al compuesto 14.4. Se aísla un sólido amarillo en 40% de rendimiento total a partir de los compuestos 30.2 y 1.7.

Síntesis del compuesto 30.5. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se coloca 30.4 (150 mg, 0.27 mmol, 1.00 equivalentes), 4 ml de AcOH y 1 ml de agua. La solución resultante se agita durante la noche a 35°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con PE/EA (2:1). Se purifican 100 mg del producto crudo por *HPLC* preparativa quiral bajo las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): columna: CHIRALPAK AD-H SFC, 5*25cm, 5 µm; fase móvil: hexanos (TEA 0.2% y etanol (TEA 0.2%) (que se mantiene en etanol 10% (TEA 0.2%) durante 17 min); detector: UV 220/254 nm. La fracción con un tiempo de retención de 12.9 min es la que se recolecta. La concentración proporciona 25 mg (17%) de 30.5 como un sólido blanco.

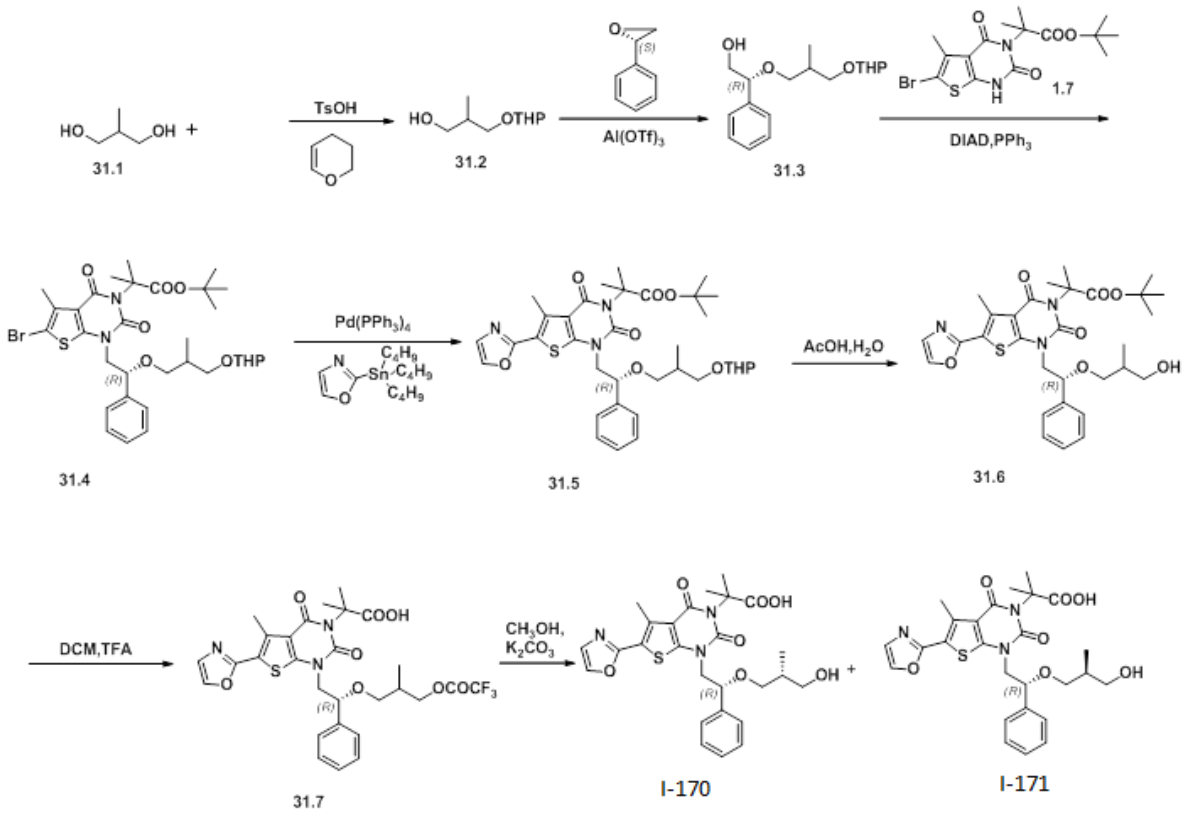
Síntesis del compuesto 30.6. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se colocan 5 ml de diclorometano, 30.5 (20 mg, 0.04 mmol, 1.00 equivalentes) y 1.5 ml de CF_3COOH. La

mezcla resultante se concentra bajo vacío. La purificación proporciona 0.020 g (crudo) de 30.6 como un aceite incoloro.

Síntesis del compuesto I-169. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se colocan 5 ml de metanol, 30.6 (20 mg, 0.03 mmol, 1.00 equivalentes) y carbonato de potasio (30 mg, 0.22 mmol, 6.46 equivalentes). La solución se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. Se purifican 30 mg del producto crudo por *HPLC* preparativa bajo las siguientes condiciones (Waters): columna: SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 µm; fase móvil: agua ($NH_4CO_3$50 mM) y CH_3CN (CH_3CN 5.0% hasta 45.0% en 10 min, hasta 95.0% en 2 min, disminución a 5.0% en 2 min); detector: UV 254/220 nm. Este procedimiento proporciona 0.013 g (77%) del compuesto I-169 como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 500 $(M+H)^+$. RMN ^1H (CD_3OD, 400 MHz): δ 1.80 (s, 6H), 2.80 (s, 3H), 3.39-3.49 (m, 3H), 3.59 (c, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.03 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H).

Ejemplo 31: Síntesis del ácido 2-(1-((R)-2-((R)-3-hidroxi-2-metilpropoxi)-2-feniletil)-5-metil-6-(oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metilpropanoico (I-170) y Ejemplo 32: Síntesis del ácido 2-(1-((R)-2-((S)-3-hidroxi-2-metilpropoxi)-2-feniletil)-5-metil-6-(oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-

3(4H)-il)-2-metilpropanoico (I-171).



Síntesis del compuesto 31.2. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 50 ml se coloca 2-metilpropan-1,3-diol (20 g, 221.92 mmol, 1.00 equivalentes) y ácido 4-metilbenceno-1-sulfónico (11 mg, 0.06 mmol). Después se agrega a 0°C 3,4-dihidro-2H-pirano (5 g, 59.44 mmol, 0.27 equivalentes). La solución resultante se agita durante 3 h a temperatura ambiente. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20). La purificación proporciona 6.9 g (18%) de 2-metil-3-(oxan-2-iloxi)propan-1-ol como un líquido amarillo claro.

Síntesis del compuesto 31.3. Se prepara el compuesto 31.3 a partir de 31.2 de una manera análoga a la síntesis del compuesto 14.2. Se aísla un aceite incoloro con un rendimiento de 5%.

Síntesis del compuesto 31.7. Se prepara el compuesto 31.7 de una manera análoga al compuesto 30.6. Se aísla un aceite incoloro con un rendimiento general de 30% de a partir de 31.3 y 1.7.

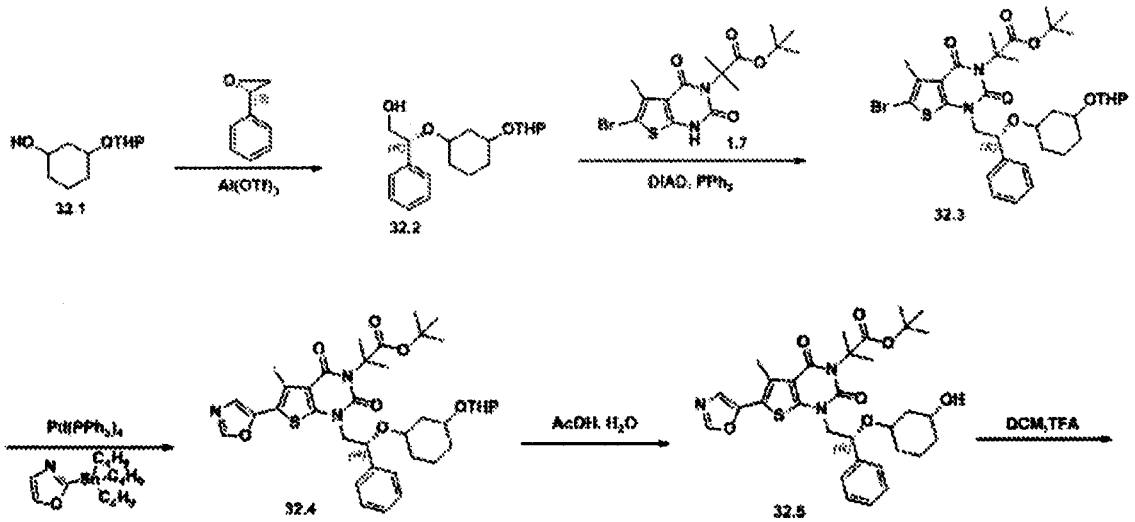
Síntesis de los compuestos I-170 y I-171. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocan 5 ml de metanol, compuesto 31.7 (100 mg, 0.16 mmol, 1.00 equivalentes) y metanperoxoato de potasio y potasio (50 mg, 0.36 mmol, 2.24 equivalentes). La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. Se purifican 100 mg del producto crudo por *HPLC* preparativa bajo las siguientes condiciones (Waters): columna: XBridge Prep C18 OBD columna, 5 µm, 19*150 mm; fase móvil: agua ($NH_4HCO_3$50 mM) y CH_3CN (CH_3CN 10% hasta 27% en 2 min, se mantiene en 27% en 15 min, asciende a 95% en 2 min, disminuye a 10% en 2 min); detector: UV 254/220 nm. La purificación proporciona 0.024 g (57%) del compuesto I-170 como un sólido blanco (tR = 10.28 min) y 0.023 g (57%) del compuesto I-171 también como un sólido blanco (tR = 11.62 min).

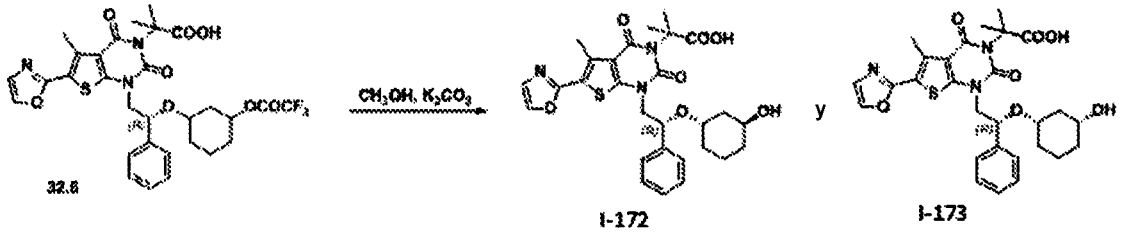
Datos analíticos para el compuesto I-170: EM (ES):

m/z 528 $(M+H)^+$. RMN ^1H (CD_3OD, 400 MHz): δ 0.74-0.81 (m, 3H), 1.81 (m, 7H), 2.83 (s, 3H), 3.24 (m, 4H), 3.88 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.98 (s, 1H).

Datos analíticos para el compuesto I-171: EM (ES): *m/z* 528 $(M+H)^+$. RMN ^1H (CD_3OD, 400 MHz): δ 0.74-0.81 (m, 3H), 1.81 (m, 7H), 2.83 (s, 3H), 3.24 (m, 4H), 3.88 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.98 (s, 1H).

Ejemplo 32: Síntesis del ácido 2-(1-((R)-2-(((1S,3S)-3-hidroxiciclohexil)oxi)-2-feniletil)-5-metil-6-(oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metilpropanoico (I-172) y Ejemplo 33: ácido 2-(1-((R)-2-(((1S,3R)-3-hidroxiciclohexil)oxi)-2-feniletil)-5-metil-6-(oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metilpropanoico (I-173).





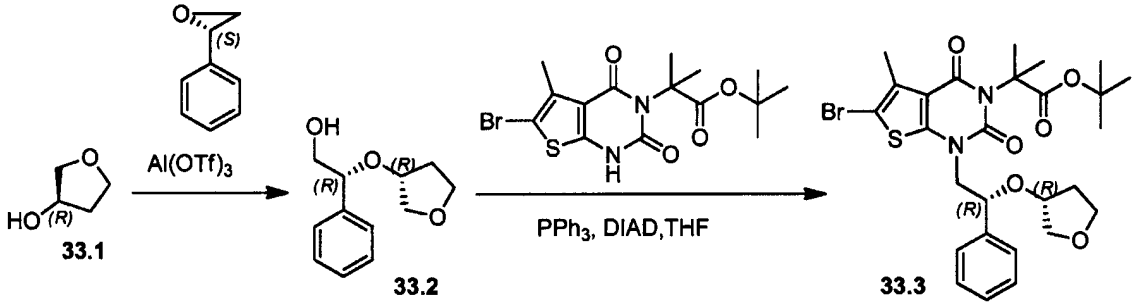
Síntesis del compuesto 32.6. Se prepara el compuesto 32.6 a partir de 32.1 y 1.7 de una manera análoga a la síntesis del compuesto 30.6. Se aísla un aceite incoloro con un rendimiento general de 14% a partir de 1.7 (1% a partir de 32.1).

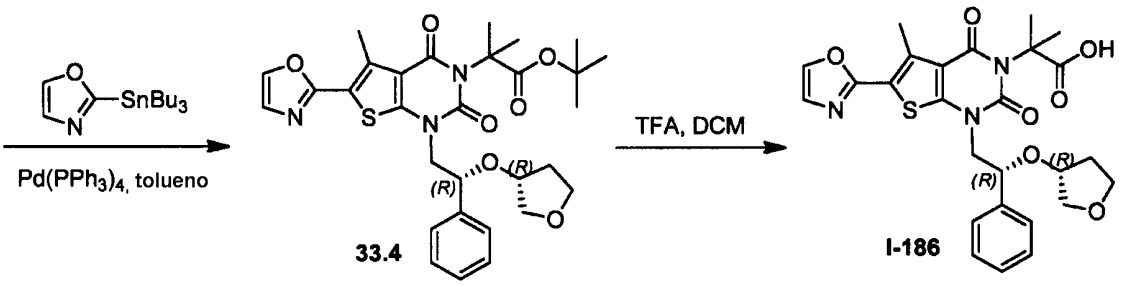
Síntesis de los compuestos I-172 y I-173. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocan 5 ml de metanol, compuesto 32.6 (100 mg, 0.15 mmol, 1.00 equivalentes) y carbonato de potasio (80 mg, 0.58 mmol, 3.76 equivalentes). La solución se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. Se purifican 100 mg del producto crudo por *HPLC* preparativa bajo las siguientes condiciones (Waters): columna: XBridge Prep C18 OBD, 5 µm, 19*150 mm; fase móvil: agua ($NH_4HCO_3$50 mM) y CH_3CN (CH_3CN 17.0% hasta 40.0% en 10 min, hasta 95.0% en 2 min, disminución a 17.0% en 2 min); detector: UV 254/220 nm. La purificación proporciona 17.2 mg (42%) del compuesto I-172 como un sólido blanco y 16.1 mg (40%) del compuesto I-173, también como un sólido blanco.

Datos analíticos para el compuesto I-172: EM (ES): *m/z* 554 $(M+H)^+$. RMN ^1H (CD_3OD, 400 MHz): δ 0.88 (m, 1H), 1.20 (m, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.80 (m, 6H), 2.10 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 7.29 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 6.8, 14.4 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 7.6, 15.2 Hz, 2H), 7.50 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.99 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H).

Datos analíticos para el compuesto I-173: EM (ES): *m/z* 554 $(M+H)^+$. RMN ^1H (CD_3OD, 400 MHz): δ 1.20 (m, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.82 (m, 6H), 2.04 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 3.47 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.70 (m, 1H), 4.33 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 5.05 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.35 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H).

Ejemplo 33: Síntesis del ácido 2-metil-2-[5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1-[(2R)-2-[(3R)-oxolan-3-iloxi]-2-feniletil]-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]propanoico (I-186).



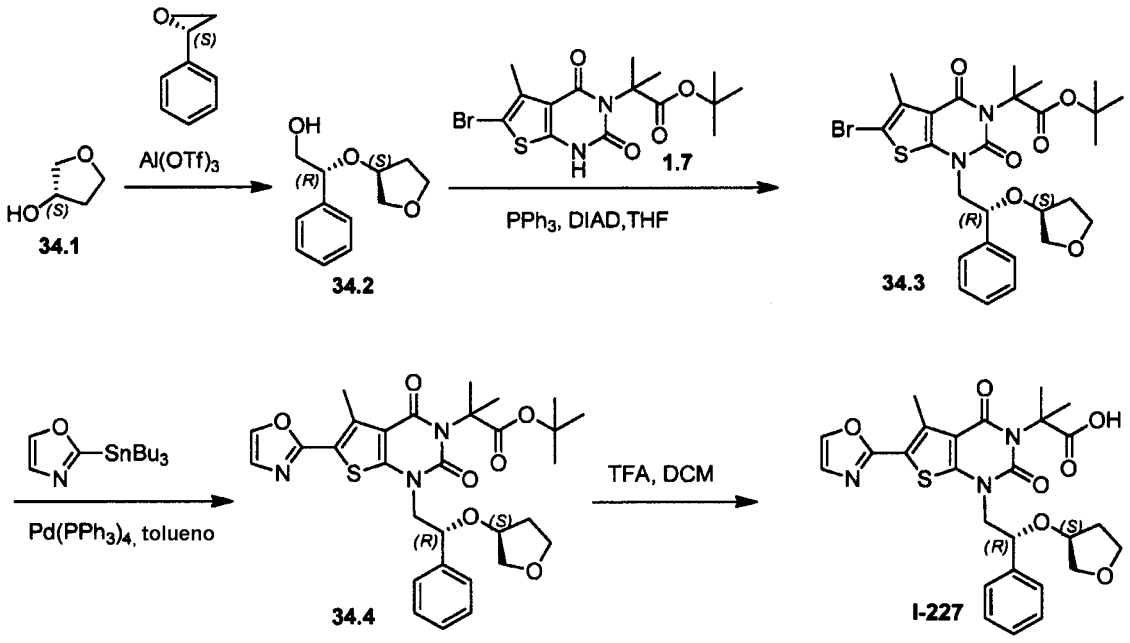


Síntesis del compuesto 33.4. Se prepara el compuesto 33.4 a partir de 33.1 de una manera análoga a la síntesis del compuesto 14.4. Se aísla un sólido blanco con un rendimiento general de 6% a partir de 33.1.

Síntesis del compuesto I-186. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocan 5 ml de diclorometano, compuesto 33.4 (120 mg, 0.21 mmol, 1.00 equivalentes) y 1 ml de ácido trifluoroacético. La solución se agita durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (100:1). El producto (100 mg) obtenido de esta manera se repurifica por *HPLC* preparativa instantánea bajo las siguientes condiciones (IntelFlash-1): columna: gel de sílice C18; fase móvil: acetonitrilo: agua = 0:100 que aumenta a acetonitrilo: agua = 100:0 en los siguientes 25 min; detector: UV 254 nm. La purificación proporciona 72.7 mg (67%) del compuesto I-186 como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 526 $(M+H)^+$, 548 $(M+Na)^+$. RMN ^1H (300 MHz, DEMO-d_6): δ 1.59-1.60 (m, 6H), δ 1.64-1.67 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 3.27-3.32 (m, 1H), 3.40-3.43 (m, 1H), 3.49-3.55 (m, 2H),

3.70-3.78 (m, 1H), 3.92 (s, 1H), 4.05-4.11 (m, 1H), 4.77-4.80 (m, 1H), 7.28-7.39 (m, 6H), 8.19 (s, 1H).

Ejemplo 34: Síntesis del ácido 2-metil-2-[5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1-[(2R)-2-[(3S)-oxolan-3-iloxi]-2-feniletil]-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]propanoico (I-227).

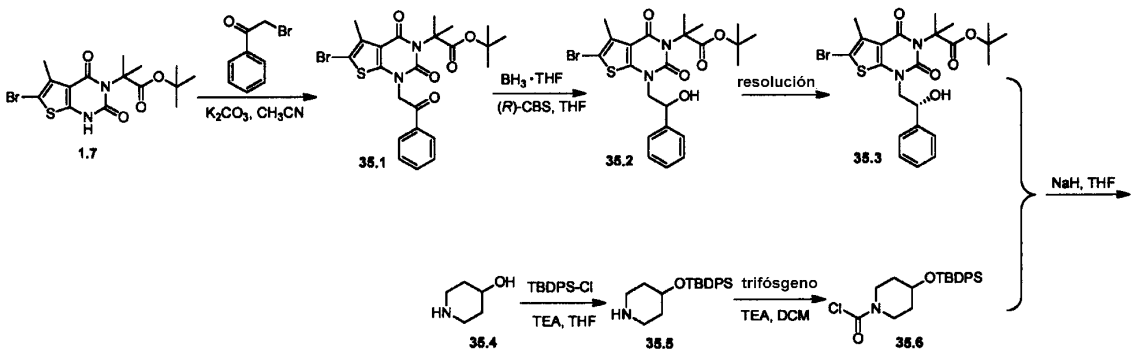


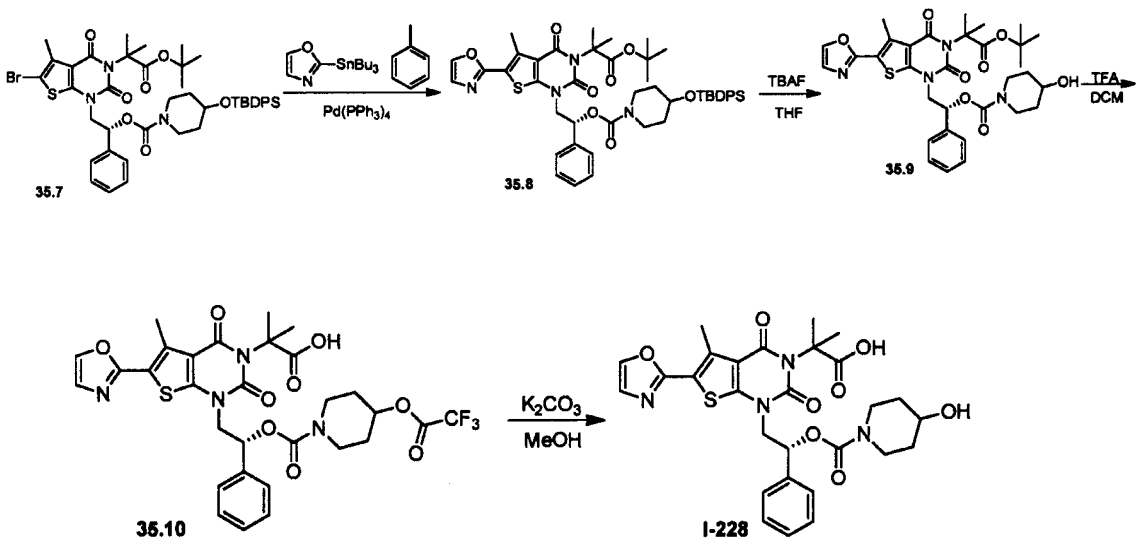
Síntesis del compuesto 34.4. El compuesto 34.4 se sintetiza de una manera análoga a la síntesis del compuesto 33.4. Se aísla un sólido blanco con un rendimiento general de 12% a partir de 34.1.

Síntesis del compuesto I-227. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocan 5 ml de diclorometano, 34.4 (170 mg, 0.29 mmol, 1.00 equivalentes) y 1 ml de ácido trifluoroacético. La solución se agita durante 2 h a

temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (100:1). El producto (120 mg) obtenido de esta manera se repurifica por *HPLC* preparativa instantánea bajo las siguientes condiciones (IntelFlash-1): columna: gel de sílice C1; fase móvil: acetonitrilo: agua = 0:100 aumentando a acetonitrilo: agua = 100:0 en los siguientes 29 min; detector, UV 254 nm. La purificación proporciona 53.3 mg (35%) del compuesto I-227 como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 526 $(M+H)^+$, 548 $(M+Na)^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1.59-1.60 (m, 6H), 1.64-1.67 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 3.60-3.72 (m, 4H), 3.81-3.88 (m, 1H), 4.11-4.25 (m, 2H), 4.89-4.95 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.4 3 (t, *J* =7.6, 2H), 7.51 (d, *J* = 7.2, 2H), 7.98 (s, 1H).

Ejemplo 35: Síntesis del ácido 2-[1-[(2R)-2-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carboniloxi]-2-feniletil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-228).





Síntesis del compuesto 35.5. En un matraz de fondo redondo de 250 ml se coloca una solución de piperidin-4-ol (4 g, 39.55 mmol, 1.00 equivalentes) en 100 ml de tetrahidrofurano, TEA (12 g, 118.59 mmol, 3.00 equivalentes) y terbutil(cloro)difenilsilano (16 g, 58.21 mmol, 1.47 equivalentes). La solución resultante se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separan por filtración. El filtrado se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). La purificación proporciona 1.1 g (8%) de 4-[(terbutildifenilsilil)oxi]piperidina como un aceite incoloro.

Síntesis del compuesto 35.6. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se coloca una solución de 4-[(terbutildifenilsilil)oxi]piperidina (1.00 g, 2.95 mmol, 1.00 equivalentes) en 20 ml de diclorometano, trietilamina (780 mg,

7.71 mmol, 2.62 equivalentes), carbonato de ditriclorometilo (2.07 g, 6.98 mmol, 2.37 equivalentes). La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente, después de lo cual se diluye con 40 ml de DCM y se lava con 3 x 15 ml de agua y 2 x 20 ml de cloruro de sodio saturado. Las soluciones orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:4). La purificación proporciona 1.15 g (97%) del 35.6 como un aceite amarillo claro.

Síntesis del compuesto 35.1. A una solución del intermediario 1.7 (1.5 g, 3.72 mmol, 1.00 equivalentes) en 20 ml de CH_3CN se agrega carbonato de potasio (1.54 g, 11.14 mmol, 3.00 equivalentes) y 2-bromo-1-feniletan-1-ona (770 mg, 3.87 mmol, 1.05 equivalentes). La solución resultante se agita durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción después se suspende por la adición de 20 ml de agua. La solución resultante se extrae con 3 x 30 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan. La mezcla resultante se lava con 2 x 40 ml de cloruro de sodio saturado. La mezcla se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación proporciona 1.8 g (93%) de 35.1 como un sólido blanco.

Síntesis del compuesto 35.2. En un matraz de fondo

redondo de 50 ml se coloca una solución de 35.1 (1.5 g, 2.88 mmol, 1.00 equivalentes) en 15 ml de tetrahidrofurano y (R)-CBS (239 mg, 0.86 mmol, 0.30 equivalentes). Esto es seguido por la adición de una solución de BH_3-THF (4 ml, 1.50 equivalentes) en 5 ml de tetrahidrofurano, a gotas, con agitación durante 8 h. La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La reacción después se suspende por la adición de 15 ml de NH_4Cl (saturado). La solución resultante se extrae con 3 x 20 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan. La mezcla resultante se lava con 2 x 30 ml de cloruro de sodio saturado. La mezcla se seca y se concentra. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:15). La purificación proporciona 1.4 g (93%) de 35.2 como un sólido blanco.

Síntesis del compuesto 35.3. Los enantiómeros del compuesto 35.2 (1.4 g, 2.67 mmol, 1.00 equivalentes) se separan por SFC preparativa bajo las siguientes condiciones: columna: Fenomenex Lux 5u Cellulose-3, 5*25 cm,5 µm; fase móvil: CO_2 (80%), metanol (20%); detector: UV 254 nm. La purificación proporciona 0.98 g de 35.3 como un sólido blanco.

Síntesis del compuesto 35.7. A una solución de 35.3 (300 mg, 0.57 mmol, 1.00 equivalentes) en 10 ml de tetrahidrofurano se agrega hidruro de sodio (69 mg, 1.73 mmol, 3.00 equivalentes, 60%) a 0°C bajo N_2. La mezcla se agita

durante 30 min y después la solución de 35.6 (238 mg, 0.59 mmol, 1.50 equivalentes) en 3 ml de tetrahidrofurano se agrega. La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La reacción después se suspende por la adición de 10 ml de agua. La solución resultante se extrae con 3 x 20 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan. La mezcla resultante se lava con 2 x 20 ml de cloruro de sodio saturado. La mezcla se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:6). La purificación proporciona 360 mg (71%) de 35.7 como un sólido blanco.

Síntesis del compuesto 35.8. En un matraz de fondo redondo de 25 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se coloca 35.7 (140 mg, 0.16 mmol, 1.00 equivalentes), $Pd(PPh_3)_4$ (28 mg, 0.02 mmol, 0.15 equivalentes), 2-(tributilestanil)-1,3-oxazol (85 mg, 0.24 mmol, 1.51 equivalentes) y 5 ml de tolueno. La solución resultante se agita durante la noche a 110°C. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:40). La purificación proporciona 100 mg (72%) de 35.8 como un aceite incoloro.

Síntesis del compuesto 35.9. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocan 5 ml de tetrahidrofurano y 35.8

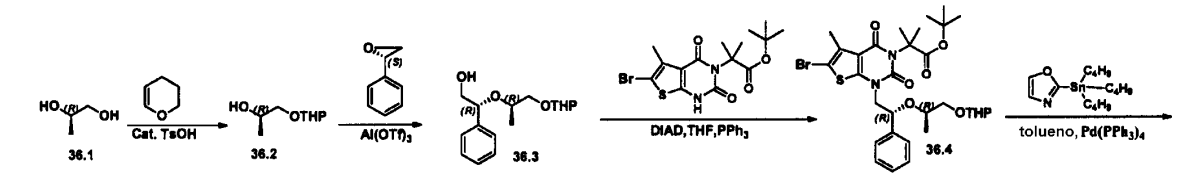
(100 mg, 0.11 mmol, 1.00 equivalentes). Esto es seguido por la adición de TBAF (33 mg, 0.13 mmol, 1.11 equivalentes) en porciones. La solución resultante se agita durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción después se suspende por la adición de 0.5 ml de agua. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación proporciona 50 mg (69%) de 35.9 como un aceite amarillo.

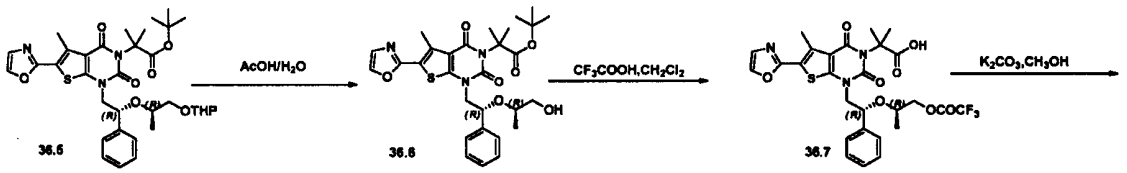
Síntesis del compuesto 35.10. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocan 5 ml de diclorometano, 35.9 (50 mg, 0.08 mmol, 1.00 equivalentes) y 1 ml de ácido trifluoroacético. La solución resultante se agita durante 2 h a temperatura ambiente y después se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (100:1). La purificación proporciona 40 mg (crudo) de 35.10 como un aceite incoloro.

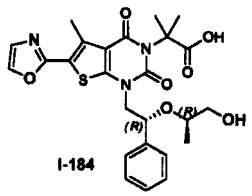
Síntesis del compuesto I-228. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocan 35.10 (40 mg, 0.06 mmol, 1.00 equivalentes), carbonato de potasio (21 mg, 0.15 mmol, 2.58 equivalentes) y 5 ml de metanol. La solución resultante se agita durante 2 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separan por filtración. El valor de pH del filtrado se ajusta a 6 con TFA. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con

diclorometano/metanol (100:1). La purificación proporciona 22.7 mg (66%) del compuesto I-228 como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 583 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1.05-1.40 (m, 2H), 1.67-1.74 (m, 2H), 1.80 (s, 6H), 2.84 (s, 3H), 3.03-3.23 (m, 2H), 3.50-4.16 (m, 4H), 4.33-4.43 (m, 1H), 6.19-6.22 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.36-7.51 (m, 5H), 7.99 (s, 1H).

Ejemplo 36: Síntesis del ácido 2-[1-[(2R)-2-[[(2R)-1-hidroxipropan-2-il]oxi]-2-feniletil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-184).



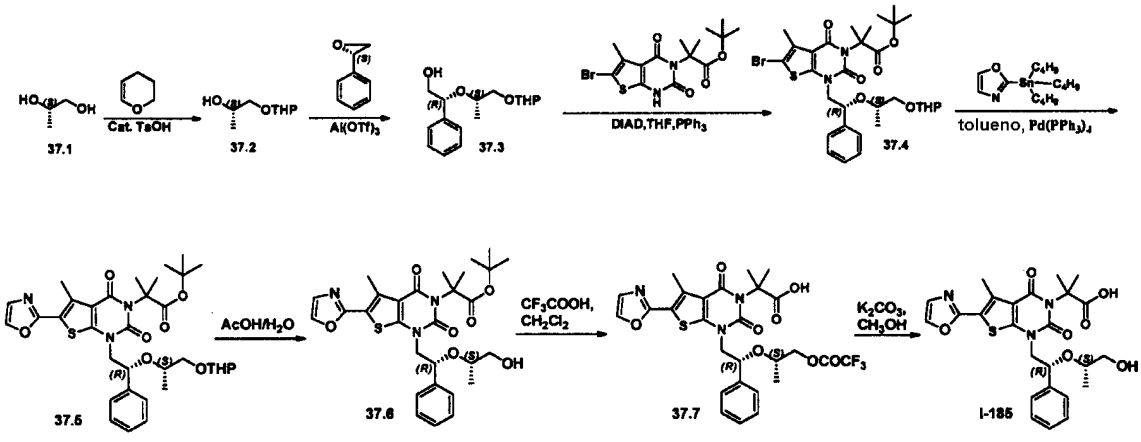




El compuesto I-184 se prepara de una manera análoga al ejemplo 31. Purificación: cromatografía en capa delgada

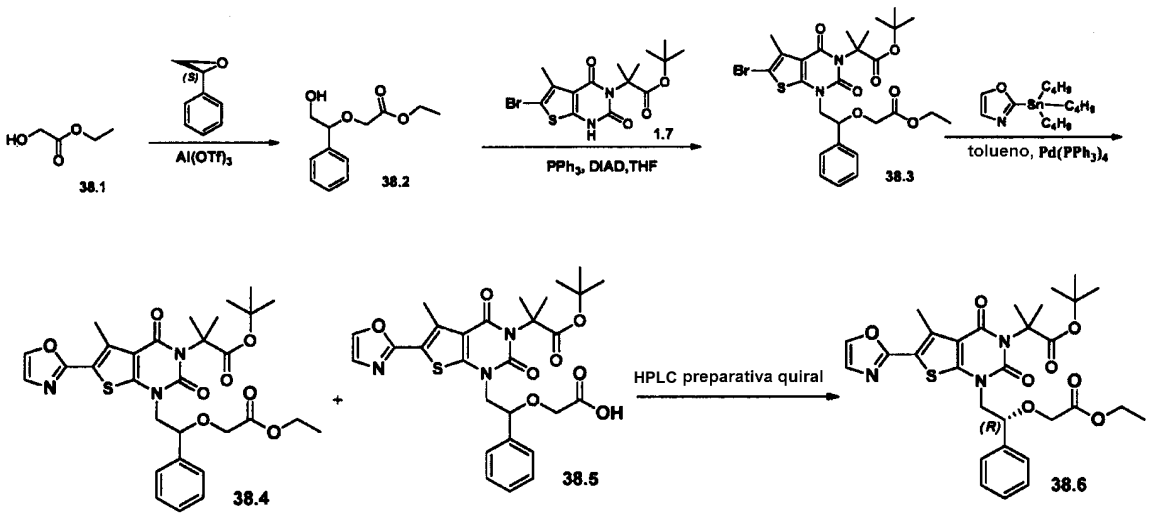
revelada con diclorometano/metanol (40:1). Se aísla un sólido blanco con un rendimiento total de 0.17% a partir de 36.1. EM (ES): *m/z* 514 $(M+H)^+$. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 0.94 (s, 3H), 1.75-1.78 (d, 6H), 2.77 (s, 3H), 3.42-3.47 (m, 2H), 3.87-3.95 (m, 1H), 4.11-4.17 (m, 1H), 4.94-4.98 (m, 1H), 7.24-7.50 (m, 6H), 7.94 (s, 1H).

Ejemplo 37: Síntesis del ácido 2-[1-[(2R)-2-[[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]oxi]-2-feniletil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-185).



El compuesto I-185 se sintetiza de una manera análoga al ejemplo 31. Se aísla un sólido blanco con un rendimiento total de 0.061% a partir de 37.1. EM (ES): *m/z* 514 $(M+H)^+$.RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 0.94 (s, 3H), 1.76 (s, 6H), 2.76 (s, 3H), 3.42-3.48 (m, 2H), 3.89-3.97 (m, 1H), 4.08-4.14 (m, 1H), 5.03-5.08 (m, 1H), 7.24-7.45 (m, 6H), 7.94 (s, 1H).

Ejemplo 38: Síntesis del intermediario 38.6.

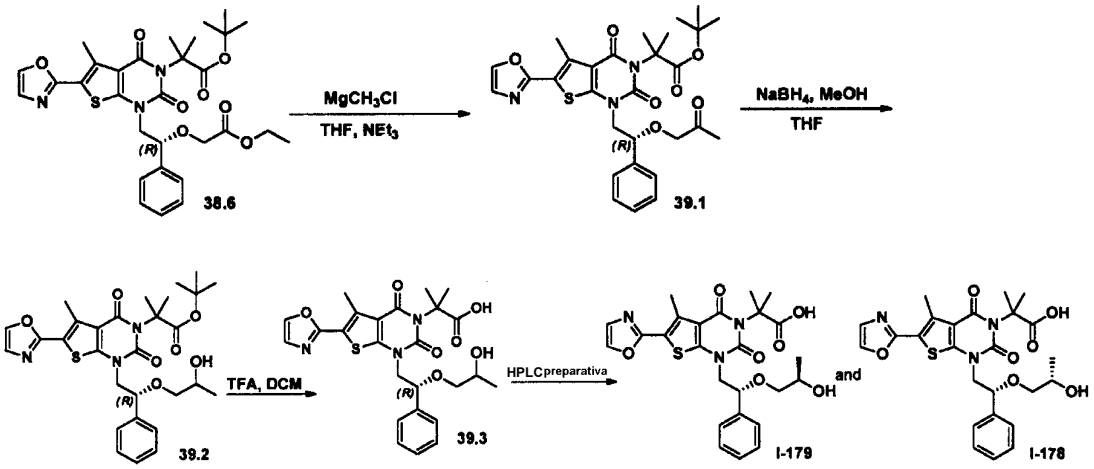


Síntesis del compuesto 38.4. El compuesto 38.4 se prepara a partir de 38.1 de una manera análoga a la síntesis del compuesto 14.4. Se aísla un sólido blanco con un rendimiento total 16% a partir de 1.7 (1.1% a partir de 38.1). El producto secundario 38.5 también se aísla.

Síntesis del compuesto 38.6. Los enantiómero de 38.4 (240 mg) se separan por *HPLC* preparativa quiral bajo las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): columna: Chiralpak IC(SFC), 2*25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos y etanol (que se mantiene en etanol 25.0% durante 25 min); detector: UV 220/254. Se obtienen 160 mg del un producto sólido blanco.

Ejemplo 39: Síntesis del ácido 2-[1-[(2R)-2-[(2R)-2-hidroxipropoxi]-2-feniletil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-179) y Ejemplo 40: ácido 2-[1-[(2R)-2-

[(2S)-2-hidroxipropoxi]-2-feniletil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-178).



Síntesis del compuesto 39.1. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml se coloca 38.6 (160 mg, 0.27 mmol, 1.00 equivalentes), 20 ml de tetrahidrofurano y Et_3N (54.1 mg, 0.54 mmol, 2.00 equivalentes). Esto es seguido por la adición de cloro(metil)magnesio (0.26 ml, 3M) en porciones. La solución resultante se agita durante 3 h a -50°C. La reacción después se suspende por la adición de 20 ml de NH_4Cl acuoso saturado. La solución resultante se extrae con 2 x 30 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:15). La purificación proporciona 40 mg (26%) de 39.1 como un sólido blanco.

Síntesis del compuesto 39.2. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se coloca 39.1 (40 mg, 0.07 mmol, 1.00 equivalentes),10 ml de metanol y $NaBH_4$ (2.6 mg, 0.07 mmol, 0.98 equivalentes). La solución resultante se agita durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción después se suspende por la adición de 10 ml de agua. La solución resultante se extrae con 2 x 15 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan y se secan en un horno bajo presión reducida. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). La purificación proporciona 30 mg (75%) de 39.2 como un sólido blanco.

Síntesis del compuesto 39.3. En un matraz de fondo de 25 ml se coloca 39.2 (30 mg, 0.05 mmol, 1.00 equivalentes), 5 ml de diclorometano y 1 ml de ácido trifluoroacético. La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se purifica por cromatografía en capa delgada revelado con diclorometano/metanol (20:1) apara proporcionar 20 mg (74%) de 39.3 como un sólido blanco.

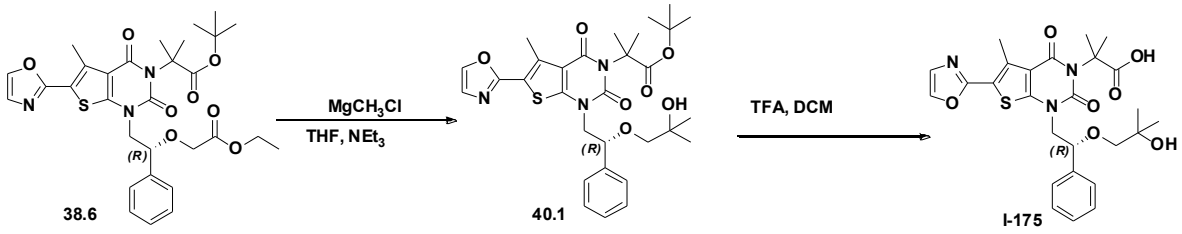
Resolución de compuestos I-179 y I-178. Los enantiómeros de 39.3 (20 mg) se purifican por *HPLC* preparativa bajo las siguientes condiciones (Waters): columna: XBridge Prep Fenil OBD 5 µm, 19*150 mm; fase móvil: agua ($NH_4HCO_3$50 mM) y CH_3CN (CH_3CN 5.0% hasta 95.0% en 10 min, se mantiene a

95.0% durante 2 min y después desciende a 5.0% en 2 min); detector: UV 254/220 nm. La purificación proporciona 6.7 mg (34%; tR = 8.55 min) del compuesto I-179 como un sólido blanco y 2.3 mg (12%, tR = 9.47 min) del compuesto I-178 como un sólido blanco.

Datos analíticos para el compuesto I-179: EM (ES): *m/z* 514 $(M+H)^+$. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 0.94 (d, *J* = 6.3Hz, 3H), 1.75 (s, 6H), 2.76 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 3.76 (m,1H), 3.92 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 7.22-7.46 (m, 6H), 7.92 (s, 1H).

Datos analíticos para el compuesto I-178: EM (ES): *m/z* 514 $(M+H)^+$. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 0.94 (d, *J* = 6.3Hz, 3H), 1.75 (s, 6H), 2.76 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 3.76 (m,1H), 3.94 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 7.22-7.48 (m, 6H), 7.93 (s, 1H).

Ejemplo 40: Síntesis del ácido 2-[1-[(2R)-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-2-feniletil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-175).



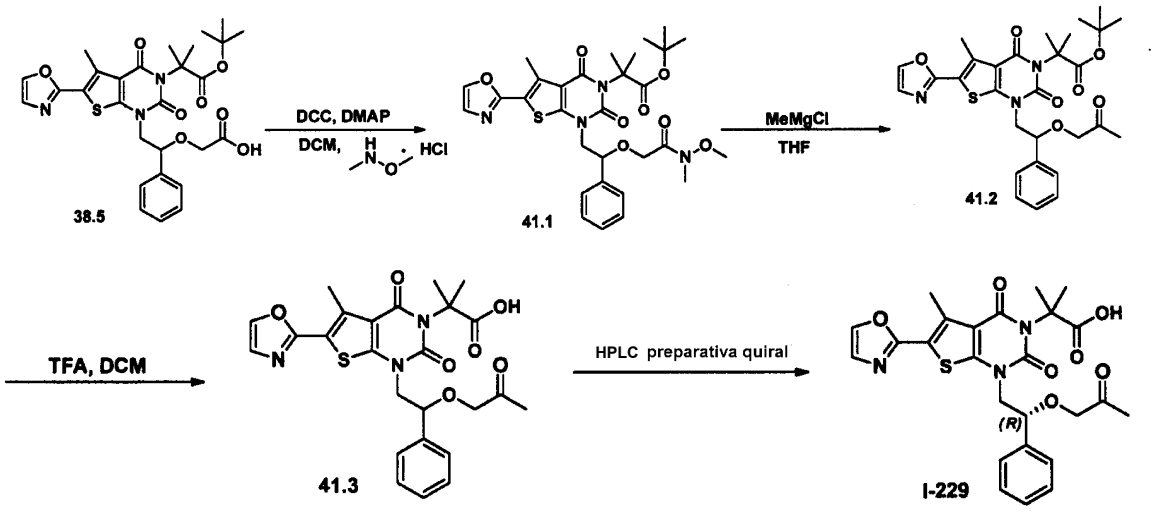
Síntesis del compuesto 40.1. En un matraz de fondo redondo de 25 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se coloca el intermediario 38.6 (160 mg, 0.27 mmol, 1.00 equivalentes), 10 ml de tetrahidrofurano, Et_3N

(54.1 mg, 0.54 mmol, 2.00 equivalentes). Esto es seguido por la adición a gotas de cloro(metil)magnesio (0.26 ml, 3 M) con agitación, a -78°C. La solución resultante se agita durante 3 h a -50°C. La reacción después se suspende por la adición de 10 ml de NH_4Cl acuoso saturado. La solución resultante se extrae con 3 x 15 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). La purificación proporciona 40 mg (26%) de 40.1 como un sólido blanco.

Síntesis del compuesto I-175. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se coloca el compuesto 40.1 (40 mg, 0.07 mmol, 1.00 equivalentes), 5 ml de diclorometano y 1 ml de ácido trifluoroacético. La solución resultante se agita durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (20:1). La purificación proporciona 23.4 mg (65%) del compuesto I-175 como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 528 $(M+H)^+$. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 0.97 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.77 (s, 6H), 2.76 (s, 6H), 3.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.13 (d, *J* = 9.0Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 14.4, 9.0 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 14.4, 3.9 Hz, 1H), 7.24-7.44 (m, 6H) , 7.92 (s, 1H).

Ejemplo 41: Síntesis del ácido 2-metil-2-[5-metil-6-

(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1-[(2R)-2-(2-oxopropoxi)-2-feniletil]-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]propanoico (I-229).



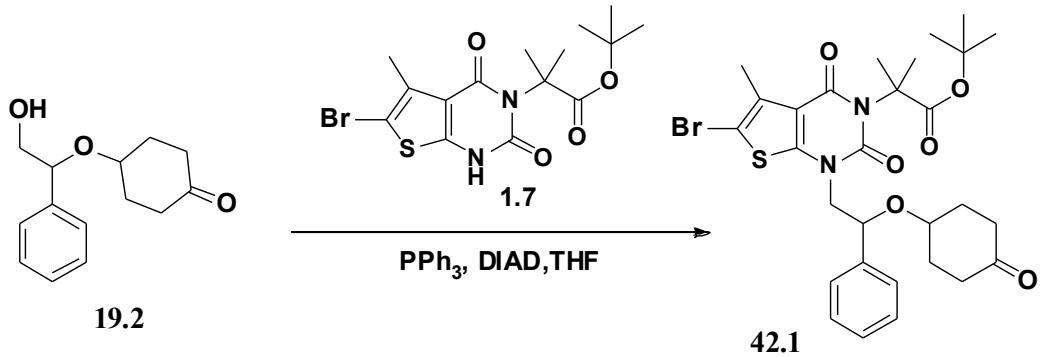
Síntesis del compuesto 41.1. El compuesto I-229 se prepara de una manera análoga al compuesto I-121 (ejemplo 4). Se aíslan 100 mg (46%) de 41.1 como un sólido blanco.

Síntesis del compuesto 41.2. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 50 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se coloca 41.1 (100 mg, 0.16 mmol, 1.00 equivalentes) y 10 ml de tetrahidrofurano. Esto es seguido por la adición de cloro(metil)magnesio (3 M) (0.05 ml, 2.00 equivalentes) a gotas con agitación a 50°C. La solución resultante se agita durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). La purificación proporciona 55 mg (59%) de 41.2 como un sólido blanco.

Síntesis del compuesto 41.3. En un matraz de fondo redondo de 10 ml se coloca 1 ml de ácido trifluoroacético, 41.2 (55 mg, 0.10 mmol, 1.00 equivalentes) y 5 ml de diclorometano. La solución se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (40:1). La purificación proporciona 10 mg (20%) de 41.3 como un sólido blanco.

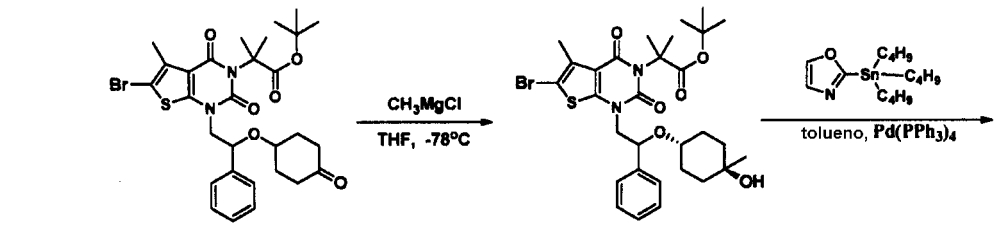
Síntesis del compuesto I-229. El producto crudo (1 g) se purifica por *HPLC* preparativa quiral bajo las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): columna: Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos (TFA 0.1%) y etanol (TFA 0.1%) (que se mantiene en etanol 15% (TFA 0.1%) en 30 min); detector: UV 220/254 nm. La purificación proporciona 3.0 mg (30%) del compuesto I-229 como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 512 $(M+H)^+$. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 1.82 (s, 6H), 1.98 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 3.88-4.07 (m, 3H), 4.26 (d, 1H), 4.94 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.38-7.49 (m, 5H), 7.98 (s, 1H).

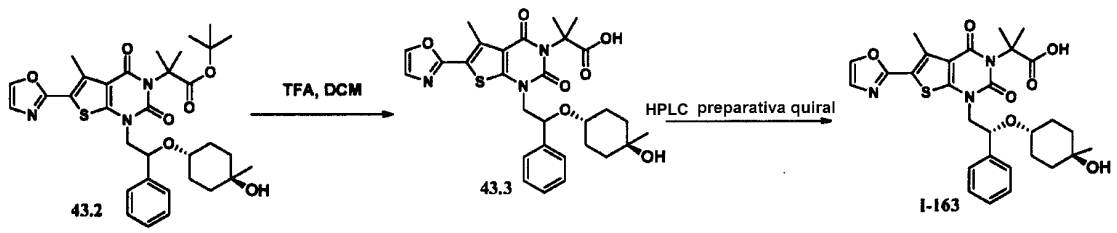
Ejemplo 42: Síntesis del intermediario 42.1.



Síntesis del intermediario 42.1. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 250 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se coloca 19.2 (1.6 g, 6.83 mmol, 1.84 equivalentes), 60 ml de tetrahidrofurano, DIAD (1.5 g, 7.42 mmol, 1.99 equivalentes), PPh_3 (1.9 g, 7.24 mmol, 1.95 equivalentes) y 1.7 (1.5 g, 3.72 mmol, 1.00 equivalentes). La solución resultante se agita durante 4 h a temperatura ambiente y después se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50). La purificación proporciona 1 g (43%) del intermediario 42.1 como un sólido blanco.

Ejemplo 43: Síntesis del ácido 2-(1-((R)-2-(((1r,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)oxi)-2-feniletil)-5-metil-6-(oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metilpropanoico (I-163).



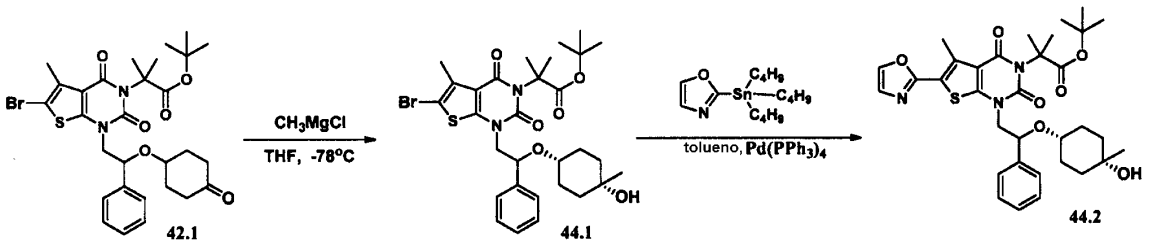


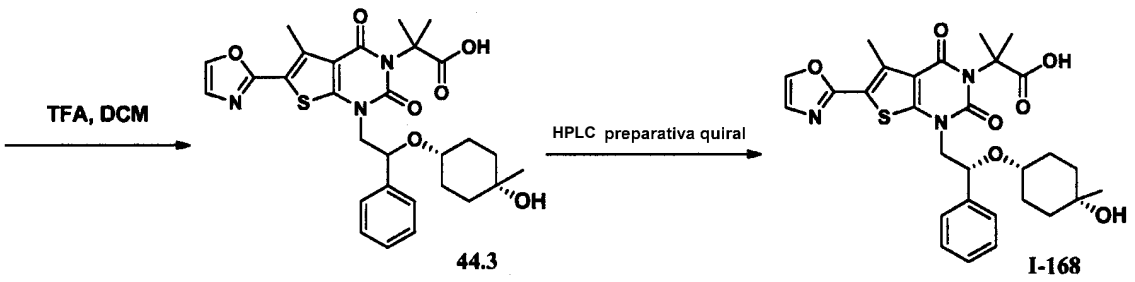
Síntesis del compuesto 43.1. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 50 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se coloca el intermediario 42.1 (500 mg, 0.81 mmol, 1.00 equivalentes) y 25 ml de tetrahidrofurano. Esto es seguido por la adición de cloro(metil)magnesio (0.52 ml, 3 M) a gotas, con agitación a -78°C. La solución resultante se agita durante 4 h a -50°C en un baño de nitrógeno líquido. La reacción después se suspende por la adición de 10 ml de NH_4Cl (acuoso saturado). La solución resultante se extrae con 2 x 30 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación proporciona 125 mg (24%) de 43.1 como un sólido blanco.

Síntesis del compuesto I-163. El compuesto I-163 se prepara a partir de 43.1 de una manera análoga al ejemplo 14. Condiciones de purificación: los enantiómeros de 43.3 (40 mg) se purifican por *HPLC* preparativa quiral bajo las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): columna: Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos y etanol (que mantiene etanol 20.0% durante 12 min); detector: UV 220/254 nm. Se obtienen 6.8 mg (sólido blanco) de producto con un rendimiento total de 0.13% a partir de 42.1. EM (ES): *m/z* 568 $(M+H)^+$, 590 $(M+Na)^+$. RMN ^1H

(300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.91 (s, 3H), 1.03 (m, 2H), 1.21-1.42 (m, 6H), 1.61 (s, 6H), 2.69 (s, 3H), 3.03 (m, 1H), 3.61-4.07 (m, 3H), 4.82 (m, 1H), 7.28-7.37 (m, 6H) , 8.17 (s, 1H).

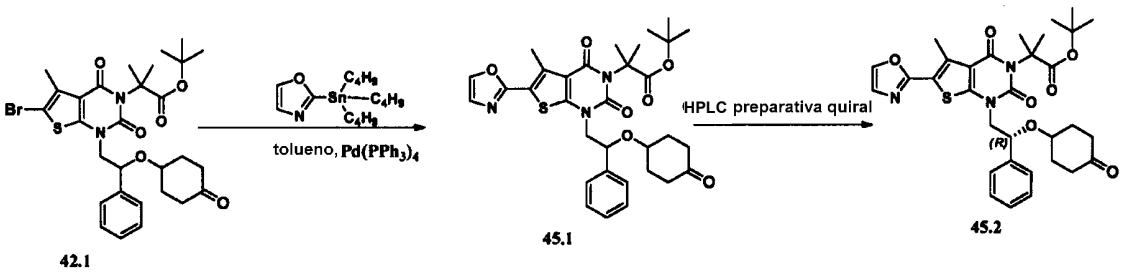
Ejemplo 44: Síntesis del ácido 2-(1-((R)-2-(((1s,4S)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)oxi)-2-feniletil)-5-metil-6-(oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metilpropanoico (I-168).





El compuesto I-168 se prepara de una manera análoga al ejemplo 43. Se aísla un sólido blanco con un rendimiento total de 5.1% a partir de 42.1. EM (ES): *m/z* 568 $(M+H)^+$, 590 $(M+Na)^+$. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 0.81 (s, 3H), 0.99 (m, 1H), 1.14 (m, 2H), 1.25-1.61 (m, 5H), 1.78 (m, 6H), 2.77 (s, 3H), 3.51 (m,1H), 3.71 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 7.25-7.47 (m, 6H) , 7.95(s, 1H).

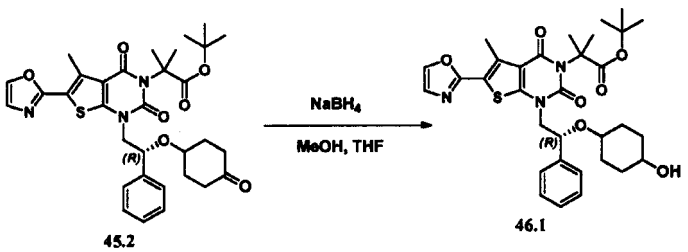
Ejemplo 45: Síntesis del intermediario 45.2.

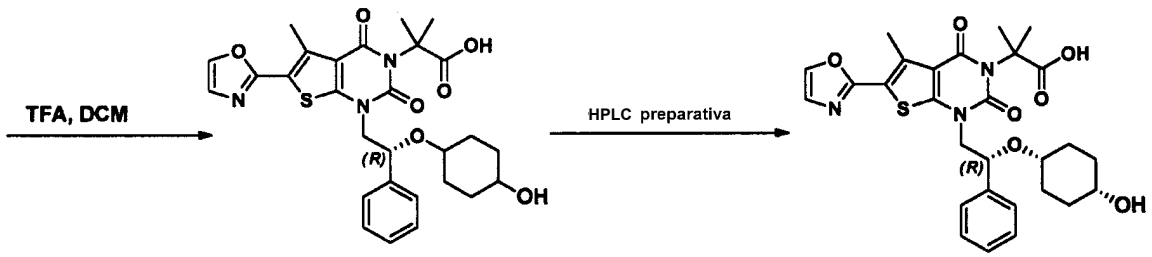


Síntesis del compuesto 45.1. El compuesto 45.1 se prepara a partir de 2-(tributilestanil)oxazol y 42.1 de una manera análoga a la síntesis de I-120 (ejemplo 2). Se aísla un sólido blanco con un rendimiento de 45%.

Síntesis del intermediario 45.2. Los enantiómeros de 45.1 racémico (220 mg) se separan por *HPLC* preparativa quiral bajo las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): columna: Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos (TEA 0.1%) e IPA (que se mantiene en IPA 25.0% durante 40 min); detector: UV 220/254 nm. Se obtienen 80 mg (sólido blanco) del producto.

Ejemplo 46: Síntesis del ácido 2-[1-[(2R)-2-[(4-hidroxiciclohexil)oxi]-2-feniletil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-164).





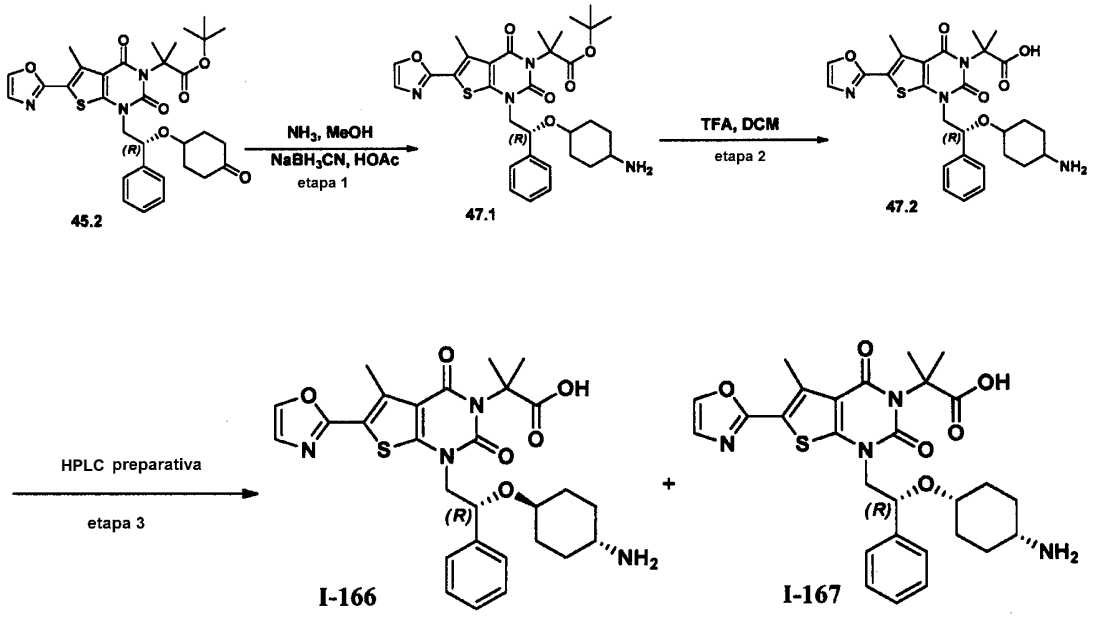
46.2 I-164

Síntesis of 46.1. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se coloca el intermediario 45.2 (40 mg, 0.07 mmol, 1.00 equivalentes), 10 ml de metanol y $NaBH_4$ (3.7 mg, 0.10 mmol, 1.53 equivalentes). La solución resultante se agita durante 3 h a temperatura ambiente, después de lo cual se concentra bajo vacío. El residuo se purifica por CCD preparativa con acetato de etilo/éter de petróleo(1:5) para proporcionar 35 mg (87%) de 46.1 como un sólido blanco.

Síntesis del compuesto I-164. El compuesto I-164 se prepara a partir de 46.1 de una manera análoga al compuesto 2.5. Se aísla un sólido blanco con un rendimiento de 28% a partir de 46.1. Condiciones de purificación: el producto crudo (30 mg) se purifica por *HPLC* preparativa bajo las siguientes condiciones (Waters): columna: XBridge Shield RP18 OBD columna, 5 µm, 19*150 mm; fase móvil: agua ($NH_4HCO_3$50 mM) y CH_3CN (CH_3CN 6.0% hasta 50.0% en 14 min); detector: UV 254/220 nm. La purificación proporciona 9 mg del compuesto I-164 (tR = 7.86 min) como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 554 $(M+H)^+$, 576 $(M+Na)^+$, 617 $(M+Na+CH_3CN)^+$.

Ejemplo 47: Síntesis del ácido 2-(1-((R)-2-

(((1r,4R)-4-aminociclohexil)oxi)-2-feniletil)-5-metil-6-(oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metilpropanoico (I-166) y Ejemplo 48: Síntesis del ácido 2-(1-((R)-2-(((1s,4S)-4-aminociclohexil)oxi)-2-feniletil)-5-metil-6-(oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metilpropanoico (I-167).



Síntesis del compuesto 47.1. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se coloca el intermediario 45.2 (40 mg, 0.07 mmol, 1.00 equivalentes), 10 ml de metanol/NH_3, ácido acético (4 mg, 0.07 mmol, 1.01 equivalentes) y $NaBH_3CN$ (8 mg, 0.13 mmol, 1.93 equivalentes). La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente, después de lo cual se concentra bajo vacío. El residuo se purifica por CCD

preparativa con DCM/metanol (1:20) para proporcionar 26 mg (65%) de 47.1 como un sólido blanco.

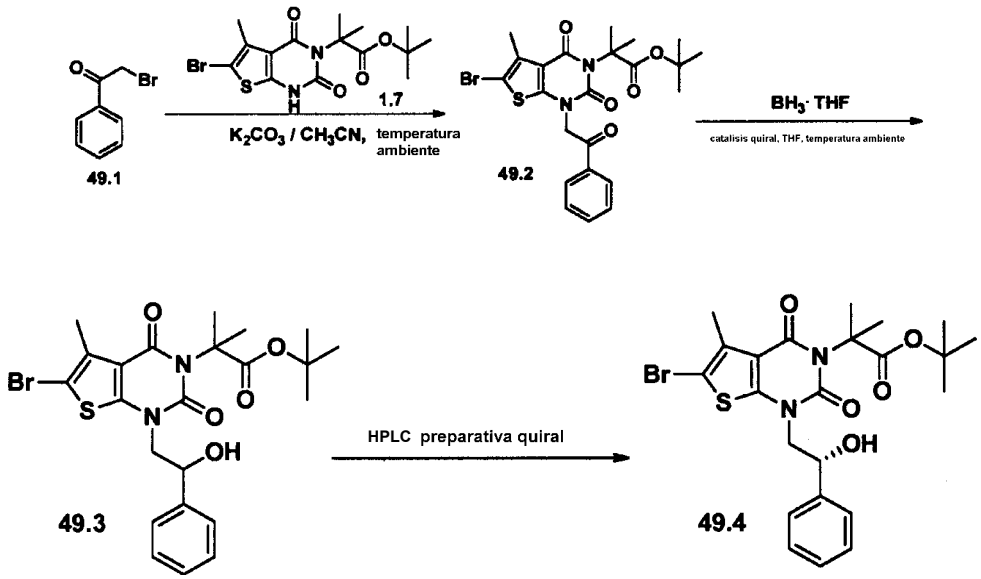
Síntesis del compuesto 47.2. Se prepara el compuesto 47.2 a partir de 47.1 de una manera análoga al compuesto 2.5. Se aísla un sólido blanco con un rendimiento de 64%.

Síntesis de los compuestos I-166 y I-167. Los enantiómeros de 47.2 (15 mg) se separaron por *HPLC* preparativa bajo las siguientes condiciones (Waters): columna: XBridge Shield RP18 OBD columna, 5 µm, 19*150 mm; fase móvil: agua (con NH_4HCO_3 50 mM) y CH_3CN (CH_3CN 20.0% hasta 80.0% en 25 min); detector: UV 254/220 nm. Se obtienen 0.6 mg del compuesto I-166 (tR = 18.73 min; sólido blanco, 5.1% de rendimiento a partir de 47.2) y 0.5 mg del compuesto I-167 (tR = 22.06 min; sólido blanco, rendimiento de 1.9% a partir de 47.2).

Datos analíticos para el compuesto I-166: EM (ES): *m/z* 553 $(M+H)^+$. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 0.82-0.86 (m, 2H), 1.09-1.26 (m, 12H), 1.76-1.95 (m, 10H), 2.77 (s, 3H), 3.41-3.70 (m, 2H), 4.96-5.01 (m, 2H), 7.23-7.47 (m, 6H), 7.93 (s, 1H).

Datos analíticos para el compuesto I-167: EM (ES): *m/z* 553 $(M+H)^+$. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 1.18 -1.78 (m, 14H), 1.90-1.95 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.86-2.91 (m, 1H), 3.45-3.51 (m, 1H), 3.92-3.96 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.85-5.04 (m, 1H), 7.25-7.57 (m, 6H), 7.95 (s, 1H).

Example 49: Síntesis del intermediario 49.4.



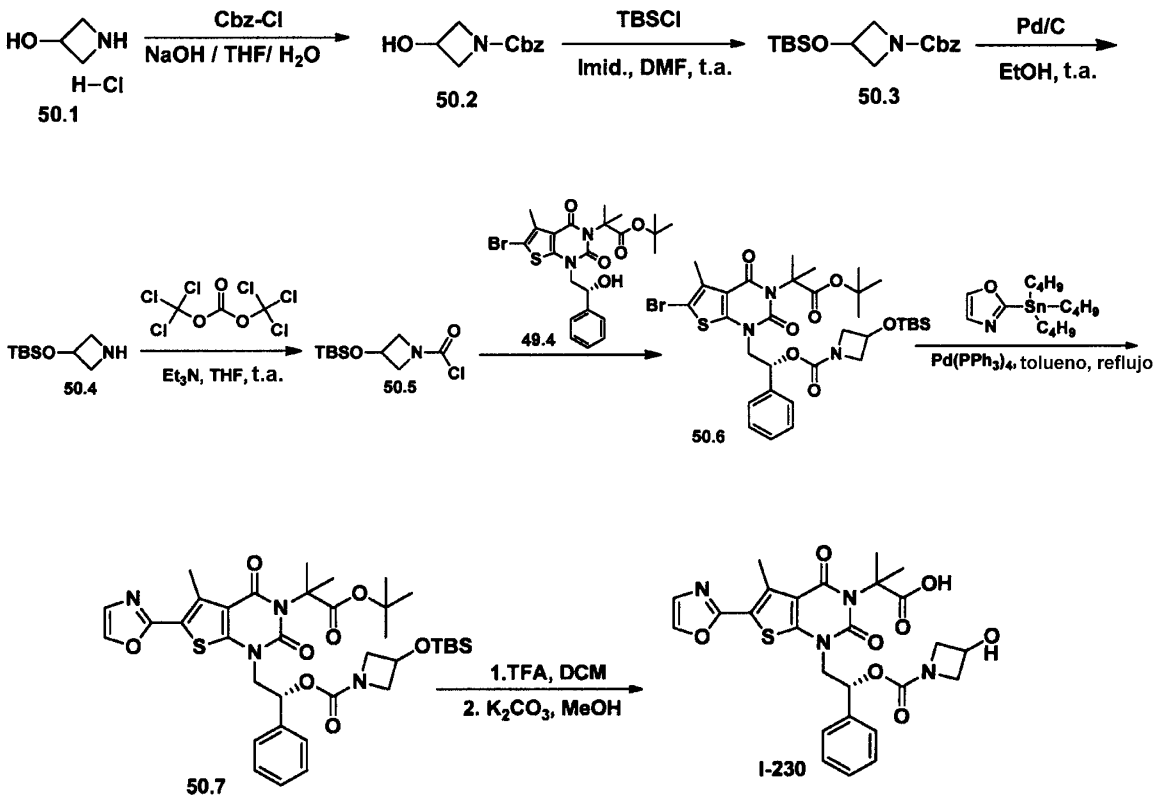
Síntesis del compuesto 49.2. A una solución de 1.7 (1.5 g, 3.72 mmol, 1.00 equivalentes) en 20 ml de CH_3CN se agrega carbonato de potasio (1.54 g, 11.14 mmol, 3.00 equivalentes) y 2-bromo-1-feniletan-1-ona (770 mg, 3.87 mmol, 1.05 equivalentes). La solución resultante se agita durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción después se suspende por la adición de 20 ml de agua. La mezcla se extrae con 3 x 30 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan, se lavan con 2 x 40 ml de cloruro de sodio saturado, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo(1:5). La purificación proporciona 1.8 g (93%) de 49.2 como un sólido blanco.

Síntesis del compuesto 49.3. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se coloca una solución de 49.2 (1.5 g, 2.88 mmol, 1.00 equivalentes) y (R)-CBS (239 mg, 0.86 mmol, 0.30 equivalentes) en 15 ml de tetrahidrofurano. Esto es seguido por la adición de una solución de BH_3-TF (4 ml, 1.50 equivalentes) en 5 ml de tetrahidrofurano a gotas, con agitación en h. La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La reacción después se suspende por la adición de 15 ml de NH_4Cl acuoso saturado. La mezcla se extrae con 3 x 20 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan y se lavan con 2 x 30 ml de cloruro de sodio saturado. El sólido se seca en un horno bajo presión reducida. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo(1:15). La purificación proporciona 1.4 g (93%) de 49.3 como un sólido blanco.

Síntesis del compuesto 49.4. Los enantiómeros de 49.3 (1.4 g, 2.67 mmol, 1.00 equivalentes) Se separan por SFC preparativa bajo las siguientes condiciones: columna: Phenomenex Lux 5u Cellulose-3, 5*25 cm, 5 µm; fase móvil: CO_2 (80%), metanol (20%); detector: UV 254 nm. La purificación proporciona 0.98 g de 49.4 como un sólido blanco así como 0.3 g de 2-[6-bromo-1-[(2S)-2-hidroxi-2-feniletil]-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoato de terbutilo, también como un sólido blanco.

Example 50: Síntesis del ácido 2-[1-[(2R)-2-[(3-

hidroxiazetidin-1-il)carboniloxi]-2-feniletil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-230).



Síntesis del compuesto 50.2. A una solución de clorhidrato de azetidin-3-ol (2 g, 18.26 mmol, 1.0 equivalentes) e hidróxido de sodio (1.53 g, 38.25 mmol, 2.10 equivalentes) en 10 ml de agua y 25 ml de tetrahidrofurano se agrega a gotas Cbz-Cl (3.27 g, 19.17 mmol, 1.05 equivalentes) con agitación a 0°C durante 30 min. La solución resultante se agita durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción después se suspende por la adición de 20

ml de agua. La mezcla se extrae con 3 x 30 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan. La mezcla resultante se lava con 2 x 40 ml de cloruro de sodio saturado. La mezcla se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). La purificación proporciona 2.0 g (53%) de 3-hidroxiazetidin-1-carboxilato de bencilo (50.2) como un líquido amarillo claro.

Síntesis del compuesto 50.3. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se coloca 3-hidroxiazetidin-1-carboxilato de bencilo (2.15 g, 10.38 mmol, 1.00 equivalentes), TBSCl (2.34 g, 15.60 mmol, 1.50 equivalentes), imidazol (1.27 g, 18.68 mmol, 1.80 equivalentes) y 15 ml de N,N-dimetilformamida. La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La reacción después se suspende por la adición de 30 ml de agua. La mezcla se extrae con 3 x 40 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan. La mezcla resultante se lava con 2 x 50 ml de cloruro de sodio saturado. La mezcla se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo(1:5). La purificación proporciona 3.0 g (90%) del 3-[(terbutildimetilsilil)oxi]azetidin-1-carboxilato de bencilo (50.3) como un líquido amarillo claro.

Síntesis del compuesto 50.4. En una solución de 3-

[(terbutildimetilsilil)oxi]azetidin-1-carboxilato de bencilo (4.2 g, 13.06 mmol, 1.00 equivalentes) en 15 ml de etanol se agrega carbono en paladio (1.3 g, 0.30 equivalentes) a 0°C en un baño de agua/hielo. La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se separan por filtración. La mezcla resultante se concentra bajo vacío para proporcionar 2.2 g (90%) de 3-[(terbutildimetilsilil)oxi]azetidina (50.4) como un líquido amarillo claro.

Síntesis del compuesto 50.5. A una solución de carbonato de ditriclorometilo (2.38 g, 8.02 mmol, 1.50 equivalentes) 20 ml de diclorometano se agrega una solución de 3-[(terbutildimetilsilil)oxi]azetidina (1 g, 5.34 mmol, 1.00 equivalentes) en 5 ml de diclorometano a gotas con agitación a 0°C durante 30 min. La agitación continúa durante 30 min, después de los cual se agrega a gotas una solución de trietilamina (810 mg, 8.00 mmol, 1.50 equivalentes) en 5 ml de diclorometano, con agitación a 0°C en 30 min. La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La reacción después se suspende por la adición de 20 ml de bicarbonato de sodio saturado. La solución resultante se extrae con 3 x 20 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan, se lavan con 2 x 40 ml de cloruro de sodio saturado, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna

de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo(1:15). La purificación proporciona 1.3 g (97%) de clorhidrato de 3-[(terbutildimetilsilil)oxi]azetidin-1-carbonilo como un líquido amarillo claro.

Síntesis del compuesto 50.6. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 50 ml se coloca una solución de 49.4 (200 mg, 0.38 mmol, 1.00 equivalentes) en 10 ml de tetrahidrofurano. Esto es seguido por la adición de hidruro de sodio (46 mg, 1.15 mmol, 3.00 equivalentes, 60%) a 0°C. La solución resultante se agita durante 0.5 h a 0°C. A esto se agrega una solución de cloruro de 3-[(terbutildimetilsilil)oxi]azetidin-1-carbonilo (142 mg, 0.57 mmol, 1.50 equivalentes) e 3 ml de tetrahidrofurano a gotas, con agitación, a 0°C. Se permite que la solución resultante reaccione, con agitación, durante la noche a temperatura ambiente. La reacción después se suspende por la adición de 10 ml de agua. La solución resultante se extrae con 3 x 20 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan. La mezcla resultante se lava con 2 x 20 ml de salmuera. La mezcla se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con PE/EA (6/1). La purificación proporciona 220 mg (78%) de 50.6 como un sólido blanco.

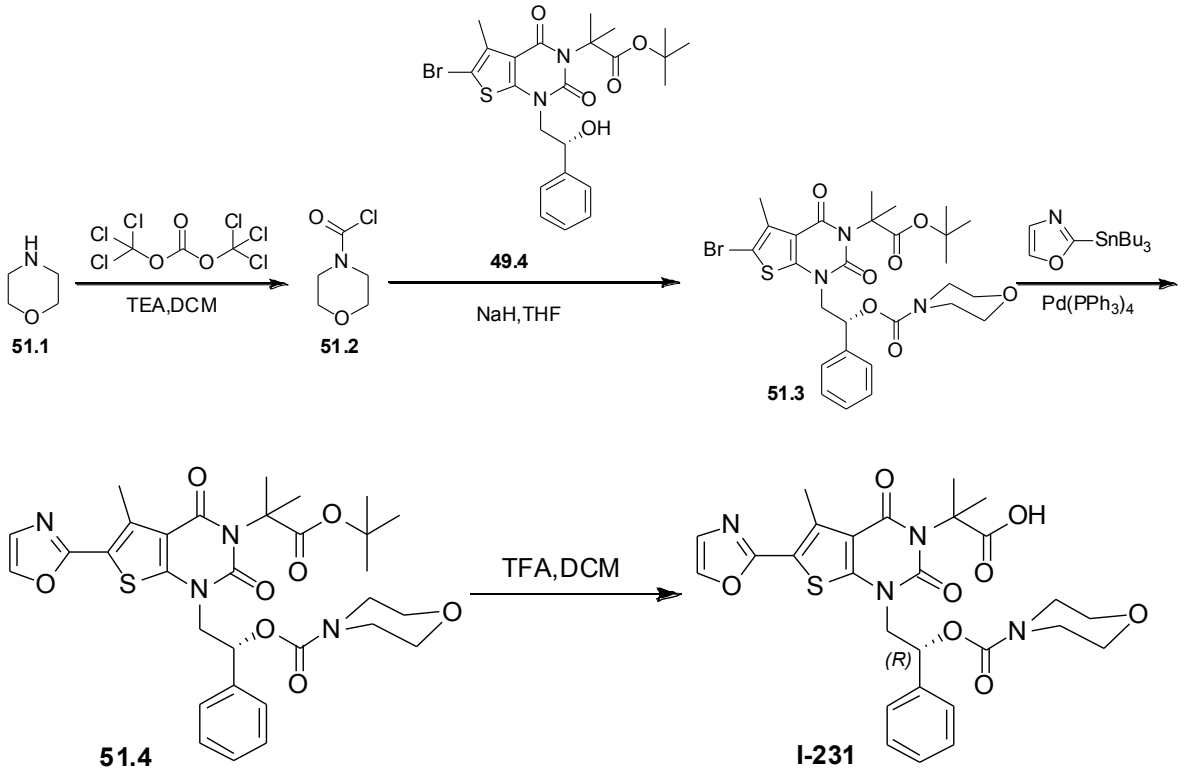
Síntesis del compuesto 50.7. En un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado con nitrógeno se colocan 10 ml de

tolueno, 50.6 (310 mg, 0.42 mmol, 1.00 equivalentes), $Pd(PPh_3)_4$ (97 mg, 0.08 mmol, 0.20 equivalentes) y 2-(tributilestanil)-1,3-oxazol (181 mg, 0.51 mmol, 1.20 equivalentes). La solución resultante se calienta a reflujo durante la noche en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo(1:10). La purificación proporciona 0.190 g (62%) de 50.7 como un sólido blanco.

Síntesis of Compound I-230. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocan 20 ml de diclorometano, 50.7 (190 mg, 0.26 mmol, 1.00 equivalentes) y 4 ml de ácido trifluoroacético. La solución resultante se agita durante 4 h a temperatura ambiente, después de lo cual se concentra bajo vacío. El residuo se disuelve en 5 ml de metanol. El valor de pH de la solución se ajusta a 10 con carbonato de potasio. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. Se purifican 150 mg del producto crudo por *HPLC* preparativa bajo las siguientes condiciones (Waters): columna: XBridge Prep C18 OBD, 5 µm, 19*150 mm; fase móvil: agua ($NH4HCO_3$ 50 mM) y CH_3CN (CH_3CN 5% hasta 23% en 3 min, se mantiene en 23% durante 11.5 min, después aumenta hasta 95% en 2 min, después disminuye a 5% en 2 min); detector: UV 254/220 nm. Se obtienen 56.5 mg (39.5%) de I-230 como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 555 $(M+H)^+$. RMN ^1H (300MHz, CD_3OD): δ 1.72-1.75 (d, 6H), 2.79 (s, 3H), 3.37-3.80

(m, 2H), 3.97-4.41 (m, 4H), 6.05-6.09 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.29-7.46 (m, 5H), 7.95 (s, 1H).

Ejemplo 51: Síntesis del ácido 2-metil-2-[5-metil-1-[(2R)-2-[(morfolin-4-il)carboniloxi]-2-feniletil]-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]propanoico (I-231).

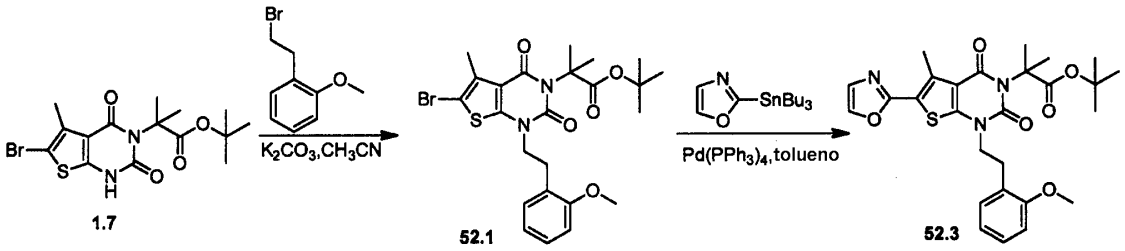


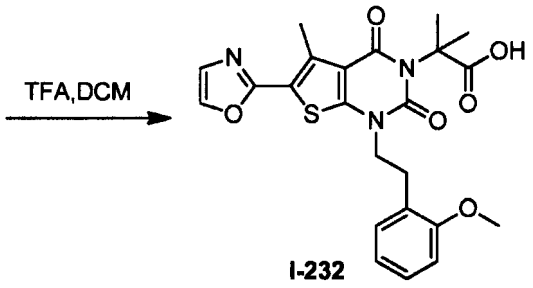
Síntesis del compuesto 51.2. En un matraz de fondo redondo de 500 ml se coloca carbonato de ditriclorometilo (10.2 g, 34.37 mmol, 1.50 equivalentes) y 100 ml de diclorometano (100 ml). Esto es seguido por la adición de morfolina (2 g, 22.96 mmol, 1.00 equivalentes) a gotas con agitación a 0°C en 2 min. A esto se agrega TEA (4.2 g, 41.51 mmol, 1.81 equivalentes) a gotas con agitación a 0°C en

3 min. La solución resultante se agita durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción después se lava por adición de 100 ml de agua. La mezcla se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se separan por filtración. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo(1:10). La purificación proporciona 2.238 g (65%) de cloruro de morfolin-4-carbonilo como un aceite amarillo claro.

Síntesis del compuesto I-231. El compuesto I-231 se prepara a partir de 51.3 y 2-(tributilestanil)-1,3-oxazol de una manera análoga a I-333 (ejemplo 9). Se aísla un sólido blanco con un rendimiento total de 9%. EM (ES): *m/z* 569 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz , CD_3OD): δ 1.84 (d, *J* = 6 Hz), 2.87 (s, 3H), 3.15-3.64 (m, 8H), 4.11-4.17 (m, 1H), 4.41-4.45 (m, 1H), 6.27-6.30 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.38-7.52 (m, 5H), 8.03 (s, 1H).

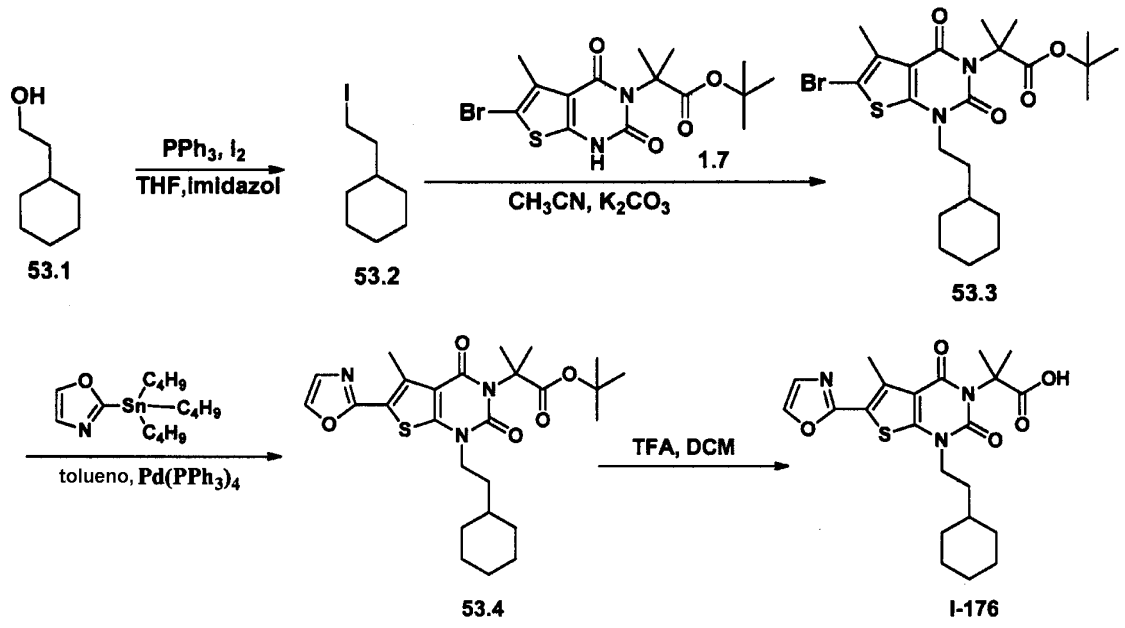
Ejemplo 52: Síntesis del ácido 2-[1-[2-(2-metoxifenil)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-232).





Se prepara el compuesto I-232 de una manera análoga a I-133 (ejemplo 9). Se aísla un sólido blanco con un rendimiento total de 33% a partir de 1.7. EM (ES): *m/z* 470 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1.79 (s, 6H), 2.78(s, 3H), 3.11-3.16 (t, 2H), 3.84 (s, 1H), 4.16-4.19 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.83-6.89 (m, 2H), 6.71-6.27 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.97 (s, 1H).

Ejemplo 53: Síntesis del ácido 2-[1-(2-ciclohexiletil)-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoio (I-176).

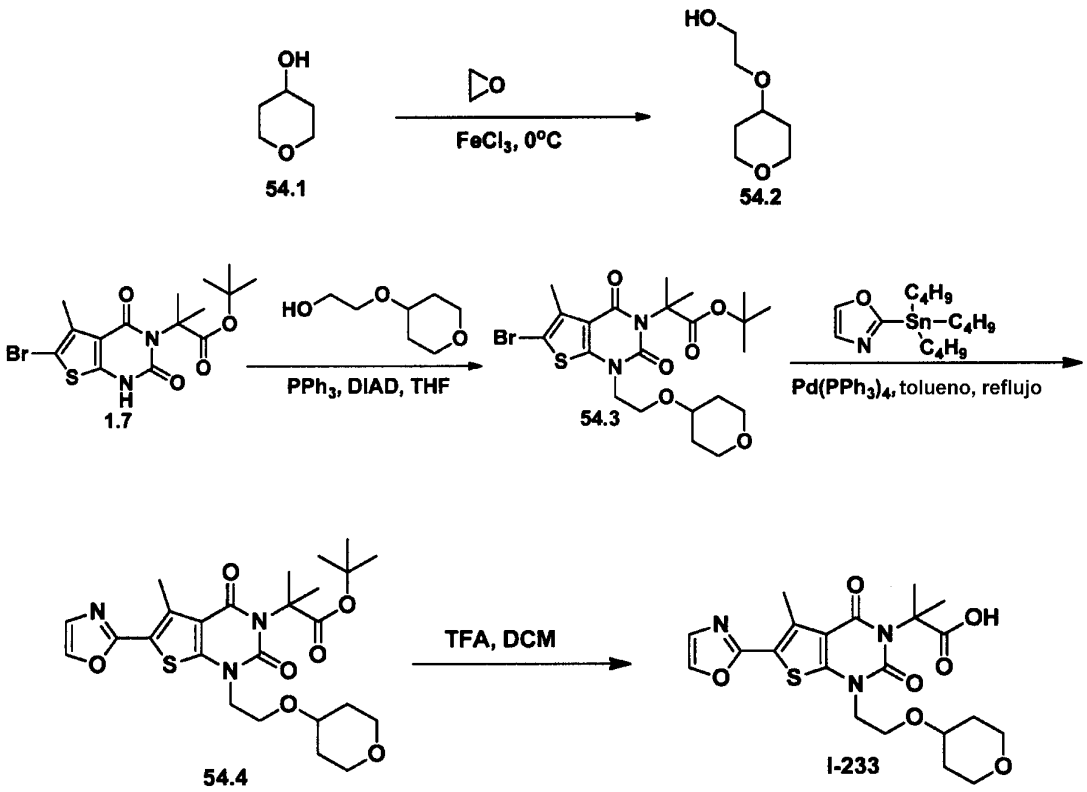


Síntesis del compuesto 53.2. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 250 ml se coloca 2-ciclohexiletan-1-ol (3 g, 23.40 mmol, 1.00 equivalentes), imidazol (2 g, 29.41 mmol, 1.26 equivalentes), PPh_3 (8 g, 30.50 mmol, 1.30 equivalentes), 60 ml de tetrahidrofurano e I_2 (7.7 g, 30.31 mmol, 1.30 equivalentes). La solución resultante se agita durante 4 h a temperatura ambiente. La reacción después se suspende por la adición de 100 ml de bicarbonato de sodio saturado. La solución resultante se extrae con 2 x 100 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan y se concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con éter de petróleo. La purificación proporciona 4.4 g (79%) de (2-yodoetil)ciclohexano como un aceite incoloro.

Síntesis del compuesto I-176. El compuesto I-176 se sintetiza de una manera análoga a I-133, ejemplo 9. Se aísla un sólido blanco con un rendimiento total de 34% a partir de 1.7. EM (ES): *m/z* 446 $(M+H)^+$. RMN ^1H (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 0.94 (m, 2H), 1.27 (m, 5H), 1.63 (m, 12H), 2.73 (s, 3H), 3.85 (t, 2H), 7.36 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 12.34 (s amplio, 1H).

Ejemplo 54: Síntesis del ácido 2-metil-2-[5-metil-1-[2-(oxan-4-iloxi)etil]-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-

1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]propanoico (I-233).

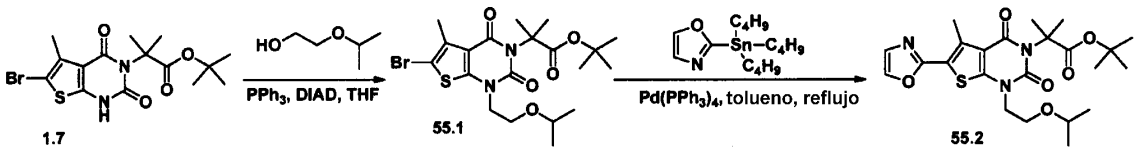


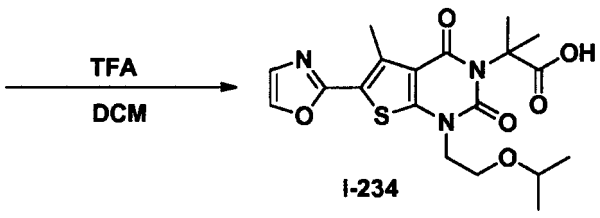
Síntesis del compuesto 54.2. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 50 ml se coloca $FeCl_3$ (800 mg, 4.94 mmol, 0.10 equivalentes). Esto es seguido por la adición de oxan-4-ol (5 g, 48.96 mmol, 1.00 equivalentes) a 0°C. A Esto se agrega a gotas 20 ml de oxirano con agitación a 0°C. La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La reacción después se suspende por la adición de 10 ml de agua. La solución resultante se extrae con 2 x 50 ml de acetato de etilo y las capa orgánicas se combinan. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:30-1:1). La purificación proporciona

2.25 g (crudo) de 2-(oxan-4-iloxi)etan-1-ol (54.2) como un aceite incoloro.

Síntesis del compuesto I-233. El compuesto I-233 se prepara de una manera análoga al compuesto 14.5. Se aísla un sólido blanco con un rendimiento total de 11% a partir de 1.7. Purificación: cromatografía en capa delgada revelada con diclorometano/metanol (30:1:0.15). EM (ES): *m/z* 464 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 7.99 (1H, s), 7.29 (1H, s), 4.17-4.15 (2H, t, *J* = 4.4 Hz), 3.87-3.85 (2H, t, *J* = 4.4 Hz), 3.79-3.75 (2H, m), 3.61-3.58 (1H, m), 3.50-3.33 (2H, m), 2.82 (3H, s), 1.81 (8H, s), 1.53-1.31 (2H, m).

Ejemplo 55: Síntesis del ácido 2-metil-2-[5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1-[2-(propan-2-iloxi)etil]-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]propanoico (I-234).

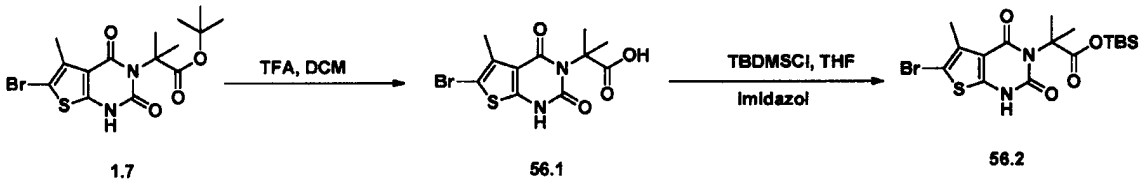




El compuesto I-234 se prepara a partir de 1.7 y 2-(propan-2-iloxi)etan-1-ol de una manera análoga al compuesto 14.5. Se aísla un sólido blanco con un rendimiento total de

12% a partir de 1.7. Purificación: CCD preparativa con diclorometano/metanol (40:1). EM (ES): *m/z* 423 $(M+H)^+$. RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.09-1.11 (d, 6H), 1.87 (s, 6H), 2.84 (s, 3H), 3.57-3.63 (m, 1H), 3.72-3.76 (t, 2H), 4.03-4.10 (t, 2H), 7.26(s, 1H), 7.68 (s, 1H).

Ejemplo 56: Síntesis del intermediario 56.2.



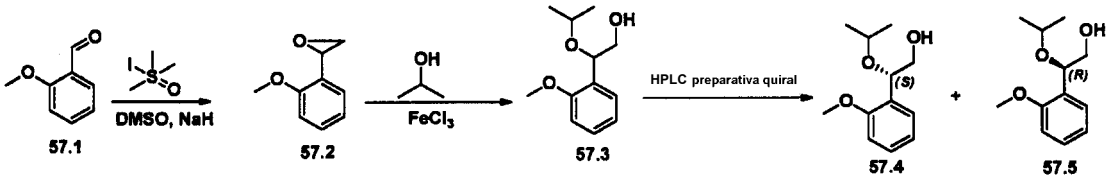
1.7 56.1 56.2

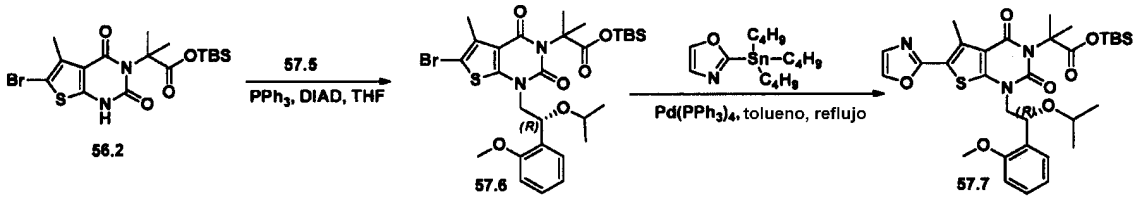
Síntesis del compuesto 56.1. En un matraz de fondo redondo de 250 ml se coloca 1.7 (4 g, 9.92 mmol, 1.00 equivalentes), 100 ml de diclorometano y 20 ml de ácido trifluoroacético. La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentra bajo vacío. La purificación proporciona 3.3 g (crudo) de 56.1 como un sólido blanco.

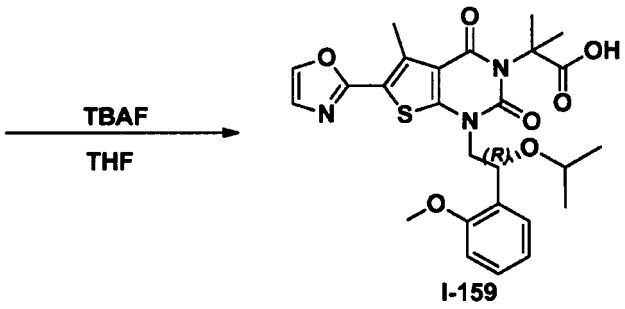
Síntesis del intermediario 56.2. En un matraz de fondo redondo de 250 ml se coloca 56.1 (3.3 g, 9.51 mmol, 1.00 equivalentes), 60 ml de tetrahidrofurano, imidazol (775 mg, 10.37 mmol, 1.2 equivalentes) y TBDMSCl (1.7 g, 11.26 mmol, 1.18 equivalentes). La solución resultante se agita durante 3 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separan por filtración. El filtrado se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice y se eluye con PE/EA

(10/1) para proporcionar 3.9 g (89%) de 56.2 como un sólido blanco.

Ejemplo 57: Síntesis del ácido 2-[1-[(2R)-2-(2-metoxifenil)-2-(propan-2-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-159).







Síntesis del compuesto 57.2. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 1000 ml se colocan 400 ml de DMSO e hidruro de sodio (7 g, 175.00 mmol, 1.19 equivalentes, 60%). Esto es seguido por la adición de yoduro de S,S-dimetilmetansulfinilo (38 g, 172.67 mmol, 1.18 equivalentes).

La mezcla se agita durante 1 h a 40°C. A esto se agrega una solución de 2-metoxibenzaldehído (20 g, 146.90 mmol, 1.00 equivalentes) en 100 ml de DMSO a gotas con agitación a 15°C. La solución resultante se agita durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción después se suspende por la adición de 400 ml de NH_4Cl acuoso. La solución resultante se extrae con 1000 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan. La mezcla resultante se lava con 1000 ml de H_2O. La mezcla se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo vacío. La purificación proporciona 14 g (63%) de 2-(2-metoxifenil)oxirano como un aceite amarillo.

Síntesis del compuesto 57.3. Se prepara 57.3 utilizando el mismo método que para la preparación de 54.2. Se aísla un sólido blanco con un rendimiento de 33%.

Síntesis del compuesto 57.5. Los enantiómeros de 57.3 (8.5 g) se separan por *HPLC* preparativa quiral bajo las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): columna: Venusil Chiral OD-H, 21.1*25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos y etanol grado *HPLC* (que se mantiene en etanol 5% durante 12 min); detector: UV 220/254 nm. Se obtienen 3.3 g de 57.5 (tR = 8 min).

Síntesis del compuesto 57.6. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 500 ml se coloca 56.2 (3 g, 6.50 mmol, 1.00 equivalentes), 57.5 (2.73 g, 12.98 mmol, 2.00 equivalentes), 150 ml de tetrahidrofurano y DIAD (1.97 g, 9.74

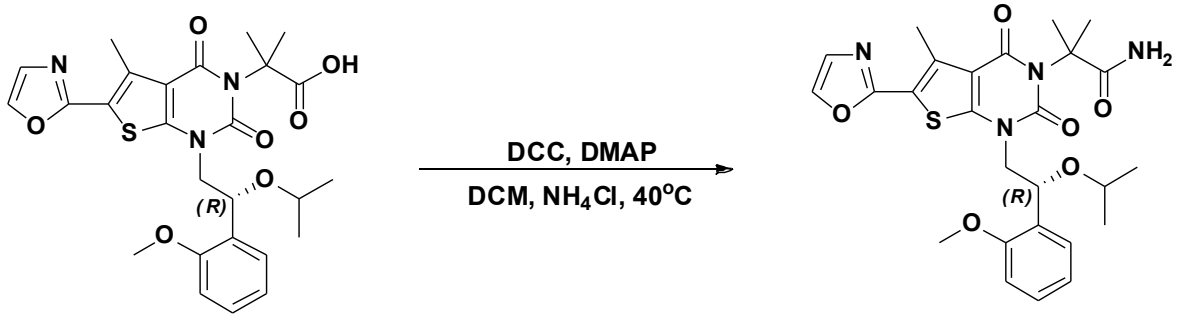
mmol, 1.50 equivalentes). Esto es seguido por la adición de una solución de PPh_3 (2.55 g, 9.72 mmol, 1.50 equivalentes) en 50 ml de tetrahidrofurano a gotas con agitación a 0°C. La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente y después se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo(1:50). La purificación proporciona 4.2 g (crudo) de 57.6 como un sólido amarillo.

Síntesis del compuesto 57.7. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 500 ml, purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno se coloca 57.6 (4.2 g, 6.42 mmol, 1.00 equivalentes), 100 ml de tolueno, 2-(tributilestanil)-1,3-oxazol (3.44 g, 9.61 mmol, 1.50 equivalentes) y $Pd(PPh_3)_4$ (740 mg, 0.64 mmol, 0.10 equivalentes). La solución resultante se agita durante la noche a 110°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo(1:25). La purificación proporciona 1.15 g (impuro) de 57.7 como un sólido amarillo.

Síntesis del compuesto I-159. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se coloca 57.7 (1.15 g, 1.79 mmol, 1.00 equivalentes), 20 ml de tetrahidrofurano y $TBAF{\cdot}3H_2O$ (306 mg, 0.97 mmol, 0.54 equivalentes). La solución resultante se agita durante 15 min a temperatura ambiente y después se

concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). La purificación proporciona 583 mg (62%) del compuesto I-159 como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 528 $(M+H)^+$, 550 $(M+Na)^+$, 591 $(M+Na+CH_3CN)^+$. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 0.98 (d, 3H), 1.01 (d, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 3.47 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.04 (m, 2H) , 4.84 (m, 1H), 6.95-7.93 (m, 6H).

Ejemplo 58: Síntesis de 2-[1-[(2R)-2-(2-metoxifenil)-2-(propan-2-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanamida (I-174).

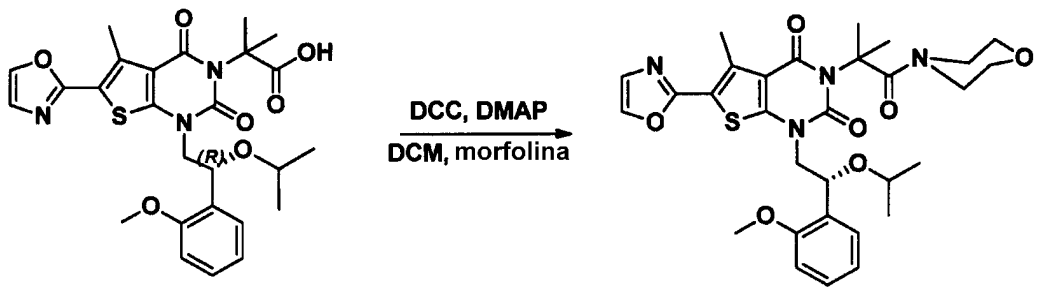


I-158 **I-174**

El compuesto I-174 se prepara a partir del compuesto I-158 utilizando el método del ejemplo 4. Purificación: cromatografía en capa delgada revelada con diclorometano/metanol (20:1). Se aísla un sólido blanco con un rendimiento de 52%. EM (ES): *m/z* 527 $(M+H)^+$, 549 $(M+Na)^+$. RMN ^1H (300 MH_Z, CD_3OD): δ 1.07 (m, 6H), 1.76-1.77 (d, 6H), 2.75

(s, 3H), 3.41-3.51 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.97-4.12 (m, 2H), 5.28-5.33 (m, 1H) , 6.85-6.88 (d, 1H), 6.94-6.99 (t, 1H), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.47-7.50 (d, 1H), 7.93 (s, 1H).

Ejemplo 59: Síntesis de 1-[(2R)-2-(2-metoxifenil)-2-(propan-2-iloxi)etil]-5-metil-3-[2-metil-1-(morfolin-4-il)-1-oxopropan-2-il]-6-(1,3-oxazol-2-il)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (I-235).



I-158 I-235

El compuesto I-235 se prepara a partir del compuesto I-158 y morfolina utilizando el método del ejemplo 4. Purificación: *HPLC* preparativa (Waters) bajo las siguientes condiciones: columna: XBridge Prep Fenil OBD, 5 µm, 19*150 mm; fase móvil, agua (NH_4HCO_3 50 mM) y CH_3CN (CH_3CN 5.0% hasta 95.0% en 10 min, se mantiene en 95.0% en 2 min, disminuye a 5.0% en 2 min); detector: UV 254, 220 nm. Se obtienen 34.2 mg (60%) del compuesto I-235. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1.03-1.08 (m, 6H), 1.77 (s, 6H), 2.82 (s, 3H), 3.44-3.66 (m, 9H), 3.85 (s, 3H), 4.08-4.24 (m, 2H), 5.38 (m, 1H), 6.89-7.03 (m, 2H) , 7.29 (m, 2H), 7.51 (m,1H), 7.99 (s, 1H). EM (ES): *m/z* 619 $(M+Na)^+$.

Ejemplo 60: Síntesis de N-etil-2-[1-[(2R)-2-(2-metoxifenil)-2-(propan-2-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanamida (I-236).

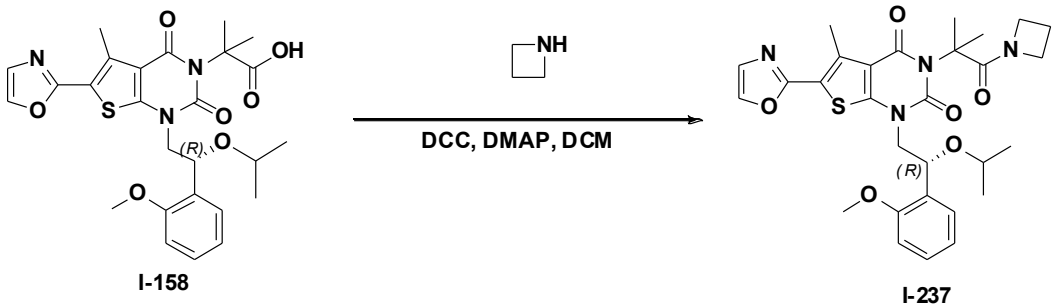


I-158 I-236

Se prepara el compuesto I-236 a partir del compuesto I-158 y clorhidrato de etilamina utilizando el método del ejemplo 4. Purificación: *HPLC* preparativa (Waters) bajo las siguientes condiciones: columna: XBridge Prep Fenil OBD, 5 µm, 19*150 mm; fase móvil, agua ($NH_4HCO_3$50 mM) y CH_3CN (CH_3CN 5.0% hasta 95.0% en 10 min, se mantiene 95.0% en 2 min, disminuye a 5.0% en 2 min); detector: UV 254, 220 nm. EM (ES): *m/z* 577 $(M+Na)^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1.13-1.15 (m, 9H), 1.77 (d, 6H), 2.79 (s, 3H), 3.26 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.10 (m, 2H), 5.34 (m, 1H), 6.89-7.01 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.97 (s, 1H).

Ejemplo 61: Síntesis de 3-[1-(azetidin-1-il)-2-metil-1-oxopropan-2-il]-1-[(2R)-2-(2-metoxifenil)-2-(propan-2-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-

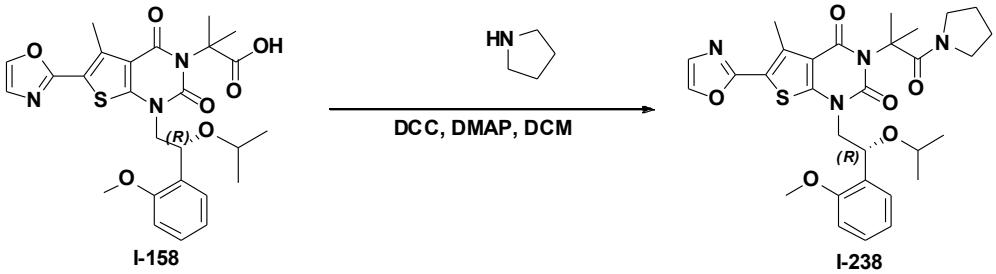
d]pirimidin-2,4-diona (I-237).



I-158 I-237

El compuesto I-237 se prepara a partir del compuesto I-158 y azetidina utilizando el método del ejemplo 4. Purificación: la mezcla de reacción se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (40:1). La purificación proporciona 38.3 mg (48%) del compuesto I-237 como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 568 $(M+H)^+$, 589 $(M+Na)^+$. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 1.05 (t, 6H), 1.76 (s, 6H), 2.19-2.27 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 3.41-3.55 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.06-4.17 (m, 6H), 5.35-5.39 (t, 1H), 6.94-7.04 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.50-7.51 (d, 1H), 7.99 (s, 1H).

Ejemplo 62: Síntesis de 1-[(2R)-2-(2-metoxifenil)-2-(propan-2-iloxi)etil]-5-metil-3-[2-metil-1-oxo-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il]-6-(1,3-oxazol-2-il)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (I-238).

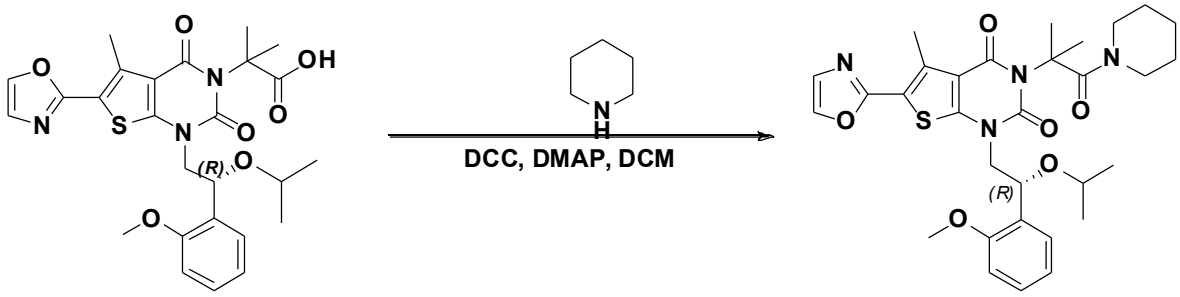


I-158 I-238

El compuesto I-238 se prepara a partir del compuesto

I-158 y pirrolidina utilizando el método del ejemplo 4. Purificación: la mezcla de reacción se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (40:1). La purificación proporciona 41.6 mg (50%) del compuesto I-238 como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 603 $(M+Na)^+$. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 1.03-1.07 (m, 6H), 1.77-1.82 (m, 10H), 2.80 (s, 3H), 3.09-3.15 (m, 2H), 3.46-3.56 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.15 (s amplio, 2H), 5.35-5.39 (t, 1H), 6.95-7.04 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.50-7.52 (d, 1H), 7.99 (s, 1H).

Ejemplo 63: Síntesis de 1-[(2R)-2-(2-metoxifenil)-2-(propan-2-iloxi)etil]-5-metil-3-[2-metil-1-oxo-1-(piperidin-1-il)propan-2-il]-6-(1,3-oxazol-2-il)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (I-239).



I-158 I-239

El compuesto I-239 se prepara a partir del compuesto I-158 y piperidina utilizando el método del ejemplo 4. Purificación: La mezcla de reacción se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (40:1). La purificación proporciona 41.6

mg (49%) del compuesto I-239 como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 617 $(M+Na)^+$. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 1.02 (m, 6H), 1.29-1.41 (m, 2H), 1.41-1.95 (m, 10H), 2.81 (s, 3H), 3.45-3.61 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.10-4.24 (m, 1H), 5.38-5.39 (m, 1H) , 6.95-7.04 (m, 2H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.43-7.65 (m, 1H), 8.03 (s, 1H).

Ejemplo 64: Síntesis de N-metansulfonil-2-[1-[(2R)-2-(2-metoxifenil)-2-(propan-2-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanamida (I-240).

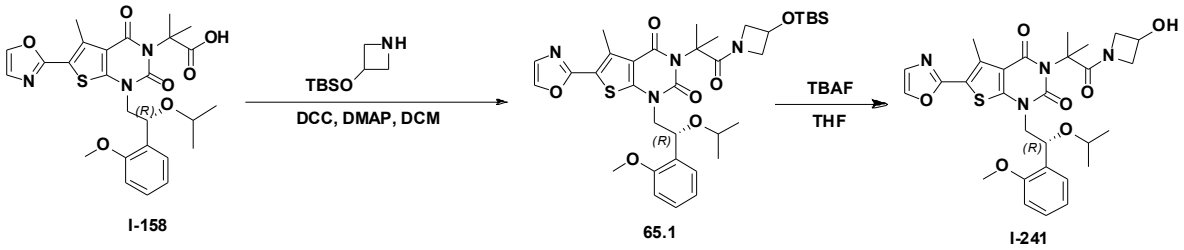


I-158 I-240

El compuesto I-240 se prepara a partir del compuesto I-158 y metansulfonamida utilizando el método del ejemplo 4. Purificación: La mezcla de reacción se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (40:1). La purificación proporciona 13.6 mg (16%) del compuesto I-240 como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 605 $(M+H)^+$, 627 $(M+Na)^+$. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 0.80-0.94 (m, 6H), 1.67-1.68 (d, 6H), 2.75 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.35-3.43 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.97-3.99 (m, 1H), 5.20-5.26

(m, 1H), 6.79-6.82 (d, 1H), 6.88-6.93 (t, 1H), 7.13-7.17 (m, 2H), 7.41-7.43 (d, 2H), 7.87(s, 1H).

Ejemplo 65: 3-[1-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-metil-1-oxopropan-2-il]-1-[(2R)-2-(2-metoxifenil)-2-(propan-2-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (I-241).

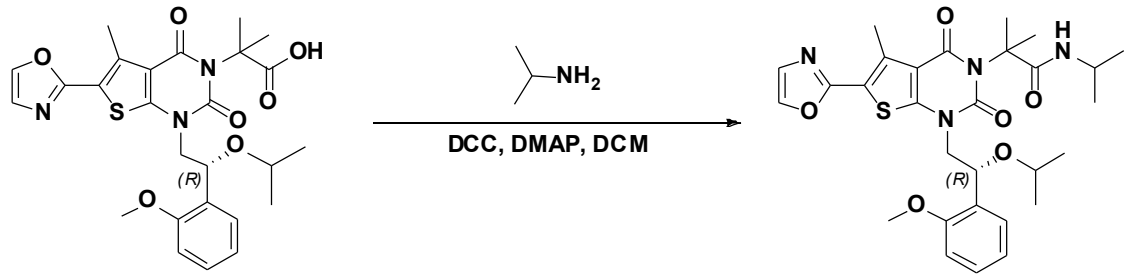


Síntesis del compuesto 65.1. El compuesto 65.1 se prepara a partir del compuesto I-158 y 3-[(terbutildimetilsilil)oxi]azetidina utilizando el método del ejemplo 4, excepto que la fuente de calor es irradiación por microondas a 50°C. Purificación: la mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). La purificación proporciona 100 mg (50%) del compuesto 65.1 como un sólido blanco.

Síntesis del compuesto I-241. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se coloca 65.1 (100 mg, 0.14 mmol, 1.00 equivalentes), 10 ml de oxolano y TBAF (37.4 mg, 0.14 mmol, 1.00 equivalentes). La solución resultante se agita durante 2 h a temperatura ambiente y después se concentra bajo

vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (30:1). La purificación proporciona 53.6 mg (64%) del compuesto I-241 como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 605 $(M+Na)^+$. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 1.03-1.07 (m, 6H), 1.74-1.75 (d, 6H), 2.83 (s, 3H), 3.47-3.55 (m, 1H), 3.76-3.80 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.16-4.24 (m, 4H), 4.47-4.55 (m, 1H), 5.35-5.39 (t, 1H), 6.94-7.04 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.50-7.53 (d, 1H), 7.99 (s, 1H).

Ejemplo 66: Síntesis de 2-[1-[(2R)-2-(2-metoxifenil)-2-(propan-2-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metil-N-(propan-2-il)propanamida (I-242).

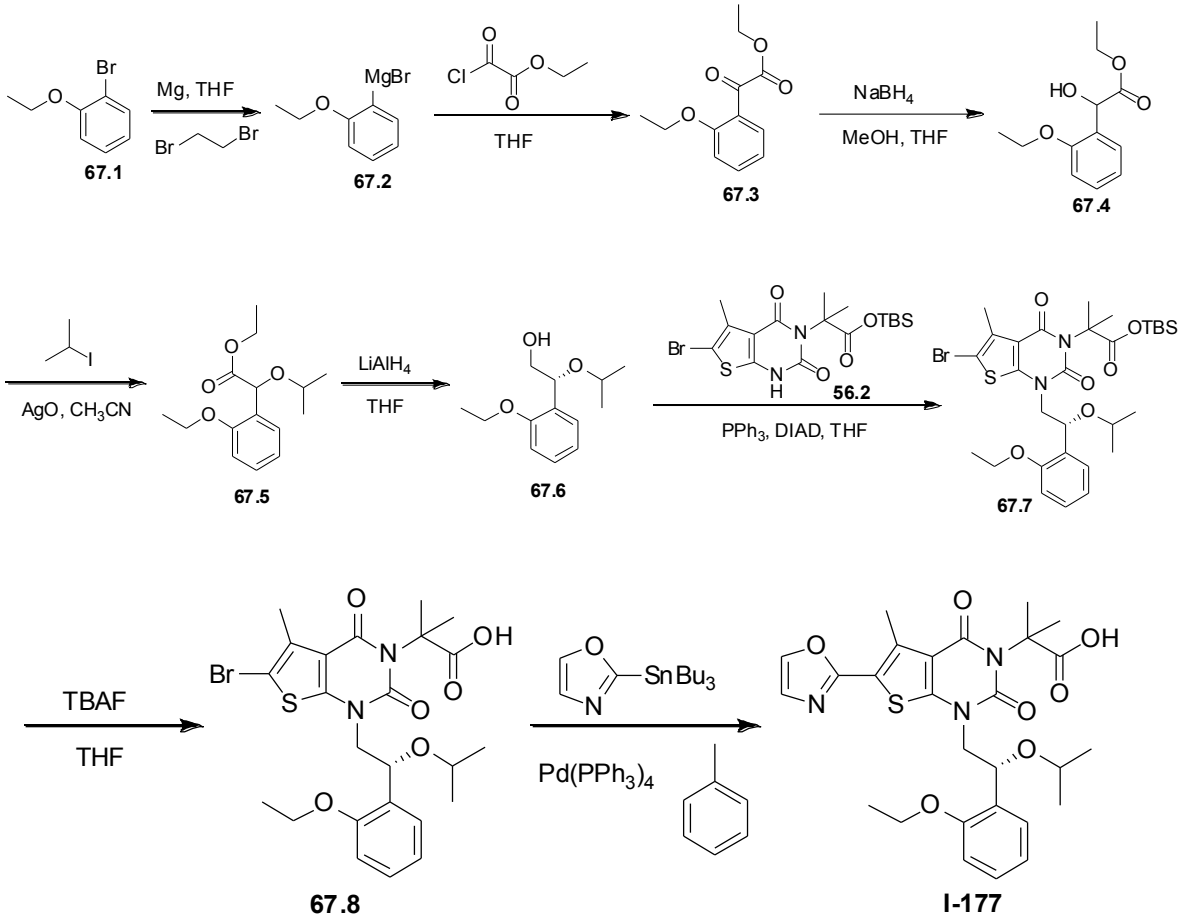


I-158 I-242

El compuesto I-242 se prepara a partir del compuesto I-158 y propan-2-amina utilizando el ejemplo 4. Purificación: la mezcla de reacción de concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (40:1). La purificación proporciona 31.5 mg (39%) del compuesto I-242 como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 591 $(M+Na)^+$. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 1.03-1.07 (m, 6H), 1.10-1.20 (m, 6H), 1.77-1.83 (d, 6H), 2.85 (s, 3H), 3.46-3.56

(m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.97-4.10 (m, 3H), 5.33-5.38 (t, 1H), 6.89-6.92 (d, 1H), 6.99-7.04 (t, 1H), 7.23-7.32 (m, 2H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.98 (s, 1H).

Ejemplo 67: Síntesis del ácido 2-[1-[(2R)-2-(2-etoxifenil)-2-(propan-2-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-177).



Síntesis del compuesto 67.2. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml se coloca Mg (1.55 g) y 10 ml de tetrahidrofurano. Después se agrega para iniciar la

reacción 1 g de 1-bromo-2-etoxibenceno y 1,2-dibromoetano (100 mg, 0.53 mmol, 0.01 equivalentes). Después se agrega a gotas un segundo lote de 9 g de 1-bromo-2-etoxibenceno disuelto en 40 ml de TF. La solución resultante se agita durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se utiliza directamente en la siguiente etapa.

Síntesis del compuesto 67.3. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml se colocan 20 ml de tetrahidrofurano y 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (17 g, 124.51 mmol, 2.51 equivalentes). Esto es seguido por la adición de bromo(2-etoxifenil)magnesio (20 ml, 1.00 equivalentes) a gotas con agitación a -80°C. La solución resultante se agita durante 30 min a -80°C. La reacción después se suspende por la adición de 50 ml de agua. La solución resultante se extrae con 3 x 100 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan y se concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20). La purificación proporciona 8.5 g (77%) de 67.3 como un aceite incoloro.

Síntesis del compuesto 67.4. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml se colocan 10 ml de metanol, 2-(2-etoxifenil)-2-oxoacetato de etilo (8.5 g, 38.25 mmol, 1.00 equivalentes) y 50 ml de tetrahidrofurano. Esto es seguido por la adición de $NaBH_4$ (730 mg, 19.30 mmol, 0.50 equivalentes), en porciones, a 0°C. La solución resultante se agita durante

30 min a temperatura ambiente. La reacción después se suspende por la adición de 50 ml de agua. La solución resultante se extrae con 3 x 100 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan y se concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20). La purificación proporciona 7.1 g (83%) de 67.4 como u aceite incoloro.

Síntesis del compuesto 67.5. En un matraz de fondo redondo de 250 ml se coloca 2-(2-etoxifenil)-2-hidroxiacetato de etilo (7.1 g, 31.66 mmol, 1.00 equivalentes), 50 ml de CH_3CN, 22.1 g de Ag_2O y 2-yodopropano (27 g, 158.83 mmol, 5.02 equivalentes). La solución resultante se agita durante la noche a 40°C. Los sólidos se separan por filtración. El filtrado se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100). La purificación proporciona 1.3 g (15%) de 67.5 como un aceite incoloro.

Síntesis del compuesto 67.6. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 50 ml se colocan 20 ml de tetrahidrofurano y 67.5 (1.3 g, 4.88 mmol, 1.00 equivalentes). Después se agrega $LiAlH_4$ (186 mg, 4.90 mmol, 1.00 equivalentes) a 0°C. La solución resultante se agita durante 30 min a 0°C. La reacción después se suspende por la adición de 20 ml de NH_4Cl acuoso. La solución resultante se extrae con 3 x 100 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se

combinan y se concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20). El producto crudo se purifica por *HPLC* preparativa quiral bajo las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): columna: Venusil Chiral OD-H, 21.1*25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos y etanol (que se mantiene en etanol 2.0% durante 11 min); detector: UV 220/254 nm. La purificación proporciona 0.35 g (32%) de 67.6 como un sólido amarillo.

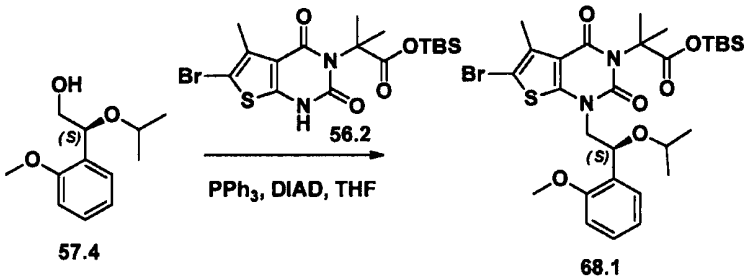
Síntesis del compuesto 67.7. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se coloca Ph_3P (545 mg, 2.08 mmol, 2.00 equivalentes), 67.6 (350 mg, 1.56 mmol, 1.50 equivalentes), 10 ml de tetrahidrofurano, 56.2 (480 mg, 1.04 mmol, 1.00 equivalentes) y DIAD (420 mg, 2.08 mmol, 2.00 equivalentes). La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente y después se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50). La purificación proporciona 400 mg (crudo) de 67.7 como un aceite amarillo.

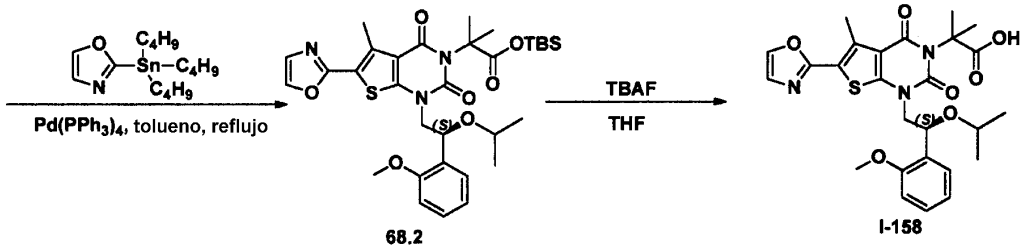
Síntesis del compuesto 67.8. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocan 5 ml de tetrahidrofurano, 67.7 (400 mg, 0.60 mmol, 1.00 equivalentes) y TBAF (172 mg, 0.66 mmol, 1.10 equivalentes). La solución resultante se agita durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción después se suspende por la adición de 0.5 ml de agua. La

mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). La purificación proporciona 350 mg (crudo) de 67.8 como un aceite amarillo.

Síntesis del compuesto I-177. El compuesto I-177 se prepara a partir de 67.8 y 2-(tributilestanil)-1,3-oxazol de acuerdo con el método del ejemplo 2. Purificación: El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). La purificación proporciona 106.1 mg (31%) del compuesto I-177 como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 542 $(M+H)^+$, 564 $(M+Na)^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 0.99-1.04 (m, 6H), 1.44 (t, *J* = 7.2, 3H), 1.75-1.76 (m, 6H), 2.83 (s, 3H), 3.43-3.51 (m, 1H), 4.05-4.13 (m, 4H), 5.37-5.41 (m, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.4, 1H), 7.00 (t, *J* = 7.2, 1H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 7.6, 1H), 7.97 (s, 1H).

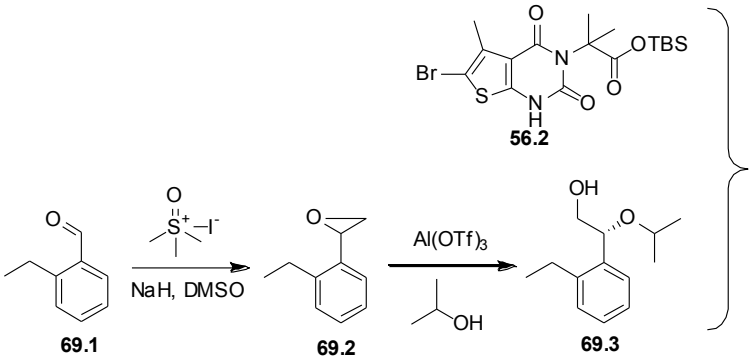
Ejemplo 68: Síntesis del ácido 2-[1-[(2S)-2-(2-metoxifenil)-2-(propan-2-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-158).

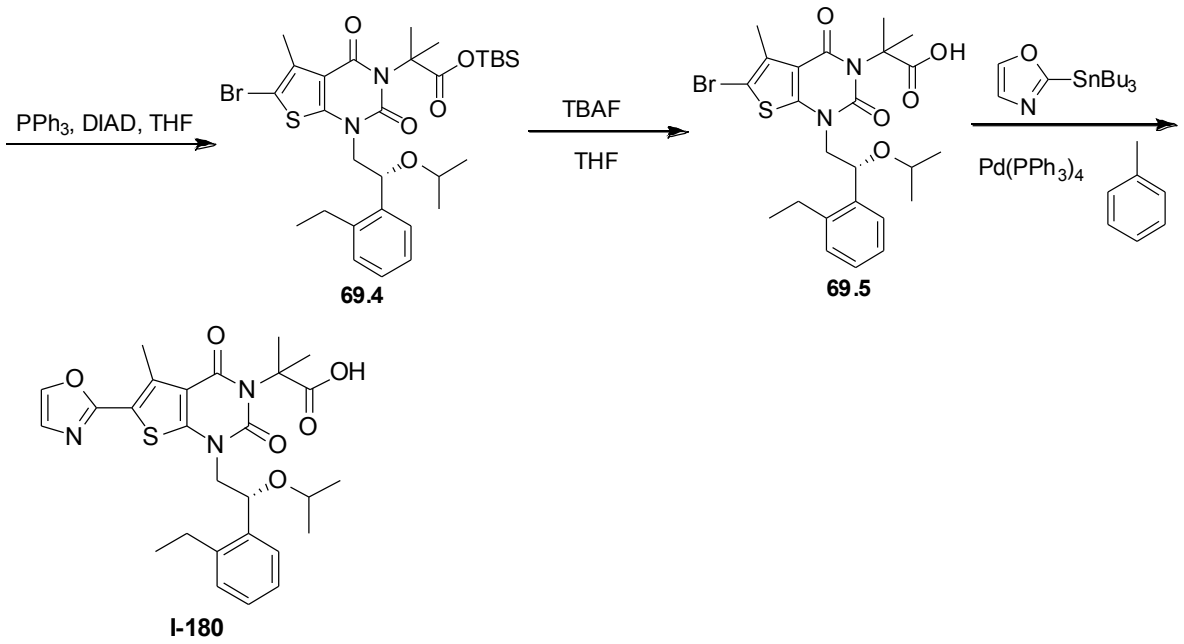




El compuesto I-158 se prepara a partir de 57.4 y el intermediario 56.2 utilizando el mismo procedimiento que para el ejemplo 57. Purificación: columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Se aíslan 541 mg (20%) del compuesto I-158 como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 528 $(M+H)^+$, 550 $(M+Na)^+$, 591 $(M+Na+CH_3CN)^+$. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 1.02 (d, 3H), 1.05 (d, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.46 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.09 (m, 2H) , 5.32 (m, 1H), 6.91-7.04 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.97 (s, 1H).

Ejemplo 69: Síntesis del ácido 2-[1-[(2R)-2-(2-etilfenil)-2-(propan-2-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-180).





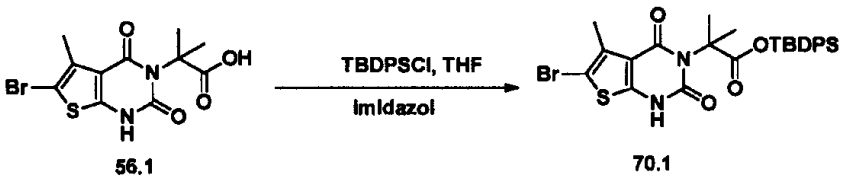
Síntesis del compuesto 69.2. El compuesto 69.2 se prepara a partir de 69.1 utilizando el mismo método que para la síntesis de 57.2. Se aísla un aceite incoloro con un rendimiento cuantitativo.

Síntesis del compuesto 69.3. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se coloca $Al(OTf)_3$ (641 mg, 1.35 mmol, 0.05 equivalentes), 20 ml de propan-2-ol y 69.2 (4 g, 26.99 mmol, 1.00 equivalentes). La solución resultante se agita durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción después se suspende por la adición de 1 ml de agua. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100). A partir del racemato purificado se aísla el enantiómero deseado por *HPLC* preparativa quiral bajo las siguientes condiciones (Gilson GX 281): columna: Venusil Chiral OD-H, 21.1*25 cm, 5

µm; fase móvil: hexanos (TEA 0.2%) e IPA (que mantiene en IPA 2.0% en 11 min); detector: UV 220/254 nm. El segundo pico para eluir es el que se recolecta. La concentración proporciona 1.2 g (21%) de 69.3 como un aceite amarillo.

Síntesis del compuesto I-180. El compuesto I-180 se prepara de una manera análoga al ejemplo 67. Purificación: columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Se aíslan 47.8 mg (11% de rendimiento total a partir de 56.2) del compuesto I-180 como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 526 $(M+Na)^+$, 589 $(M+H+CH_3CN)^+$. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 0.95 (t, *J* = 6.3 Hz, 6H), 1.25 (t, *J* = 7.5Hz, 3H), 1.78-1.80 (m, 6H), 2.68-2.75 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.89-2.94 (m, 1H), 3.37-3.45 (m, 1H), 3.65-3.70 (m, 1H), 4.18-4.24 (m, 1H), 5.14-5.18 (m, 1H), 7.19-7.27 (m, 4H), 7.57-7.60 (m, 1H), 7.95 (s, 1H).

Ejemplo 70: Síntesis del intermediario 70.1.

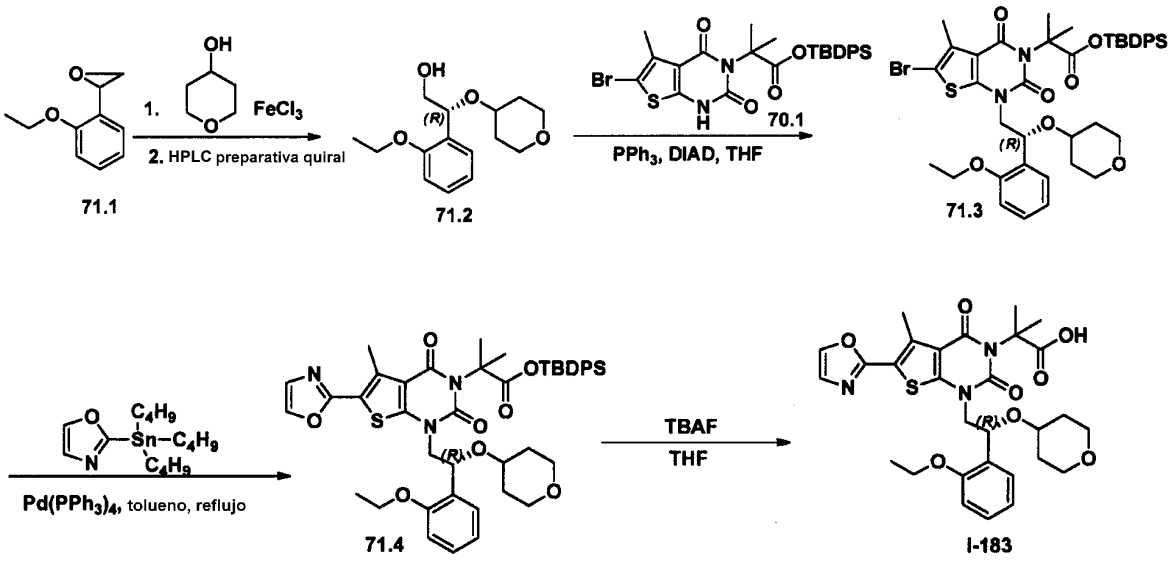


56.1 70.1

El intermediario 70.1 se prepara de una manera análoga al intermediario 56.2. Se aísla un sólido blanco en 84%.

Ejemplo 71: Síntesis del ácido 2-[1-[(2R)-2-(2-etoxifenil)-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-

2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-183).

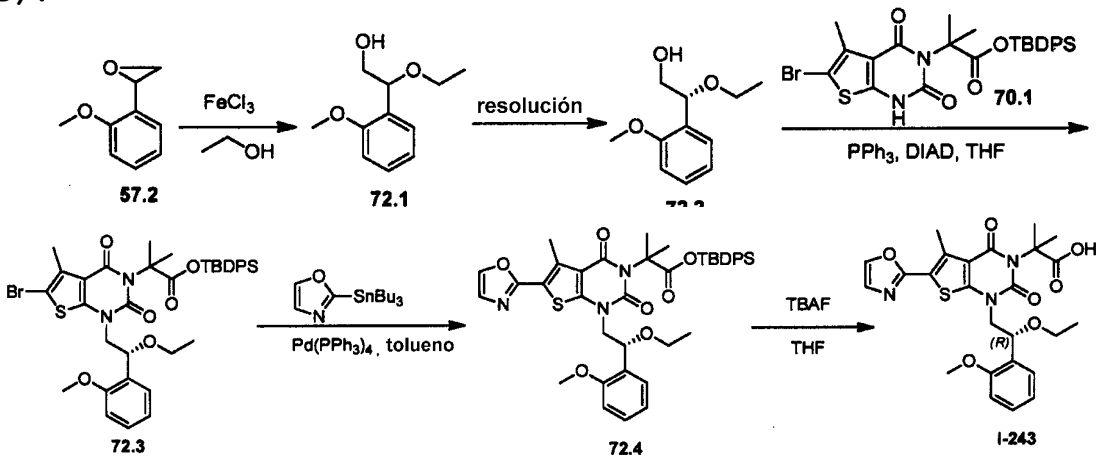


Síntesis del compuesto 71.2. El compuesto 71.2 se sintetiza utilizando el método para la síntesis de 20.1. Purificación: El residuo obtenido después del tratamiento se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) para obtener un producto racémico puro. Los enantiómeros después se separan por *HPLC* preparativa quiral bajo las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): columna: Lichrom OD-H 2*25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos e IPA (que se mantiene en IPA 5% durante 15 min); detector: UV 220/254 nm. Se obtienen 0.870 g (8%) de 71.2 como un aceite incoloro.

Síntesis del compuesto I-183. El compuesto I-183 se prepara siguiendo el mismo procedimiento que para el ejemplo 57. Purificación: El material crudo se aplica sobre una

columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2, 0.5%, AcOH). El producto (100 mg) obtenido de esta manera se purifica adicionalmente por *HPLC* preparativa bajo las siguientes condiciones (Waters): columna: XBridge Prep C18 OBD columna, 5 µm, 19*150 mm; fase móvil: agua (con NH_4HCO_3 50 mM) y CH_3CN (CH_3CN 20.0% hasta 50.0% en 10 min, hasta 95.0% en 2 min, disminuye a 20.0% en 2 min); detector: UV 254, 220 nm. La purificación proporciona 0.046 g (12% de 70.1) del compuesto I-183 como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 606 $(M+Na)^+$ 606. RMN ^1H (CD_3OD, 300 MHz): δ 1.41 (m, 5H), 1.73 (m, 8H), 2.77 (s, 3H), 3.34 (m, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.50-3.70 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 5.40 (dd, *J* = 4.2 Hz, 9.0 Hz, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.49 (dd, *J* = 1.5 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H).

Ejemplo 72: Síntesis del ácido 2-[1-[(2R)-2-etoxi-2-(2-metoxifenil)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-243).

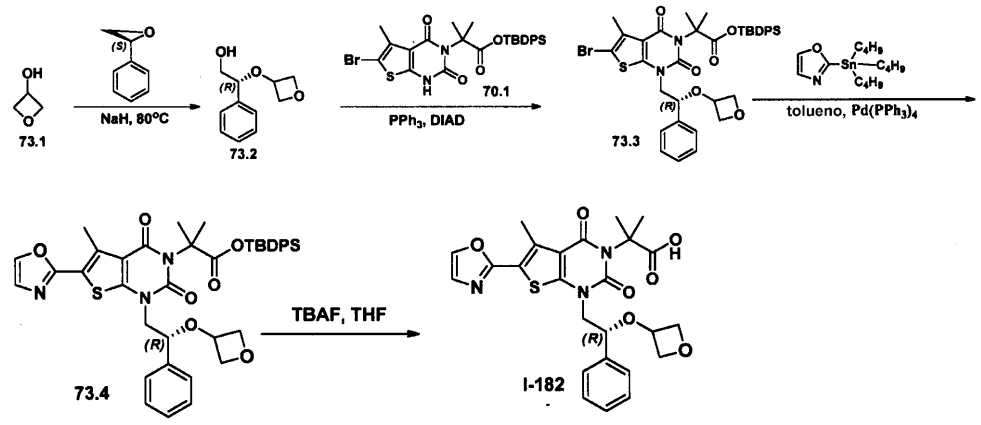


Síntesis del compuesto 72.2. El compuesto 72.2 se prepara de una manera análoga al compuesto 57.5, sustituyendo etanol por isopropanol en la etapa de abertura de epóxido. Purificación: Se purifican 1.5 g del producto crudo por *HPLC* preparativa quiral bajo las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): Columna: Venusil Chiral OD-H, 21.1 *25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos y etanol (retenida en etanol 5.0% por 12 min); detector: UV 220/254 nm. El segundo pico se recolecta. Se obtienen 0.59 g (36% de 57.2) de 72.2 como un sólido blanco.

Síntesis de compuesto 1-243. Se prepara el compuesto 1-243 de una manera análoga a la síntesis del compuesto 1-158 (Ejemplo 57). Purificación: columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (100:1). Se aísla un sólido blanco en 37% de rendimiento total a partir de 70.1. EM (ES): m/z 514 $(M+H)^+$. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 1.13 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 3.32-3.53 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.06-4.10 (m, 1H), 4.21-4.28 (m, 1H), 5.21-5.26 (m, 1 H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.02 (t, J = 7.8, 1 H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.46-7.49 (m, 1 H), 7.97 (s, 1 H).

Ejemplo 73: Síntesis del ácido 2-metil-2-[5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-1-[(2R)-2-(oxetan-3-iloxi)-

2-feniletil]-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]propanoico (I-182).

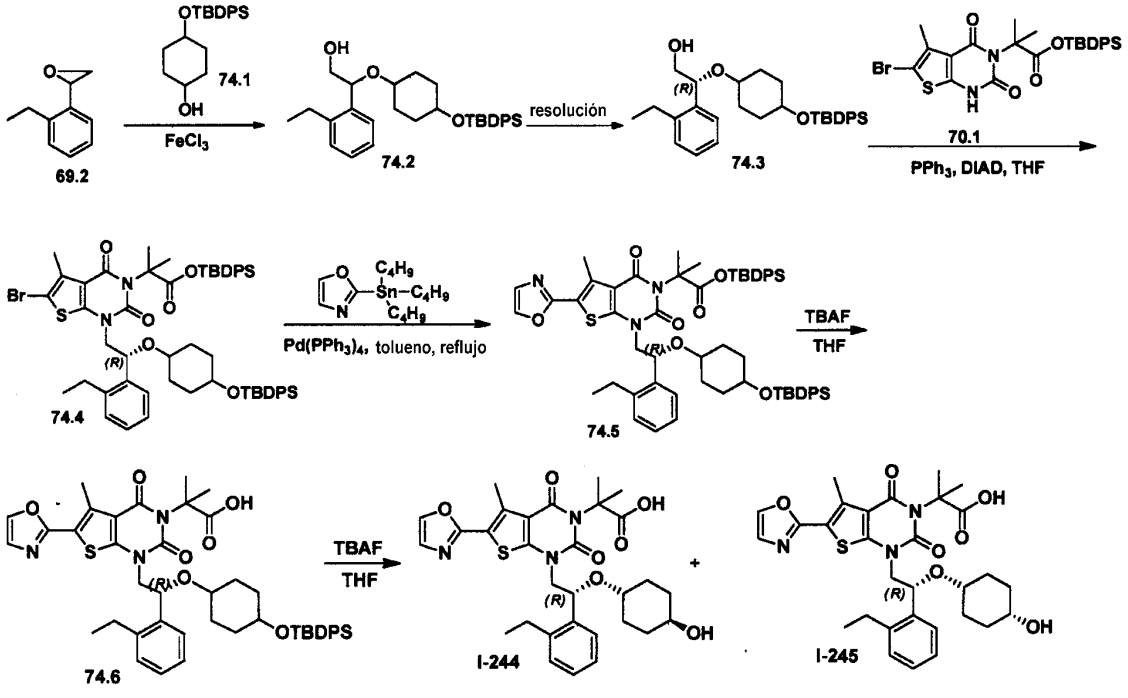


Síntesis del compuesto 73.2. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se coloca (2S)-2-feniloxirano (4 g, 33.29 mmol, 1.00 equivalentes) y 16 ml de oxetan-3-ol. Esto es seguido por la adición de hidruro de sodio (1.3 g, 32.50 mmol, 1.00 equivalentes, 60%) en varios lotes. La solución resultante se agita durante 1 h a 80 °C en un baño de aceite. La reacción después se suspende por adición de 50 ml de NH_4Cl acuoso saturado. La solución resultante se extrae con 2 x 50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan y se concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con PE/EA (8:1). La purificación proporciona 1.6 g (25%) de (2R)-2-(oxetan-3-iloxi)-2-feniletan-1-ol (73.2) como un aceite amarillo.

Síntesis de compuesto I-182. El compuesto I-182 se prepara de una manera análoga al Ejemplo 57. Purificación: El producto crudo se aplica sobre una columna de gel de sílice

con diclorometano/metanol (20:1). Se obtienen 23.6 mg (27%) del compuesto I-182 como un sólido blanco. EM (ES): m/z 512 $(M+H)^+$. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 1.83 (s, 6H), 2.85 (8, 3H), 3.41-3.45 (t, 1H), 3.47-3.56 (t, 1H), 3.89-3.99 (m, 2H), 4.07-4.23 (m, 3H), 4.57-4.61 (m, 1 H), 7.27-7.38 (m, 6H) 7.99 (s, 1 H).

Ejemplo 74: Síntesis del ácido 2-(1-((R)-2-(2-etilfenil)-2-(((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)oxi)etil)-5-metil-6-(oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metilpropanoico (I-244) y Ejemplo 75: Síntesis del ácido 2-(1-((R)-2-(2-etilfenil)-2-(((1s,4S)-4-hidroxiciclohexil)oxi)-etil)-5-metil-6-(oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metilpropanoico (I-245).



Síntesis del compuesto 74.1. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 1000 ml se coloca ciclohexano-1,4-diol (20 g, 172.18 mmol, 1.00 equivalentes), 500 ml de 1,4-dioxano y 1H-imidazol (17.58 g, 258.24 mmol, 1.50 equivalentes) Esto es seguido por la adición de una solución de ter-butil(cloro)difenilsilano (49.69 g, 180.78 mmol, 1.05 equivalentes) en 100 ml de dioxano a gotas con agitación a 15°C. La solución resultante se agita durante 15 h a 15-20°C. Los sólidos se separan por filtración. El filtrado se diluye con 200 ml de agua. La solución resultante se extrae con 3 x 200 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan y se concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (0:1-1:60-1:50-1:30-1:20). La purificación proporciona 32.98 g (54%) de 4-[(ter-butildifenilsilil)oxi]ciclohexan-1-ol (74.1) como un semisólido blanco.

Síntesis del compuesto 74.2. Se prepara el compuesto 74.2 de una manera análoga al compuesto 57.4 y 57.5, sustituyendo a 74.1 por isopropanol en la etapa de abertura del epóxido: Purificación: Se aplica el producto crudo sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10). El material obtenido de esta manera (1.8 g) se vuelve a purificar por *HPLC* preparativa instantánea bajo las siguientes condiciones (IntelFlash-1): Columna: gel de sílice C18; fase móvil: acetonitrilo/agua = 3/1 que incrementa

acetonitrilo/agua= 19/1 en los siguientes 30 min; detector: UV 220 nm. 1.64 g de 74.2 se obtienen como un aceite incoloro.

Resolución del compuesto 74.3. Se separan los enantiómeros de 74.2 (2.09 g) por *HPLC* preparativa quiral bajo las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): Columna: Venusil Chiral OD-H, 21.1 *25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos e IPA.

Síntesis del compuesto 74.4. El compuesto 74.4 se prepara de una manera análoga al compuesto 57.7. Se aísla un aceite amarillo claro con un rendimiento de 54% a partir de 70.1.

Síntesis del compuesto 74.6. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocan 74.5 (486 mg, 0.46 mmol, 1.00 equivalentes), 10 ml de tetrahidrofurano y TBAF (120 mg, 0.46 mmol, 1.00 equivalentes) La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente y después se concentra bajo vacío. El residuo se purifica por cromatografía en capa delgada revelado con DCM/MeOH/HOAc (30/1/0.15). Se obtienen 78 mg (21 %) de 74.7 como un sólido blanco.

Síntesis de los compuestos I-244 e I-245. En un matraz de fondo redondo de 25-ml se coloca el compuesto 74.7 (78 mg, 0.10 mmol, 1.00 equivalentes), en 2 ml de tetrahidrofurano y TBAF (100 mg, 0.38 mmol, 4.02 equivalentes) La solución resultante se agita durante 4 días a temperatura ambiente y después se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con DCM/MeOH/HOAc

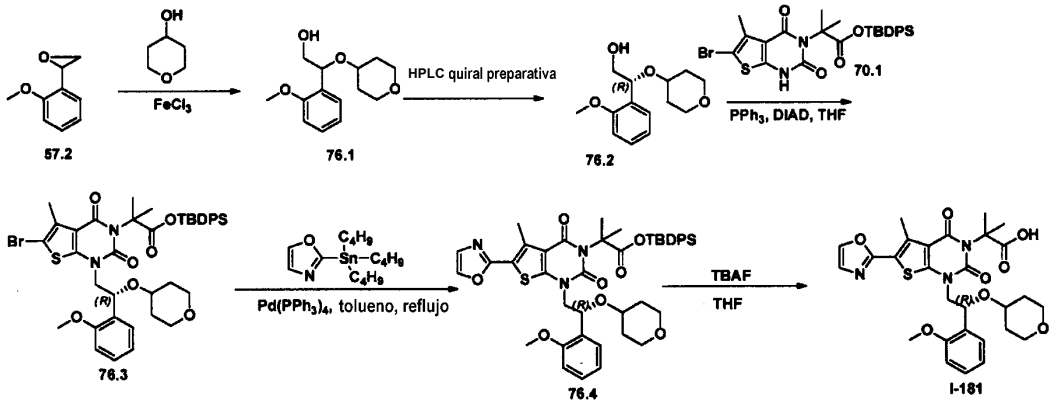
(1:16:0.1). El producto (70 mg) obtenido de esta manera se purifica adicionalmente por *HPLC* preparativa bajo las siguientes condiciones (Waters): Columna: SunFire Prep C18, 19* 150 mm 5 µm; fase móvil: agua (con NH_4CO_3 50 mM) y CH_3CN (CH_3CN 5.0% hasta 42.0% en 10 min, hasta 95.0% en 2 min, disminuye a 5.0% en 2 min); detector: UV 254/220 nm. 10.5 mg (38%) del compuesto I-244 y 4.6 mg (16%) del compuesto I-245 se obtienen, ambos como sólidos blancos. EM (ES): m/z 582 $(M+H)^+$.

Datos analíticos para el compuesto I-244: RMN ^1H (CD_3OD, 300 MHz) δ 7.99 (1H, s), 7.63-7.60 (1H, m), 7.23-7.22 (4H, m), 5.26-5.22 (1H, dd, J_1 = 9.0 Hz, J_2 = 3.0 Hz), 4.30-4.25 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.70-3.62 (1H, t, J = 12.0 Hz), 3.50-3.47 (1H, m), 3.20-3.19 (1H, m), 3.08-2.90 (1H, m), 2.82 (3H, s), 2.80-2.69 (1H, m), 1.83 (3H, s), 1.81 (3H, s), 1.73-1.62 (4H, m), 1.46-1.31 (4H, m), 1.25-1.10 (3H, m).

Datos analíticos para el compuesto I-245: EM (ES): m/z 582 $(M+H)^+$; 604 $(M+Na)^1$. RMN ^1H (CD_3OD, 300 MHz): δ 7.97 (1H, s), 7.65-7.62 (1H, m), 7.32-7.25 (4H, m), 5.29-5.26 (1H, m), 4.30-4.26 (1H, m), 3.70-3.63 (1H, m), 3.54-3.45 (1H, m), 3.19-2.96 (1H, m), 2.82 (EH, s), 2.76-2.63 (1H, m), 1.94 (3H, s), 1.91 (3H, s), 1.81-1.67 (2H, m), 1.53-1.38 (9H, m).

Ejemplo 76: Síntesis del ácido 2-[1-[2-(2-metoxifenil)-2-oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-

metilpropanoico (I-181).



Síntesis del compuesto 76.1. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 250 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se coloca oxan-4-ol (86 g, 842.05 mmol, 2.01 equivalentes) y 10 g de $FeCl_3$. Esto es seguido por la adición de 57.2 (63 g, 419.51 mmol, 1.00 equivalentes) a gotas con agitación a 0°C. La solución resultante se agita durante 3 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluye con 500 ml de H_2O. La solución resultante se extrae con 3 x 100 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan. La solución resultante se extrae con 3 x 300 ml de cloruro de sodio saturado y las capas orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato de sodio anhidro. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto resulta en 22 g (21 %) de 76.1 como un sólido blanco.

Síntesis del compuesto 76.2. Los enantiómeros de 76.1 (22 g) se resuelven por *HPLC* preparativa quiral bajo las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): Columna: Venusil Chiral OD-H, 21.1 *25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos (TEA 0.2%) y etanol (TEA 0.2%) (retenida en 10% etanol (TEA 0.2%) durante 13 min); detector: UV 220/254 nm. Se obtienen 11.4 g (52%) de 76.2 como un sólido blanco.

Síntesis del compuesto 76.3. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 500 ml, purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, se coloca 70.1 (12 g, 20.49 mmol, 1.00 equivalentes), 200 ml de tetrahidrofurano, 76.2 (6.2 g, 24.57 mmol, 1.20 equivalentes) y DIAD (6.5 g, 32.18 mmol, 1.57 equivalentes). Esto es seguido por la adición de una solución de trifenilfosfano (8.4 g, 32.03 mmol, 1.56 equivalentes) en 100 ml de tetrahidrofurano a gotas con agitación a 0°C en 60 min. La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Esto resulta en 17 g (crudo) de 76.3 como un sólido blanco.

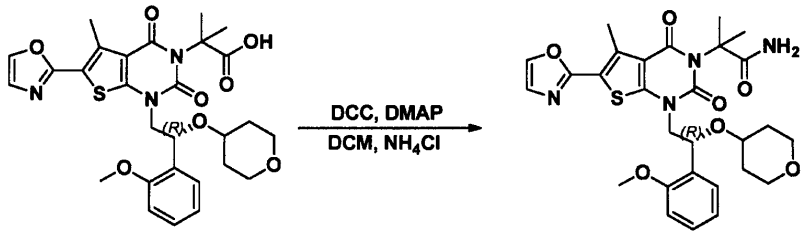
Síntesis del compuesto 76.4. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 500 ml, purgado y

mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se coloca 76.3 (17 g, crudo), 300 ml de tolueno, $Pd(PPh_3)_4$ (1.7 g, 1.47 mmol, 0.07 equivalentes) y 2-(tributilestanil)-1,3-oxazol (8.6 g, 24.02 mmol, 1.16 equivalentes) La solución resultante se agita durante la noche a 110°C. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). La purificación proporciona 6 g de 76.4 como un sólido blanco.

Síntesis del compuesto I-181. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 250 ml se coloca 76.4 (6 g, 7.43 mmol, 1.00 equivalentes),100 ml de tetrahidrofurano, TBAF (2.3 g, 8.80 mmol, 1.18 equivalentes) La solución resultante se agita durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (50:1). Esto resulta en 3.4 g (80%) del compuesto I-181 como un sólido blanco.

Purificación: EM (ES): m/z 570 $(M+H)^+$, 592 $(M+Na)^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.22-1.36 (m, 2H), 1.62 (m, 8H), 2.75 (s, 3H), 3.20-3.39 (m, 3H), 3.48-3.58 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.85-4.20 (m, 2H), 5.30 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.33-7.50 (m, 3H), 8.2 (s, 1H).

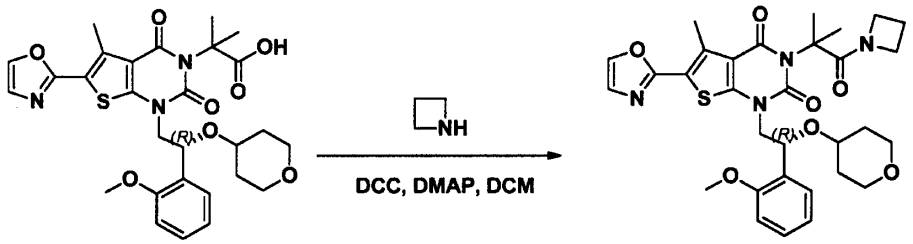
Ejemplo 77: Síntesis de 2-[1-[(2R)-2-(2-metoxifenil)-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanamida (I-246).



I-181 I-246

Se prepara el compuesto I-246 a partir del compuesto I-181 de acuerdo con el método del Ejemplo 4. Purificación: columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (40:1). Se aísla un sólido blanco con un rendimiento de 37%. EM (ES): m/z 591 $(M+Na)^+$. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 1.29-1.36 (m, 2H), 1.65-1.67 (m, 8H), 2.75 (s, 3H), 3.20-3.26 (m, 2H), 3.50-3.59 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.95-4.09 (m, 2H), 5.26-5.31 (t, 1H), 6.78 (s amplio, 1H), 6.97-7.10 (m, 3H), 7.27-7.33 (M, 1H), 7.39 (s, 1H),7.47-7.49 (m, 1H), 8.22 (s, 1H).

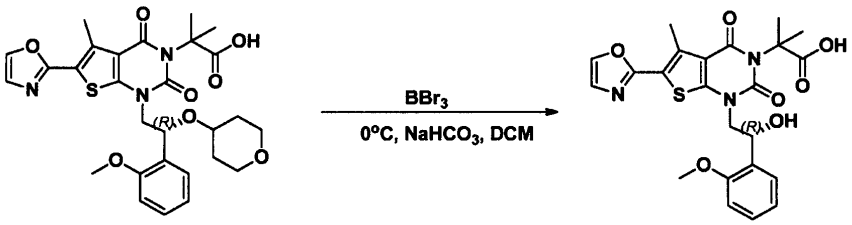
Ejemplo 78: Síntesis de 3-[1-(azetidin-1-il)-2-metil-1-oxopropan-2-il]-1-[(2R)-2-(2-metoxifenil)-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-dipirimidin-2,4-diona (I-247).



I-181 I-247

Se prepara el compuesto I-247 a partir del compuesto I-181 y azetidina de acuerdo con el método del Ejemplo 4. Purificación: EM (ES): m/z 609 $(M+H)^+$, RMN ^1H (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8.24 (1H, s), 7.48-7.46 (1H, d), 7.40 (1H, s), 7.31-7.29 (1H, t), 7.06-7.00 (2H, m), 5.31-5.29 (1H, m), 3.91-3.89 (2H, m), 3.86-3.81 (4H, m), 3.81 (3H, s), 3.70-3.58 (2H, m), 3.38-3.24 (1H, m), 3,23-3.21 (2H, m), 2.78 (3H, s), 2.14-2.09 (2H, t), 1.64-1.63 (8H, m), 1.40-1.15 (2H, m).

Ejemplo 79: Síntesis de ácido 2-[1-[(2R)-2-hidroxi-2-(2-metoxifenil)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-248).

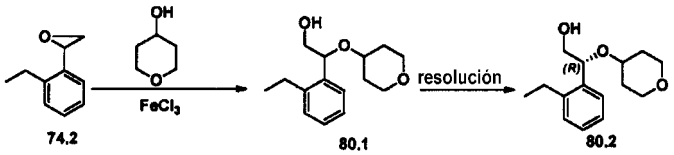


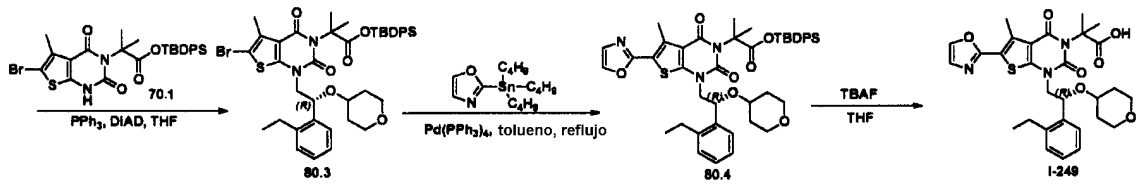
I-181 I-248

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se coloca I-181 (100 mg, 0.18 mmol, 1.00 equivalentes), bicarbonato de sodio (798 mg, 9.50 mmol, 50.11 equivalentes) y 10 ml diclorometano. Esto es seguido por la adición de BBr_3 (476 mg, 10.03 equivalentes) a gotas con agitación a 0°C. La solución resultante se agita durante 0.5 h a temperatura ambiente y después se concentra bajo vacío. El residuo se purifica por cromatografía en capa delgada revelado con metanol/DCM (1:20).

Se obtienen 9.6 mg (11 %) del compuesto I-248 como un sólido blanco. EM (ES): m/z 586 (M+H). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD): δ 1.79-1.82 (d, 6H), 2.78 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 4.00-4.05 (m, 1H), 4.25-4.31 (m, 1H), 5.14-5.17 (t, 1H), 6.71-6.73 (d, 1H), 6.87-6.90 (t, 1H), 7.07-7.11 (t, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.35-7.36 (d, 1H), 7.96 (s, 1H).

Ejemplo 80: Síntesis del ácido 2-[1-[(2R)-2-(2-etilfenil)-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-249).



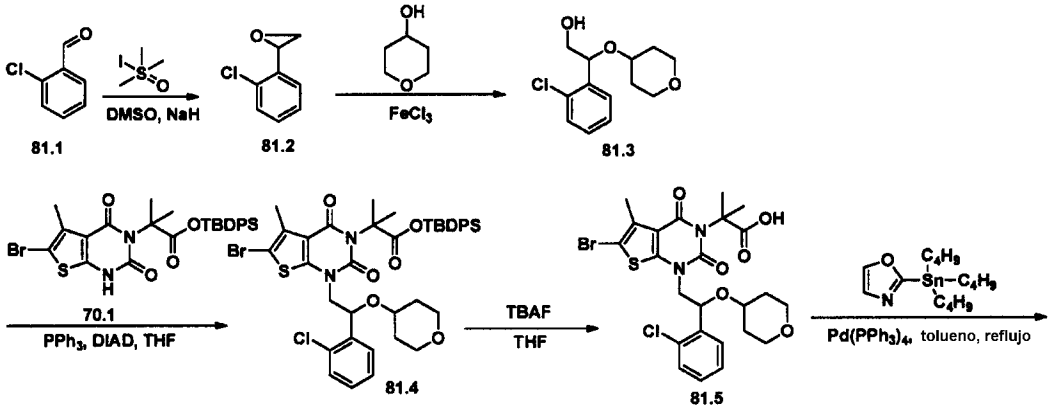


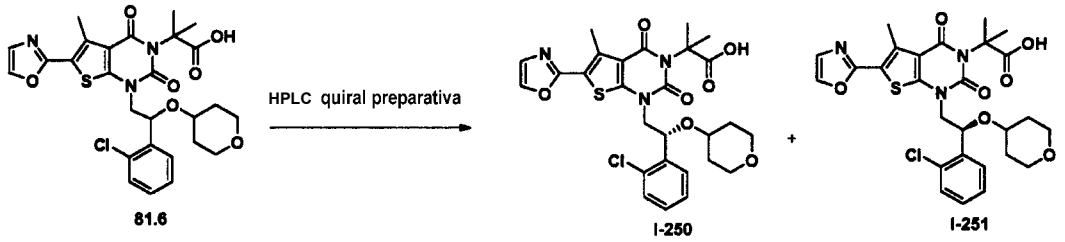
Síntesis del compuesto 80.2. Se prepara el compuesto 80.2 de acuerdo con el método para la preparación del compuesto 57.5. Purificación: Los enantiómeros del producto racémico (550 mg) se separan por *HPLC* preparativa quiral bajo las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): columna: Venusil Chiral OD-H, 21.1 *25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos y etanol (que se mantiene en etanol 5% durante 7 min); detector: UV 220/254 nm. Se obtienen 300 mg de

producto (0.05% de rendimiento a partir de 74.2).

Síntesis de compuesto 1-249. Se prepara el compuesto I-249 de acuerdo con el método del Ejemplo 57. Purificación: columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (40:1). Se obtienen 56.6 mg (80%) del compuesto I-249 como un sólido blanco. EM (ES): m/z 568 $(M+H)^+$. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 1.23-1.28 (t, 3H), 1.40-1.42 (m, 2H), 1.64-1.68 (m, 2H), 1.77-1.81 (d, 6H), 2.72-2.76 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.89-2.94 (m, 1H), 3.32-3.62 (m, 6H), 4.26-4.27 (d, 1H), 5.22-5.26 (d, 1H), 7.22-7.27 (m, 4H), 7.59-7.62 (m, 1H), 7.96(s, 1H).

Ejemplo 81: Síntesis de ácido 2-[1-[(2R)-2-(2-clorofenil)-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-250) y Ejemplo 82: Síntesis de ácido 2-[1-[(2S)-2-(2-clorofenil)-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (1-251).





Síntesis del compuesto 81.3. Se prepara el compuesto 81.3 de acuerdo con el método utilizado para la preparación de 57.3, sustituyendo 4-hidroxipirano por isopropanol en la etapa de abertura de epóxido. Se aísla un líquido amarillo claro con un rendimiento general de 5%.

Síntesis del compuesto 81.6. Se prepara el compuesto 81.6 a partir de 81.3 y 70.1 siguiendo el procedimiento del Ejemplo 67. Purificación: El residuo obtenido después del tratamiento se aplica sobre una columna de gel de sílice y se eluye con DCM/MeOH = 100:1. El producto obtenido de esta manera se vuelve a purificar por *HPLC* preparativa instantánea bajo las siguientes condiciones (IntelFlash-1): Columna: C18 gel de sílice; fase móvil: acetonitrilo : agua = 0 : 100 incrementara a acetonitrilo : agua = 100 : 0 dentro de 16 min; detector: UV 220 nm. Se obtienen 40 mg (23%) de 81.6 como un aceite incoloro.

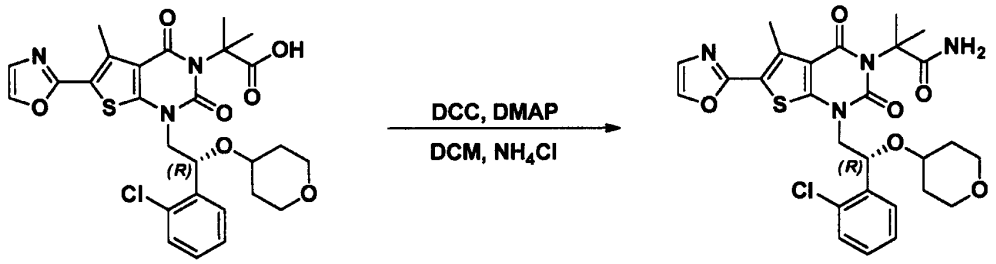
Síntesis de compuestos I-250 y I-251. Los enantiómeros 81.6 se separan por *HPLC* preparativa quiral bajo las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): Columna: Chiralpak IA, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos e IPA (se mantiene a

20% de IPA durante 22 min); detector: UV 220/254 nm. 2.8 mg (7%) del compuesto I-250 y 3.5 mg (9%) de I-251 se obtienen como sólidos blancos.

Los datos analíticos para el compuesto I-250: EM (ES): m/z 574 $(M+H)^+$. RMN 1H (300 MHz, CD_3OD): δ 8.00 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz), 7.45 (m, 2H), 7.35 (d, 1H, *J*= 5.1 Hz), 7.29 (s, 1H), 5.49 (c, 1H, *J* = 5.1 Hz), 4.32 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.52 (m, 2H).

Los datos analíticos para el compuesto I-251: EM (ES): m/z 574 $(M+H)^+$. RMN 1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7.99 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz), 7.45 (m, 3 H), 7.29 (s, 1H), 5.49 (c, 1H, *J* = 3.3 Hz), 4.32 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.71-3.49 (m, 3H), 3.38 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.82(s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.74 (m, 2H), 1.50 (m, 2H).

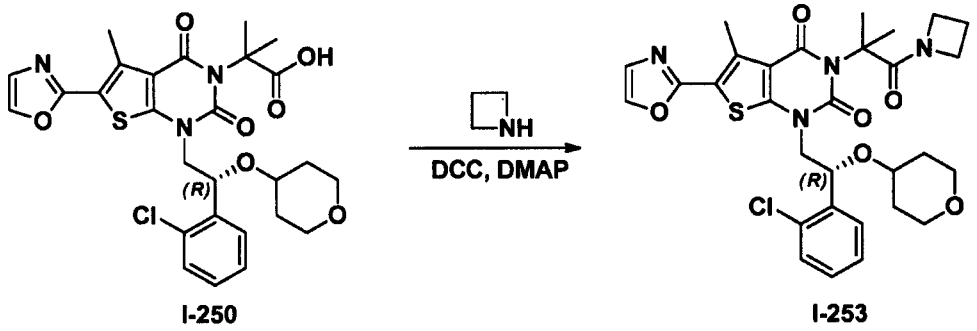
Ejemplo 83: Síntesis de 2-[1-[(2R)-2-(2-clorofenil)-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanamida (I-252).



I-250 I-252

Se prepara el compuesto I-252 a partir del compuesto I-250 (Ejemplo 81) y cloruro de amonio, de acuerdo con el método del Ejemplo 4. Se aísla un sólido blanco con un rendimiento de 60%. EM (ES): m/z 595 $(M+Na)^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.22 (1H, s), 7.70-7.67 (1H, d), 7.49-7.37 (4H, m), 7.30-6.70 (2H, m), 5.35-5.30 (1H, m), 4.30-4.15 (1H, m), 3.90-3.80 (1H, m), 3.54-3.52 (2H, m), 3.40-3.36 (1H, m), 3.32-3.21 (2H, m), 2.75 (3H, s), 1.66-1.60 (8H, m), 1.32-1.24 (2H, m).

Ejemplo 84: Síntesis de 3-[1-(azetidin-1-il)-2-metil-1-oxopropan-2-il]-1-[(2R)-2-(2-clorofenil)-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (1-253).

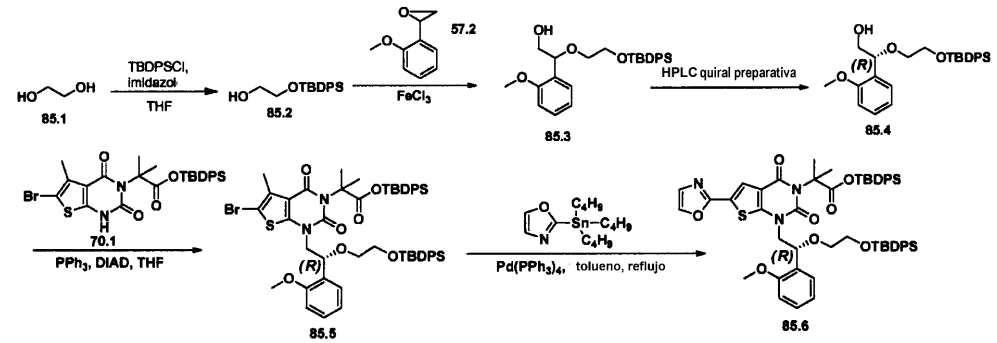


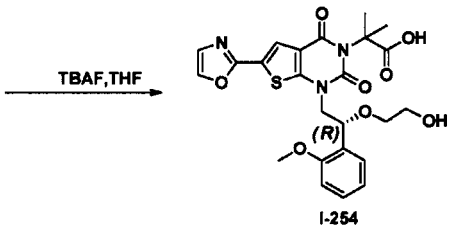
I-250 I-253

Se prepara el compuesto I-253 a partir del compuesto I-250 (Ejemplo 81) y azetidina de acuerdo con el método del Ejemplo 4. Se aísla un sólido blanco con un rendimiento de 49%. EM (ES): m/z 613 $(M+H)^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.24 (1H, s), 7.69-7.66 (1H, d), 7.48-7.38 (4H, m), 5.35-5.30 (1H, m), 4.30-4.21 (1H, m), 3.90-3.88 (4H, m), 3.57-3.48 (2H, m),

3.33-3.30 (1H, m), 3.27-3.24 (3H, m), 2.77 (3H, s), 2.12 (2H, m), 1.70-1.61 (8H, m), 1.38-1.25 (2H, m).

Ejemplo 85*:* Síntesis de 2-[1-[(2R)-2-(2-hidroxietoxi)-2-(2-metoxifenil)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-254).





Síntesis del compuesto 85.2. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 2 l se colocan 800 ml de tetrahidrofurano, etano-1,2-diol (40 g, 644.46 mmol, 1.00 equivalentes) e imidazol (61.4 g, 901.92 mmol, 1.40 equivalentes). Esto es seguido por la adición de 186.3 g de TBDPSCI a gotas con agitación a 0°C durante 30 min. La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se separan por filtración y la torta de

filtro se lava con 200 ml de EA. La mezcla resultante se lava con 200 ml de salmuera y se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:25). La purificación proporciona 83 g (43%) de 2-[(ter-butildifenilsili)oxi]etan-1-ol (85.2) como un aceite incoloro.

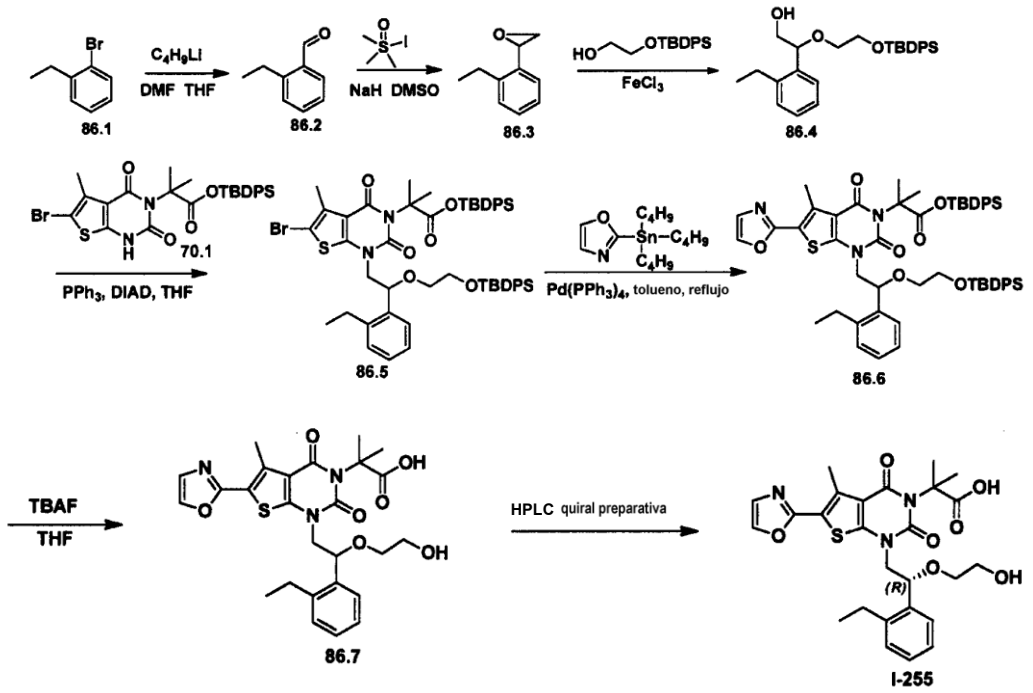
Síntesis del compuesto 85.3. Se prepara el compuesto 85.3 de acuerdo con el método utilizado para la síntesis de 57.3, sustituyendo 85.2 por isopropanol. Se aísla un aceite amarillo con un rendimiento de 5%.

Síntesis del compuesto 85.4. Los enantiómeros de 85.3 se separan por *HPLC* preparativa quiral bajo las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): Columna: Venusil Chiral OD-H, 21.1 *25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos e IPA (que se mantiene en IPA 2.0% durante 16 min); detector: UV 220/254 nm. Se obtienen 270 mg (39%) de 85.4 como un aceite amarillo.

Síntesis del compuesto I-254. Se prepara el compuesto I-254 de acuerdo con el método del Ejemplo 57. Purificación: El residuo obtenido después del tratamiento se aplica sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (40:1). La purificación proporciona 14 mg (4% de 70.1) del compuesto I-254 como un sólido blanco. EM (ES): m/z 468 $(M-C_2H_5O_2)^+$. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 1.65-1.67 (d, 6H), 2.69 (s, 3H), 3.20-3.39 (m, 1H), 3.41-3.49 (m, 1H), 3.51-3.57 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.88-3.95 (m, 1H), 4.20-4.27

(m, 1H), 5.16-5.21 (t, 1H), 6.78-6.81 (d, 1H), 6.88-6.93 (t, 1H), 7.13-7.18 (m, 2H), 7.41-7.44 (d, 1H), 7.95 (s, 1H).

Ejemplo 86: Síntesis de 2-[1-[(2R)-2-(2-etilfenil)-2-(2-hidroxietoxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-255).



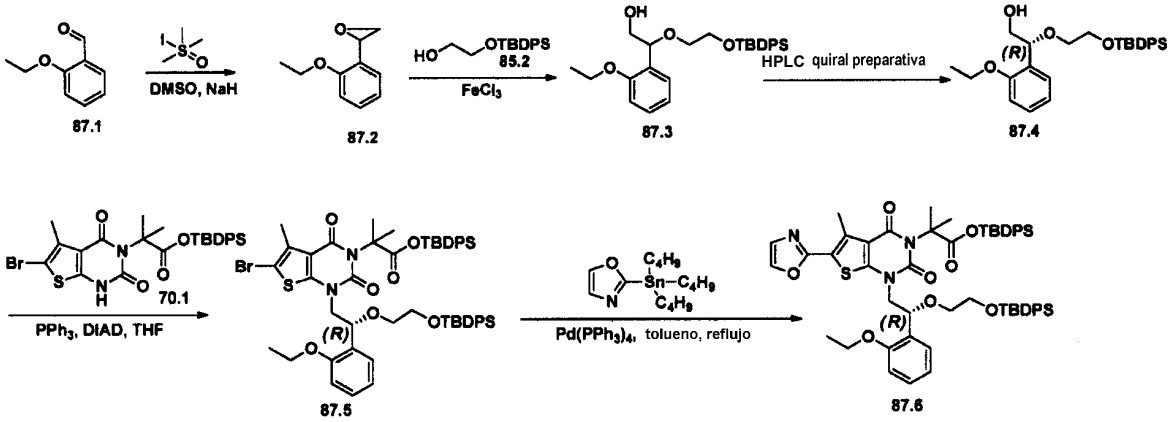
Síntesis del compuesto 86.5. Se prepara el compuesto 86.5 de una manera análoga al compuesto 85.3. Se aísla un aceite incoloro con un rendimiento de 2%.

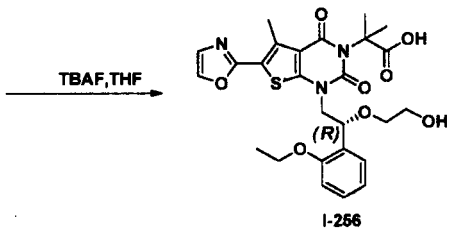
Síntesis del compuesto 86.7. Se prepara el compuesto 86.7 de acuerdo con el método del Ejemplo 57. Purificación: El residuo obtenido después del tratamiento se aplica sobre una placa de CCD con diclorometano/metanol/HOAc (40:1:0.1). La purificación proporciona 406 mg (57% de 70.1) de 86.7 como un

polvo blanco.

Síntesis de compuesto I-255. El enantiómero (R) se aísla de 406 mg de 86.7 por *HPLC* preparativa quiral bajo las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IA; fase móvil: hexanos (ácido acético 0.1%) : IPA = 75 : 25; detector: UV 254 nm. Se obtienen 44.5 mg del compuesto I-255 como un sólido blanco. EM (ES): m/z 528 (M+H). RMN ^{1}H (CD_3OD, 300 MHz): δ 7.98 (H, d, J = 0.6 Hz), 7.62-7.59 (1H, m), 7.31-7.21 (4H, m), 5.19-5.15 (1 H, dd, J, = 9 Hz, J_2 = 3.3 Hz), 4.26-4.20 (1H, dd, J_1 = 14.7 Hz, J_2 = 3.3 Hz), 3.93 -3.85 (1H, dd, J_1 = 14.7 Hz, J_2 = 9Hz), 3.57-3.53 (2H, m), 3.49-3.40 (1H, m), 2.96-2.87 (1H, m), 2.80-2.70 (4H, m), 1.81 (3H, s), 1.80 (3H, s), 1.30-1.25 (3H, t, J = 7.5 Hz).

Ejemplo 87: Síntesis del ácido 2-[1-[(2R)-2-(2-etoxifenil)-2-(2-hidroxietoxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-256).

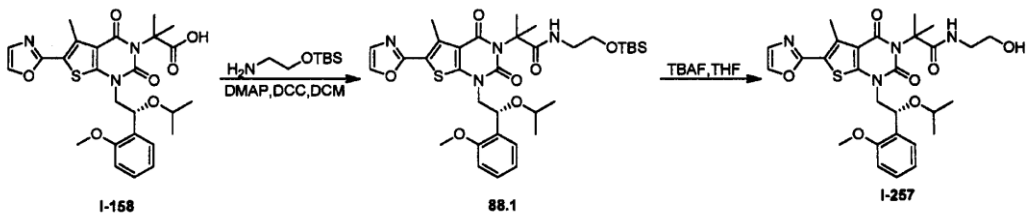




Síntesis del compuesto 87.4. Se prepara el compuesto 87.4 a partir de 87.1 de una manera análoga al compuesto 57.5. Se aísla un aceite amarillo con un rendimiento total de 2%.

Síntesis de compuesto I-256. Se prepara el compuesto I-256 a partir de 87.4 y 70.1 de una manera análoga a la síntesis del compuesto I-158 (Ejemplo 57). EM (ES): m/z 482 $(M-C_2H_5O_2)^+$. 544 $(M+H)^+$. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 1.31-1.41 (t, 3H), 1.72-1.74 (d, 2H), 2.77-2.81 (s, 3H), 3.32-3.68 (m, 4H), 4.02-4.11 (m, 2H), 4.21-4.23 (m, 2H), 5.30-5.35 (t, 1H), 6.93-7.31 (m, 2H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.52-7.54 (d, 1H), 7.98 (s, 1H).

Ejemplo 88: Síntesis de N-(2-hidroxietil)-2-[1-[(2R)-2-(2-metoxifenil)-2-(propan-2-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanamida (I-257).

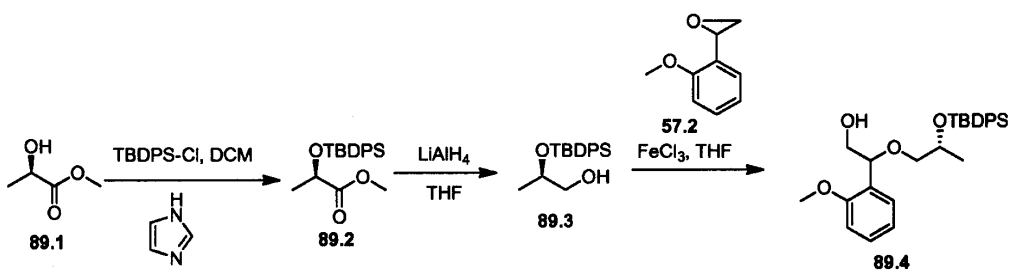


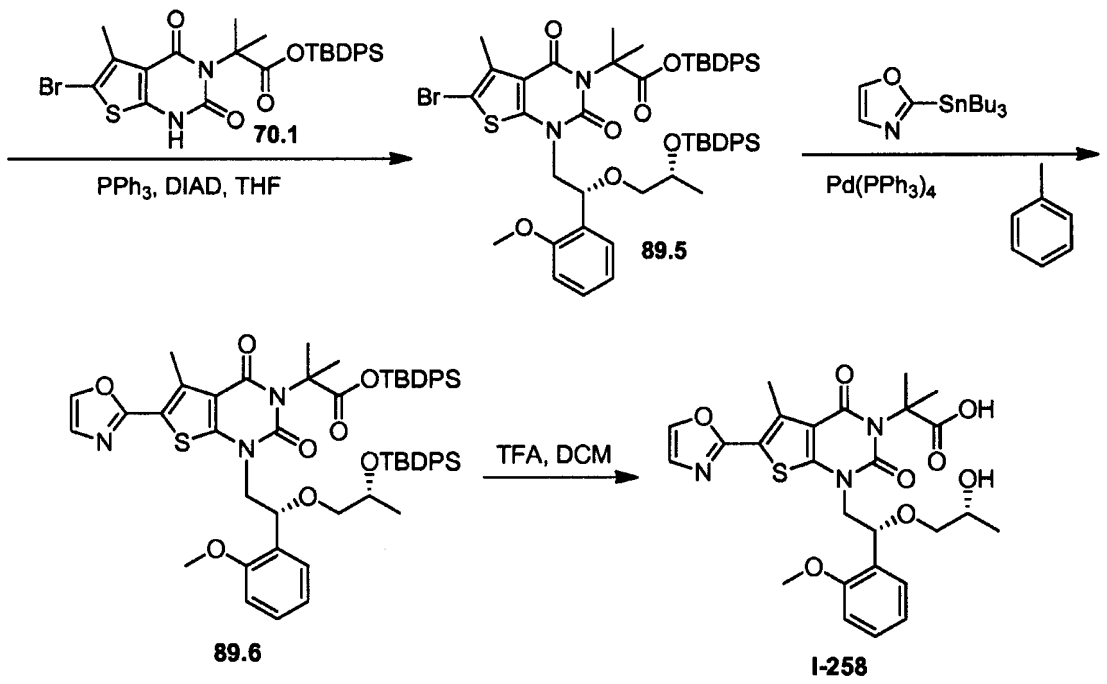
Síntesis de 88.1. Se prepara el compuesto 88.1 a partir del compuesto I-158 (Ejemplo 57) de una manera análoga

al Ejemplo 4. Se aísla un sólido blanco con un rendimiento de 48%.

Síntesis de compuesto 1-257. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se coloca 88.1 (50 mg, 0.07 mmol, 1.00 equivalentes), TBAF (20 mg, 0.08 mmol, 1.05 equivalentes) y 5 ml de tetrahidrofurano. La solución resultante se agita durante 3 h a temperatura ambiente y después se concentra bajo vacío. El residuo se purifica por CCD con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para proporcionar 8 mg (19%) del compuesto I-257 como un sólido amarillo claro. EM (ES): m/z 571 (M+H). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD): δ 1.14-1.15 (m, 6H), 1.71-1.96 (m, 6H), 2.41 (s, 3H), 3.33 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.74 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 5.13 (s, 1H), 7.00 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.28-7.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.46-7.48 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H).

Ejemplo 89: Síntesis del ácido 2-[1-[(2R)-2-[(2R)-2-hidroxipropoxi]-2-(2-metoxifenil)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-258).





Síntesis del compuesto 89.2. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 250 ml, se colocan 100 ml de diclorometano, (2R)-2-hidroxipropanoato de metilo (10 g, 96.06 mmol, 1.00 equivalentes) y 1H-imidazol (9.8 g, 143.95 mmol, 1.50 equivalentes) Esto es seguido por la adición de TBDPSCI (29.1 g, 112.45 mmol, 1.17 equivalentes) a gotas con agitación a 0°C. La solución resultante se agita durante 2 h a temperatura ambiente y después se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50). La purificación proporciona 32 g (97%) de 89.2 como un aceite incoloro.

Síntesis del compuesto 89.3. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 500 ml se colocan 200 ml de tetrahidrofurano y 89.2 (28 g, 81.75 mmol, 1.00 equivalentes)

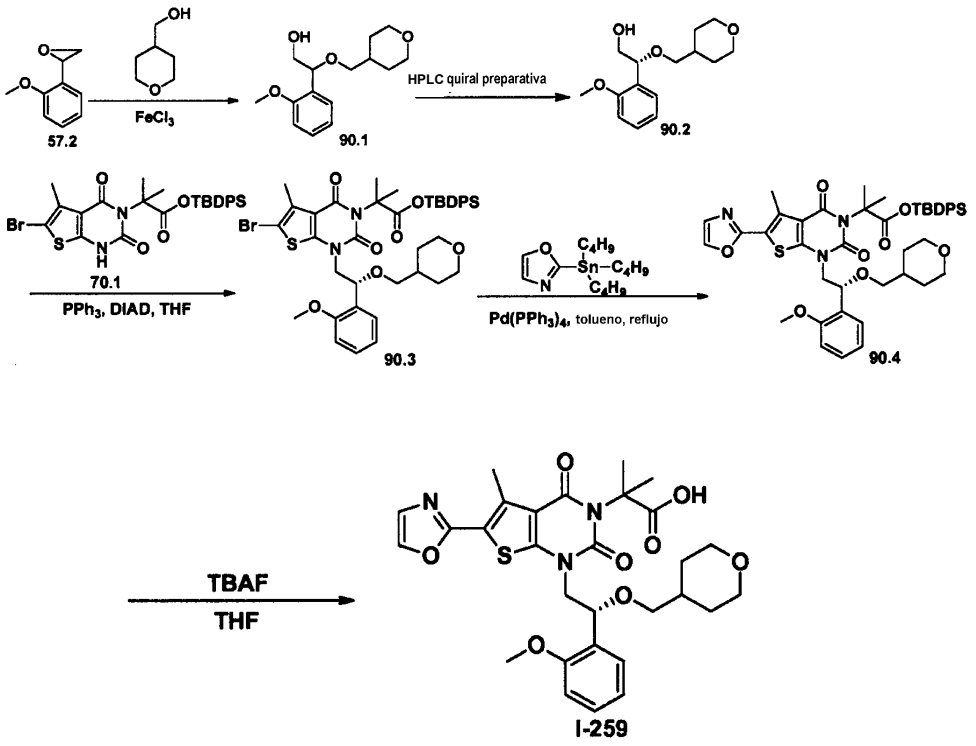
Esto es seguido por la adición de $LiAlH_4$ (1.56 g, 41.11 mmol, 0.50 equivalentes) en porciones a -30°C. La solución resultante se agita durante 30 min a -30°C. La reacción después se suspende por la adición de 100 ml de NH_4Cl acuoso saturado. La solución resultante se extrae con 3 x 200 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan y concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:30). Esto resulta en 11.8 g (46%) de (2R)-2-[(ter-butildifenilsilil)oxi]propan-1-ol (89.3) como un aceite incoloro.

Síntesis del compuesto 89.4. Se prepara el compuesto 89.4 a partir de 57.2 y el compuesto 89.3 de una manera análoga al compuesto 57.3. Se aísla un aceite incoloro con un rendimiento de 1%.

Síntesis de compuesto I-258. Se prepara el compuesto I-258 a partir de 89.4 y 70.1 de una manera análoga a la preparación del compuesto 14.5. Se aísla un sólido blanco con un rendimiento de 22% a partir de 70.1. EM (ES): m/z 544 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1.05 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.79-1.80 (m, 6H), 2.81 (s, 3H), 3.13-3.18 (m, 1H), 3.83-3.87 (m, 4H), 4.01-4.06 (m, 1H), 4.28-4.34 (m, 1 H), 5.27-5.31 (m, 1 H), 6.94 (d, *J* = 8.4, 1 H), 7.03 (t, *J* = 7.6, 1 H), 7.26-7.30 (M, 2H), 7.54 (d, *J* = 7.6, 1 H), 7.98 (s, 1 H).

Ejemplo 90: Síntesis del ácido 2-[1-[(2R)-2-(2-

metoxifenil)-2-(oxan-4-ilmetoxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-259).

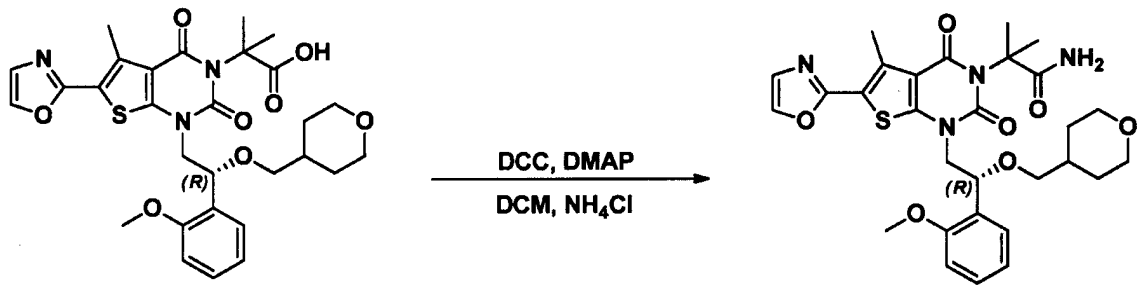


Síntesis del compuesto 90.2. Se prepara el compuesto 90.2 a partir de 57.2 y (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol de una manera análoga a la síntesis de 57.5. Separación quiral: Gitson Gx 281; Columna: Venusil Chiral OD-H, 0.46*25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos y EtOH (que se mantiene en EtOH 5.0% durante 18 min); detector: UV 254 nm. Se aíslan 970 mg (12%) de un aceite incoloro

Síntesis de compuesto I-259. Se prepara el compuesto I-259 a partir de 90.2 y 70.1 de una manera análoga a la

preparación del compuesto I-158, Ejemplo 57. EM (ES): m/z 584 (M+H). RMN ^{1}H (300 MHz, CD_3OD): δ 1.13-1.46 (m, 2H), 1.51-1.57 (m, 2H), 1.62-1.80 (m, 7H), 2.76-2.81 (s, 3H), 3.07-3.12 (t, 1H), 3.25-3.56 (m, 3H), 3.82-3.92 (m, 5H), 4.09-4.21 (m, 2H, 5.21-5.26 (t, 1H), 6.95-7.05 (m, 2H), 7.32-7.32 (m, 2H), 7.44-7.47 (m, 1H), 8.00 (s, 1H).

Ejemplo 91: Síntesis de 2-[1-[(2R)-2-(2-metoxifenil)-2-(oxan-4-ilmetoxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanamida (I-260).

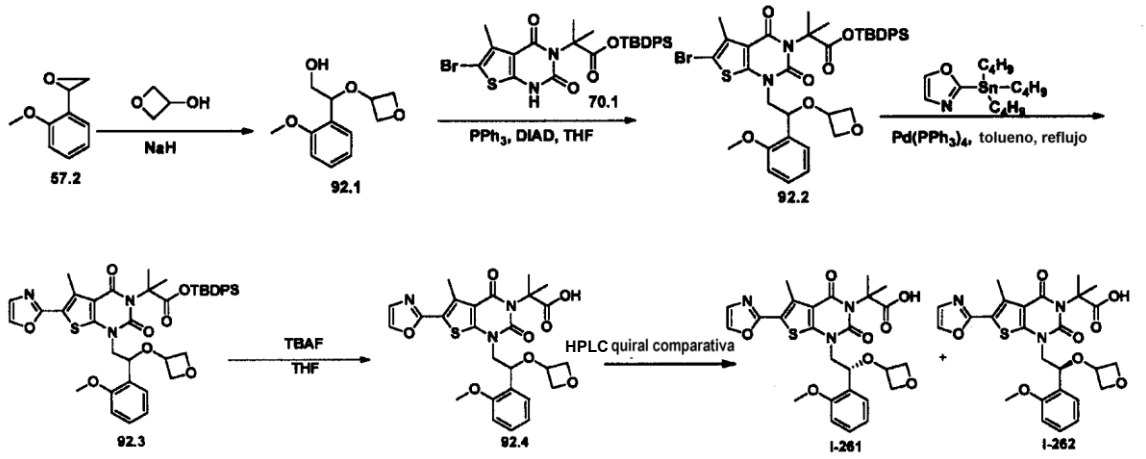


I-259 I-260

Se prepara el compuesto I-260 a partir del compuesto I-259 (Ejemplo 90) de acuerdo con el método del Ejemplo 4. Se aísla un sólido blanco con un rendimiento de 43%. EM (ES): m/z 583 $(M+H)^+$, 605 $(M+Na)^+$. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8.22 (1H, s), 7.39-7.26 (3H, m), 7.05-6.97 (3H, m), 6.70 (1H, s amplio), 5.12-5.08 (1H, m), 4.07-3.94 (2H, m), 3.78-3.70 (5H, m), 3.19-3.00 (4H, m), 2.73 (3H, s), 1.65-1.64 (7H, m), 1.44-1.36 (2H, m), 1.20-0.99 (2H,

m).

Ejemplo 92: Síntesis del ácido (R)-2-(1-(2-(2-metoxifenil)-2-(oxetan-3-iloxi)etil)-5-metil-6-(oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metilpropanoico (I-261) y el Ejemplo 93: Síntesis del ácido (S)-2-(1-(2-(2-metoxifenil)-2-(oxetan-3-iloxi)etil)-5-metil-6-(oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-dipirimidin-3(4H)-il)-2-metilpropanoico (I-262).



Síntesis del compuesto 92.1. Se prepara el compuesto 92.1 a partir de 57.2 de una manera análoga a la preparación de 73.2. Se aísla un aceite amarillo con un rendimiento de 8%.

Síntesis del compuesto 92.4. Se prepara el compuesto 92.4 a partir de 92.1 y 70.1 de una manera análoga a la síntesis del compuesto I-158, Ejemplo 57. Se

aísla un sólido blanco con un rendimiento de 15% a partir de 70.1

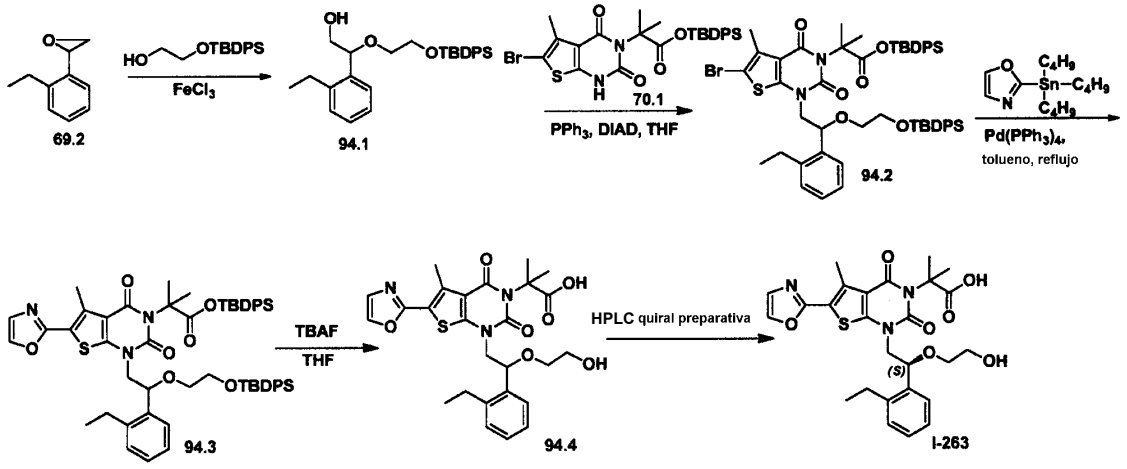
Síntesis de los compuestos I-261 y 1-262. Los enantiómeros de 92.4 (100 mg) se separan por *HPLC* preparativa quiral bajo las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): Columna: Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos (DEA 0.1%) y etanol (DEA 0.2%) (se mantiene a 25.0% de etanol (DEA 0.2%) durante 8 minutos); detector: UV 220/250 nm. Se obtienen 11.1 mg del compuesto I-261 y 10.2 mg del compuesto I-262.

Datos analíticos para el compuesto I-261: EM (ES): m/z 542 $(M+H)^+$. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 1.68-1.69 (d, 6H), 2.73 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.10-4.16 (m, 1H), 4.26-4.38 (m, 3H), 4.61-4.71 (m, 3H), 6.02 (s amplio, 1H), 7.00-7.08 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.37-7.40 (m, 1H), 7.42-7.56 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 12.4 (s amplio, 1H).

Datos analíticos para el compuesto I-262: EM (ES): m/z 542 $(M+H)^+$. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 1.68-1.69 (d, 6H), 2.73 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.10-4.16 (m, 1H), 4.26-4.38 (m, 3H), 4.61-4.71 (m, 3H), 6.01 (s amplio, 1H), 7.00-7.08 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.37-7.40 (m, 1H), 7.42-7.56 (m, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 12.40 (s amplio, 1 H).

Ejemplo 94: Síntesis de 2-[1-[(2S)-2-(2-etilfenil)-2-(2-hidroxietoxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-

2-metilpropanoico (I-263).



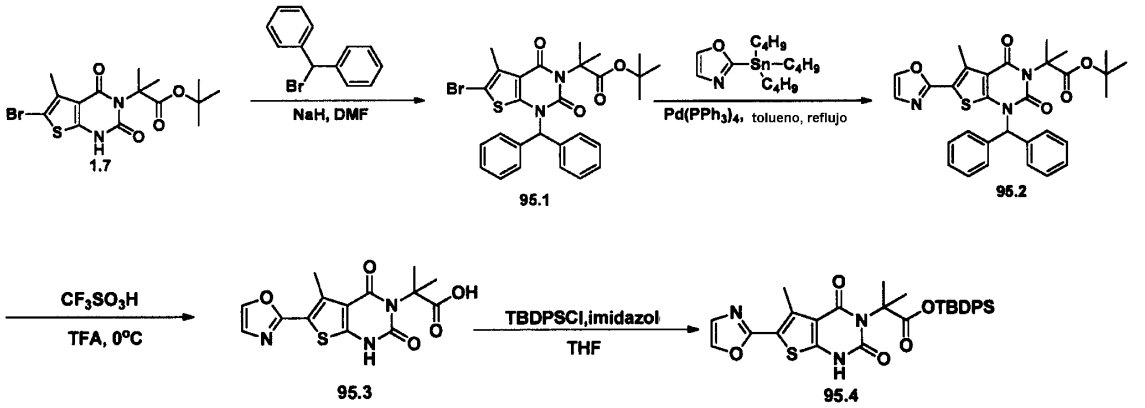
Síntesis del compuesto 94.1. El compuesto 94.1 se prepara a partir de 69.2 utilizando el mismo método que para 57.3. Se aísla un aceite incoloro con un rendimiento de 2%.

Síntesis del compuesto 94.4. El compuesto 94.4 se prepara a partir de 94.1 y 70.1 utilizando el mismo método que para el compuesto I-158, Ejemplo 57. Se aísla un polvo blanco con 57% de rendimiento.

Aislamiento del compuesto I-263. Los enantiómeros de 94.4 (406 mg) se separan por *HPLC* preparativa quiral bajo las siguientes condiciones: Columna: CHIRAPLAK IA; fase móvil: hexanos (ácido acético 0.1%);IPA = 75:25; detector: UV 254 nm. Se obtienen 34.2 mg del compuesto I-263 como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 528 $(M+H)^+$. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): 7.98 (1H, d, *J*=0.6 Hz), 7.62-7.59 (1H, m), 7.31-7.21 (4H, m), 5.19-5.15 (1H, dd, J_1=9 Hz, J_2=3.3 Hz), 4.26-4.20 (1H, dd, J_1=14.7 Hz, J_2=3.3 Hz), 3.93-3.85 (1H, dd, J_1=14.7 Hz, J_2=9 Hz), 3.57-3.53

(2H, m), 3.49-3.40 (1H, m), 2.96-2.87 (1H, m), 2.80-2.70 (4H, m), 1.81 (3H, s), 1.80 (3H, s), 1.30-1.25 (3H, t, *J*=7.5 Hz).

Ejemplo 95: Síntesis del intermediario 95.4



Síntesis del compuesto 95.1. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 250 ml, se coloca 1.7 (5 g, 12.40 mmol, 1.00 equivalentes), 60 ml de N,N-dimetilformamida, [bromo(fenil)metil]benceno (3.966 g, 16.05 mmol, 1.29 equivalentes) e hidruro de sodio (644.8 mg, 16.12 mmol, 1.30 equivalentes, 60%). La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La reacción después se suspende por la adición de 300 ml de agua. La solución resultante se extrae con 4 x 200 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan, se lavan con 200 ml de salmuera, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:30). La purificación proporciona 1.93 g (27%) de 95.1 como un sólido amarillo.

Síntesis del compuesto 95.2. En un matraz de fondo

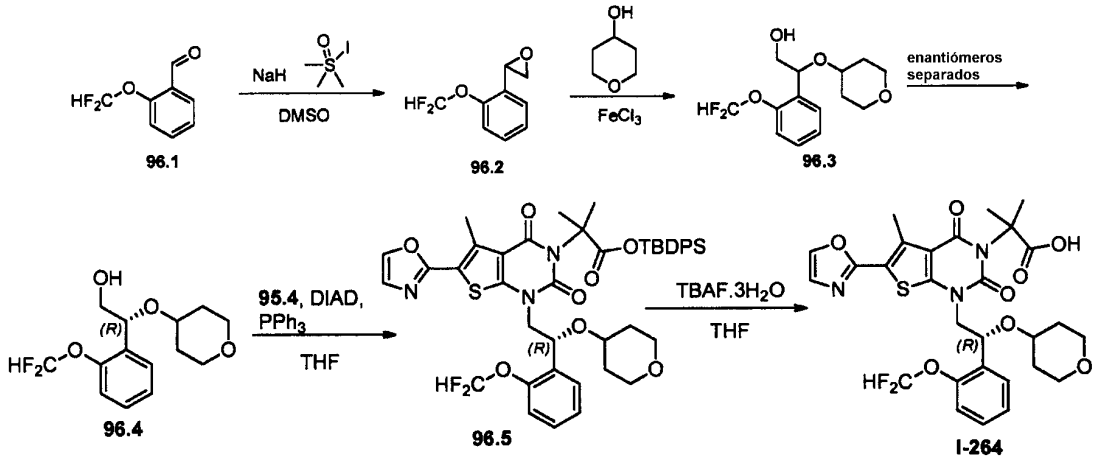
redondo de 3 cuellos de 250 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se coloca 95.1 (8.15 g, 14.31 mmol, 1.00 equivalentes), 40 ml de tolueno, 2-(tributilestannil)-1,3-oxazol (10.024 g, 27.99 mmol, 1.96 equivalentes) y $Pd(PPh_3)_4$ (2.426 g, 2.10 mmol, 0.15 equivalentes). La solución resultante se agita bajo una atmósfera de N_2 durante la noche a 110°C en un baño de aceite y después se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20). La purificación proporciona 5.5 g (69%) de 95.2 como un sólido café.

Síntesis del compuesto 95.3. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 250 ml, se coloca 95.2 (5.5 g, 9.86 mmol, 1.00 equivalentes), 30 ml de ácido trifluoroacético y 2.97 g de CF_3SO_3H. La solución resultante se agita durante 3 h a 0°C en un baño de agua/hielo y después se diluye con 300 ml de agua. Los sólidos se recolectan por filtración y después se disuelven en 100 ml de etanol. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. Los sólidos se recolectan por filtración para proporcionar 2.5 g (76%) de 95.3 como un sólido blanco.

Síntesis del compuesto 95.4. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml se coloca 95.3 (2.556 g, 7.58 mmol, 1.00 equivalentes), 20 ml de tetrahidrofurano, ter-butil(cloro)difenilsilano (4.181 g, 15.21 mmol, 2.00 equivalentes) e imidazol (1.038 g, 15.26 mmol, 2.01

equivalentes). La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente y después se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:30). La purificación proporciona 4 g (92%) de 95.4 como un sólido blanco.

Ejemplo 96: Síntesis del ácido 2-[1-[(2R)-2-[2-(difluorometoxi)fenil]-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-264).

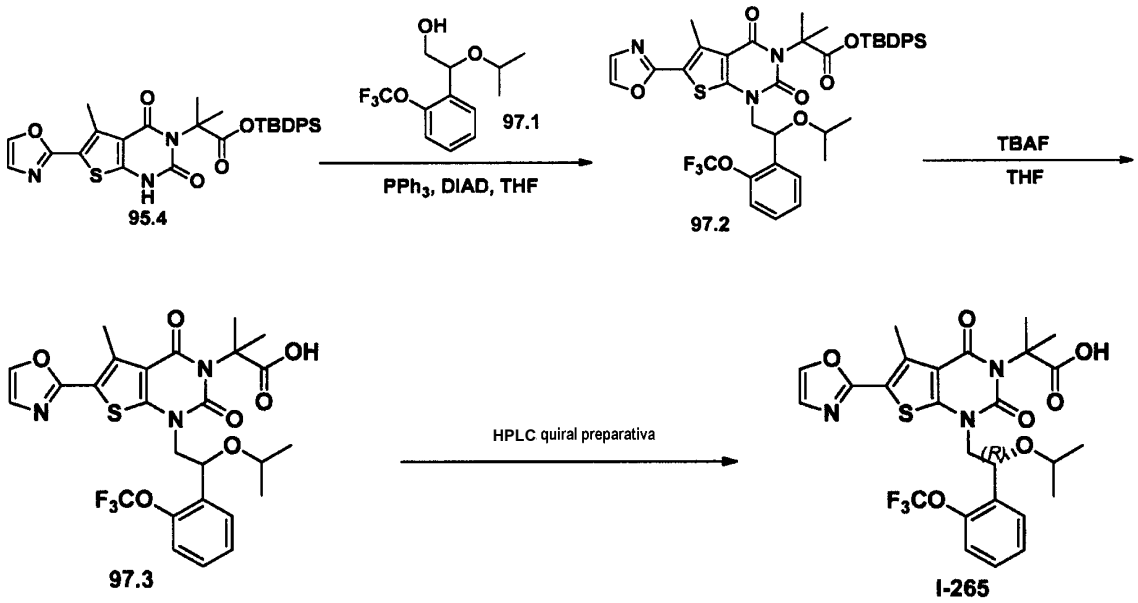


Síntesis del compuesto 96.4. El compuesto 96.4 se prepara a partir 2-(difluorometoxi)benzaldehído de acuerdo con el procedimiento para la síntesis de 57.5. Separación quiral: Gilson Gx 281; columna: Venusil Chiral OD-H, 21.1*25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos y etanol (que se mantiene en etanol 2% durante 13 min); detector: UV 254/220 nm. Se aíslan 248 mg (2% de rendimiento general a partir 96.1) de un aceite incoloro.

Síntesis de compuesto I-264. El compuesto I-264 se

prepara a partir del intermediario 95.4 y 96.4 de una manera análoga al compuesto 67.8. Se aísla un sólido blanco con un rendimiento de 20% a partir de 95.4. EM (ES): *m/z* 607 $(M+H)^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.23-1.30 (m, 2H), 1.65 (m, 8H), 2.75 (s, 3H), 3.24-3.27 (m, 2H), 3.50-3.53 (m, 2H), 3.96-4.18 (m, 2H), 5.26-5.27 (m, 1H), 7.00-7.65 (m, 5H), 8.24 (s, 1H), 12.42 (s, 1H).

Ejemplo 97: Síntesis del ácido (R)-2-(1-(2-isopropoxi-2-(2-(trifluorometoxi)fenil)etil)-5-metil-6-(oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metilpropanoico (I-265).



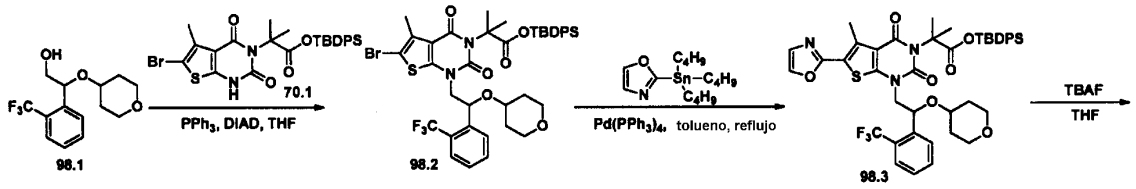
Síntesis del compuesto 97.1. El compuesto 97.1 se prepara a partir de 2-(trifluorometoxi)benzaldehído e isopropanol utilizando el mismo método que para el compuesto 57.3. Se aísla un aceite incoloro con un rendimiento general

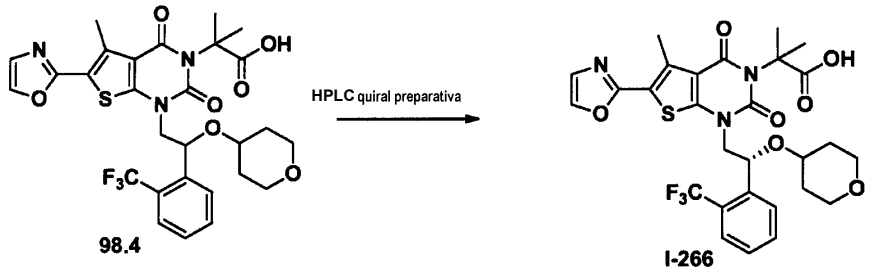
de 17%.

Síntesis del compuesto 97.3. Se prepara el compuesto 97.3 a partir de 95.4 y 97.1 de una manera análoga al Ejemplo 96. Se aísla un sólido blanco con un rendimiento de 23% a partir de 95.4.

Síntesis de compuesto I-265. Se aísla el enantiómero R a partir de 390 mg de 97.3 por *HPLC* preparativa quiral bajo las siguientes condiciones: Gilson Gx 281; columna: Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos (TFA 0.1%) e IPA (TFA 0.1%) (se mantiene en IPA 4% (TFA 0.1%) en 10 min); detector: UV 254/220 nm. Se obtienen 56.2 mg de un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 582 $(M+H)^+$. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 8.23 (s, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 5.16 (t, 1H, *J* = 6.6 Hz), 4.06-3.97 (m, 2H), 3.46-3.32 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.65 (d, 6 H, *J* = 1.2 Hz), 0.95 (t, 6 H, *J* = 6.0 Hz).

Ejemplo 98: Síntesis del ácido 2-metil-2-[5-metil-1-[(2R)-2-(oxan-4-iloxi)-2-[2-(trifluorometil)fenil]etil]-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]propanoico (I-266).

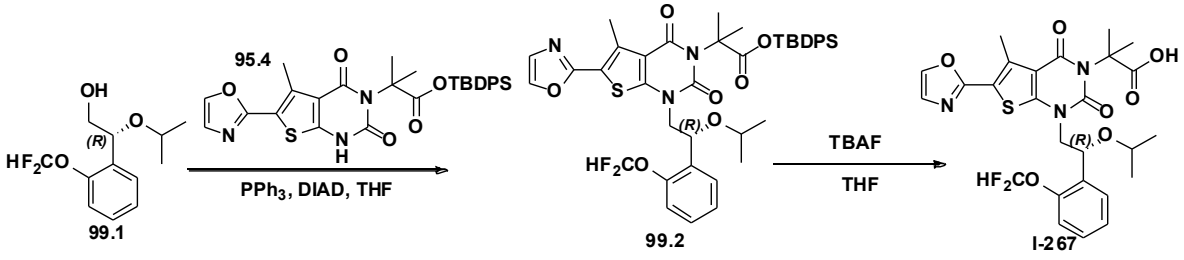




Síntesis del compuesto 98.1. El compuesto 98.1 se prepara a partir de 2-(trifluorometoxi)benzaldehído y oxan-4-ol utilizando el mismo método que para el compuesto 57.3. Se aísla un aceite incoloro con un rendimiento de 5% a partir de 2-(trifluorometoxi)benzaldehído.

Síntesis de compuesto I-266. compuesto I-266 se prepara a partir de 98.1 y 70.1 de una manera análoga al Ejemplo 97. EM (ES): *m/z* 608 $(M+H)^+$. RMN ^1H (CD_3OD, 300 MHz): 7.90 (2H, m), 771-7.63 (2H, m), 7.48-7.43 (1H, m), 7.20 (1H, s), 5.35-5.34 (1H, m), 4.30-4.24 (1H, m), 3.89-3.70 (1H, m), 3.55-3.34 (2H, m), 3.33-3.20 (2H, m), 2.73 (3H, s), 1.71-1.50 (8H, m), 1.37-1.20 (2H, m).

Ejemplo 99: Síntesis del ácido 2-[1-[(2R)-2-[2-(difluorometoxi)fenil]-2-(propan-2-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]-pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-267).

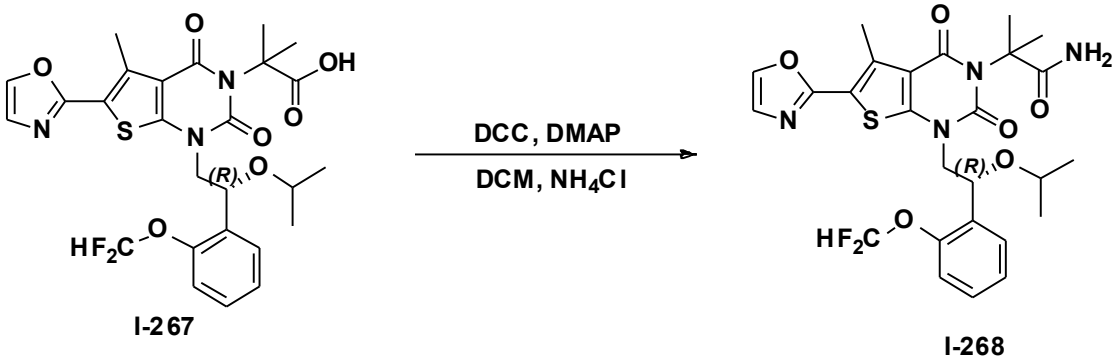


Síntesis del compuesto 99.1. El compuesto 99.1 se prepara a partir de 2-(difluorometoxi)benzaldehído e isopropanol utilizando el mismo método que para el compuesto 57.5.

Purificación: Columna Venusil chiral OD-H, 0.46*25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos:IPA = 98:2; detector: UV 220 nm. Se aísla un sólido blanco con un rendimiento de 13% a partir de 2-(difluorometoxi)benzaldehído.

Síntesis de compuesto I-267. El compuesto I-267 se prepara a partir de 99.1 y 95.4 de una manera análoga al compuesto I-264 (Ejemplo 96). Se aísla un sólido blanco con un rendimiento de 37% a partir de 95.4. EM (ES): *m/z* 564 $(M+H)^+$. RMN ^1H (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 12.38 (1H, s amplio), 8.23 (1H, s), 7.62-7.61 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 7.60-7.22 (3H, m), 7.20-6.97 (2H, m), 5.20-5.16 (1H, t), 4.04 (2H, m), 3.47-3.33 (1H, m), 2.74 (3H, s), 1.65-1.64 (6H, d, *J* = 2.1 Hz), 0.98-0.93 (6H, m).

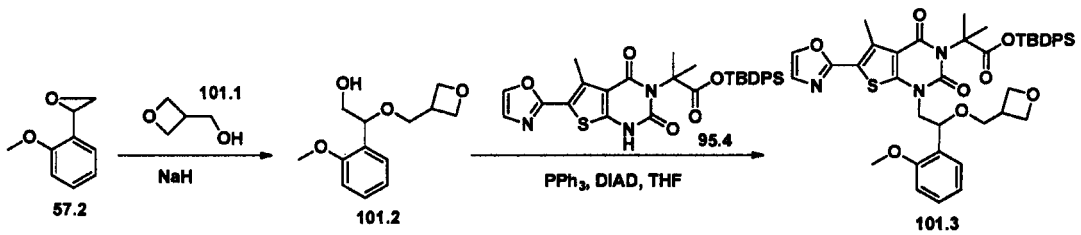
Ejemplo 100: Síntesis de 2-[1-[(2R)-2-[2-(difluorometoxi)fenil]-2-(propan-2-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanamida (I-268).

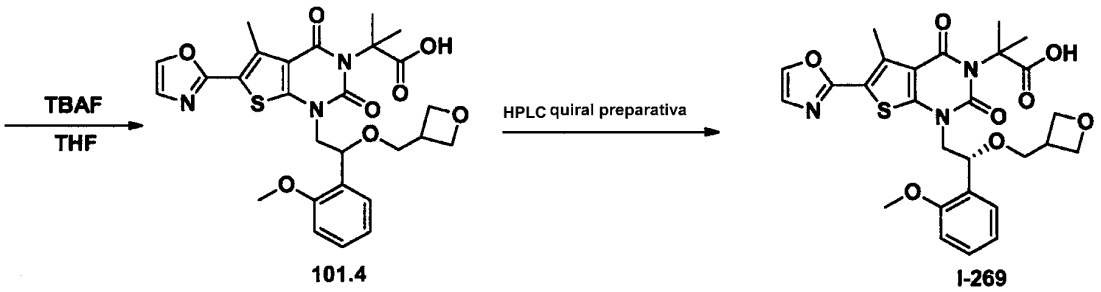


I-267 I-268

El compuesto I-268 se prepara a partir de I-267 y cloruro de amonio utilizando el mismo método que el Ejemplo 4. Se aísla un sólido blanco con un rendimiento de 80%. EM (ES): *m/z* 563 $(M+H)^+$. RMN ^1H (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8.22 (1H, s), 7.62-7.60 (1H, m), 7.31 (1H, m), 7.39-7.32 (3H, m), 7.21-6.96 (3H, m), 5.18 (1H, m), 4.03 (2H, m), 3.45-3.41 (1H, m), 2.73 (3H, s), 1.63 (6H, d), 0.96 (6H, d).

Ejemplo 101: Síntesis del ácido (R)-2-(1-(2-(2-metoxifenil)-2-(oxetan-3-ilmetoxi)etil)-5-metil-6-(oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metilpropanoico (I-269).

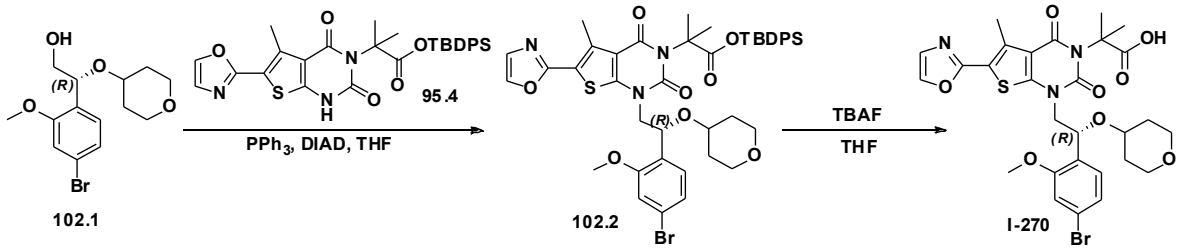




Síntesis del compuesto 101.2. El compuesto 101.1 se prepara a partir de 57.2 y 101.1 disponible comercialmente de una manera análoga a 73.2. Se aísla un aceite incoloro con un rendimiento de 38%.

Síntesis de compuesto I-269. El compuesto I-269 se prepara a partir de 95.4 y 101.2 de una manera análoga a I-265 (Ejemplo 97). Se aísla un sólido blanco con un rendimiento de 2% total a partir de 95.4.EM (ES): *m/z* 556 $(M+H)^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.70 (d, 6H), 2.69 (s, 3H), 3.08-3.12 (m, 1H), 3.62-3.81 (m, 5H), 4.16-4.23 (m, 3H), 4.32-4.28 (m, 1H), 4.48-4.54 (m, 2H), 6.09 (m, 1H), 6.99-7.09 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.38-7.40 (m, 1H), 7.43-7.57 (m, 1H), 8.17 (s, 1H).

Ejemplo 102: ácido 2-[1-[(2R)-2-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-270).

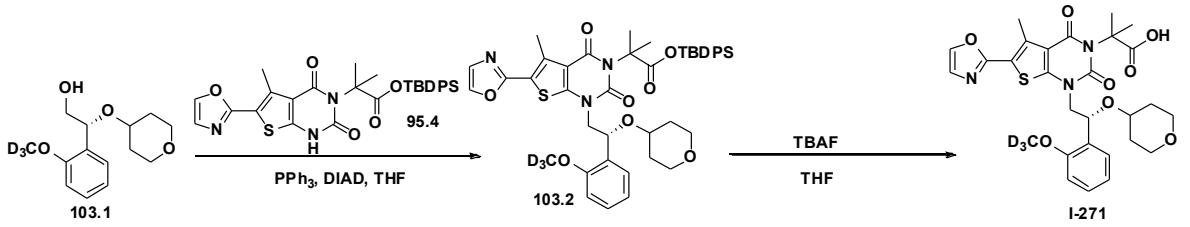


Síntesis del compuesto 102.1. El compuesto 102.1 se prepara a partir de 4-bromo-2-metoxibenzaldehído y oxan-4-ol de una manera análoga a 57.5. El enantiómero R se aísla por *HPLC* preparativa quiral bajo las siguientes condiciones: Columna: Chiralcel OJ-H: 0.46*25 cm, 5 µm; fase móvil, hexanos:EtOH = 75:25; detector: 254 nm. Se aísla un sólido blanco con un rendimiento total de 2%.

Síntesis de compuesto I-270. El compuesto I-270 se

prepara a partir de 95.4 y 102.1 de una manera análoga a I-264 (Ejemplo 96). Se aísla un sólido blanco con un rendimiento total de 27% a partir de 95.4. EM (ES): *m/z* 650 $(M+H)^+$. RMN ^1H (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8.24 (1H, s), 7.43-7.39 (2H, m), 7.25-7.21 (2H, m), 5.23-5.19 (1H, m), 4.07-3.95 (2H, m), 3.83 (3H, s), 3.59-3.49 (2H, m), 3.32-3.20 (2H, m), 2.75 (3H, s), 1.67-1.64 (8H, m), 1.35-1.31 (2H, m).

Ejemplo 103: Síntesis del ácido 2-[1-[(2R)-2-[2-(d_3)metoxifenil]-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-dipirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-271).

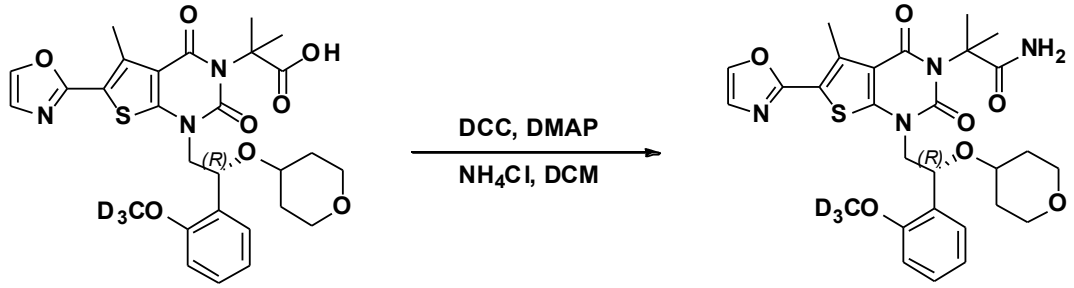


Síntesis del compuesto 103.1. El compuesto 103.1 se prepara a partir de 2-(d_3)metoxibenzaldehído y oxan-4-ol de una manera análoga a 57.5. El enantiómero R se aísla por *HPLC* preparativa quiral bajo las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): Columna: Venusil Chiral OD-H: 21.1*25 cm, 5 µm; fase móvil, hexanos y EtOH (EtOH 5% por 12 min); detector: 220/254 nm. Se aísla un sólido blanco con un rendimiento total de 9%.

Síntesis de compuesto I-271. El compuesto I-271 se prepara a partir de 95.4 y 103.1 de una manera análoga al Ejemplo 96. Se aísla un sólido blanco con un rendimiento total

de 42% a partir de 95.4. EM (ES): *m/z* 573 $(M+H)^+$. RMN ^1H (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 12.4 (1H, s amplio), 8.25 (1H, s), 7.50-7.49 (1H, d), 7.39 (1H, m), 7.34-7.28 (1H, m), 7.06-6.99 (2H, m), 5.30-5.26 (1H, m), 4.07-3.80 (2H, m), 3.59-3.48 (2H, m), 3.39-3.32 (1H, m), 3.27-3.20 (2H, m), 2.75 (3H, s), 1.69-1.67 (8H, m), 1.38-1.21 (2H, m).

Ejemplo 104: Síntesis de 2-[1-[(2R)-2-[2-(d_3)metoxifenil]-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-dipirimidin-3-il]-2-metilpropanamida (I-272).

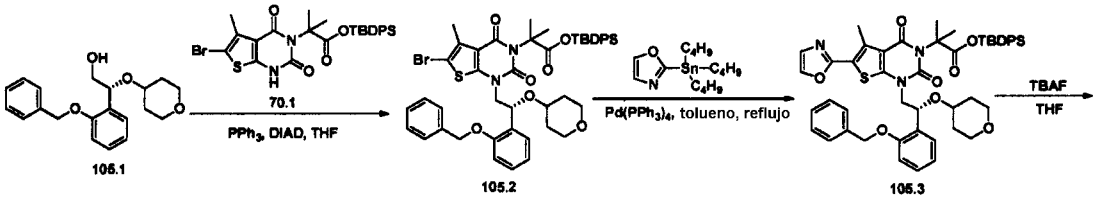


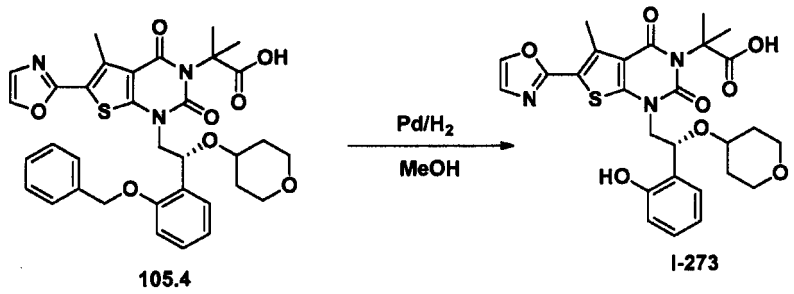
I-271 I-272

El compuesto I-272 se prepara a partir de I-271 (Ejemplo 103) y cloruro de amonio utilizando el mismo método que para el Ejemplo 4. Se aísla un sólido blanco con un rendimiento de 57%. EM (ES): *m/z* 594 $(M+Na)^+$. RMN ^1H (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 1.20-1.33 (m, 2H), 1.65-1.67 (m, 8H), 2.75 (s, 3H), 3.20-3.26 (m, 2H), 3.33-3.37 (m, 1H), 3.50-3.58 (m, 2H), 3.94-4.04 (m, 2H), 5.26-5.31 (s, 1H), 6.99-7.06 (m, 4H), 7.27-7.29 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.47-7.50 (d, 1H), 8.22 (s, 1H).

Ejemplo 105: Síntesis del ácido 2-[1-[(2R)-2-(2-

hidroxifenil)-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-273).





Síntesis del compuesto 105.1. El compuesto 105.1 se prepara a partir de 2-(benciloxi)benzaldehído y oxan-4-ol de una manera análoga al 57.5. El enantiómero R se aísla por SCF preparativa bajo las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak AD-H, 2*25 cm; fase móvil: CO_2 (75%), etanol (25%); detector: UV 254 nm. Se aísla el producto con un rendimiento total de 10% a partir de 2-(benciloxi)benzaldehído.

Síntesis del compuesto 105.4. El compuesto 105.4 se prepara a partir de 70.1 y 105.1 de una manera análoga al Ejemplo 57. Se aísla un sólido blanco con un rendimiento total de 25% a partir de 70.1.

Síntesis de compuesto I-273. En un matraz de fondo

redondo de 100 ml se coloca 105.4 (100 mg, 0.15 mmol, 1.00 equivalentes) y 20 ml de metanol. Esto es seguido por la adición de 20 mg de paladio en carbono. El matraz se evacua y se purga tres veces con nitrógeno, seguido por purgado con hidrógeno. La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. Los sólidos se recolectan por filtración. El filtrado se concentra bajo vacío. El residuo se purifica por cromatografía en capa delgada revelado con diclorometano/MeOH/HOAc (30:1:0.15). Se obtienen 35.7 mg (41%) de I-273 como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 556 $(M+H)^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.18-1.34 (m, 2H), 1.57-1.62 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.12-3.35 (m, 3H), 3.50-3.70 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 4.11-4.14 (m, 1H), 5.23-5.28 (m, 1H), 6.81-6.85 (m, 2H), 7.06-7.11 (m, 1H), 7.36-7.37 (m, 1H).

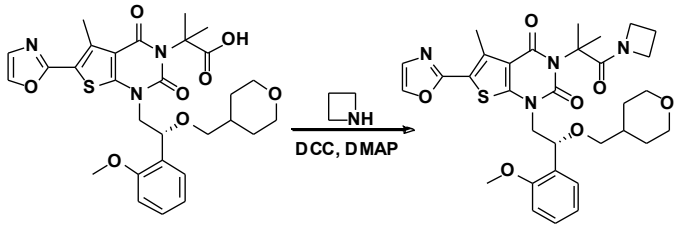
Ejemplo 106: Síntesis de 2-[1-[(2R)-2-[2-(difluorometoxi)fenil]-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanamida (1-274).



I-264 **I-274**

El compuesto I-274 se prepara a partir de I-264 (Ejemplo 96) y cloruro de amonio de una manera análoga al Ejemplo 4. Se aísla 63.4 mg de un sólido blanco con un rendimiento de 57%. EM (ES): *m/z* 627 $(M+Na)^+$. RMN ^1H (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 1.24-1.34 (m, 2H), 1.63-1.65 (m, 8H), 2.74 (s, 3H), 3.20-3.26 (m, 2H), 3.32 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 4.01-4.10 (m, 2H), 5.27 (m, 1H), 6.98 (s amplio, 1H), 6.98 (s amplio, 1H), 7.18 (s amplio, 1H), 7.21-7.32 (m, 1H), 7.34-7.47 (m, 3H), 7.62-7.64 (m, 1H), 8.22 (s, 1H).

Ejemplo 107: Síntesis de 3-[1-(azetidin-1-il)-2-metil-1-oxopropan-2-il]-1-[(2R)-2-(2-metoxifenil)-2-(oxan-4-ilmetoxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (I-275).

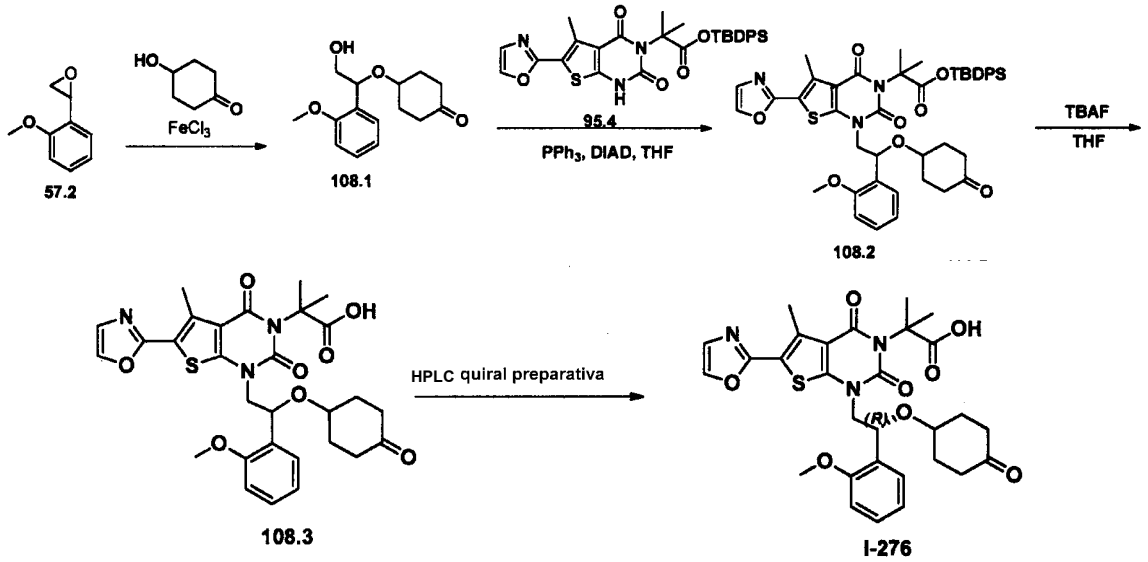


I-259 I-275

El compuesto I-275 se prepara a partir de I-259 (Ejemplo 90) y azetidina de una manera análoga al Ejemplo 4. Se utiliza un tubo sellado en vez de un matraz de fondo redondo. Se aíslan 46.8 mg de un sólido blanco con un rendimiento de 44%. EM (ES): *m/z* 623 $(M+H)^+$. RMN ^1H (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8.23 (1H, s), 7.40-7.28 (3H, m), 7.06-7.00 (2H, m), 5.14-5.09 (1H, t), 4.09 (1H, m), 3.87-3.84 (4H, m), 3.80

(3H, s), 3.78-3.69 (2H, m), 3.19-3.11 (3H, m), 3.06-3.00 (1H, m), 2.76 (3H, s), 2.14-2.09 (2H, m),1.63-1.61 (6H, d), 1.44-1.35 (2H, m), 1.10-1.03 (2H, m).

Ejemplo 108: Síntesis del ácido (R)-2-(1-(2-(2-metoxifenil)-2-((4-oxociclohexil)oxi)etil)-5-metil-6-(oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metilpropanoico (I-276).

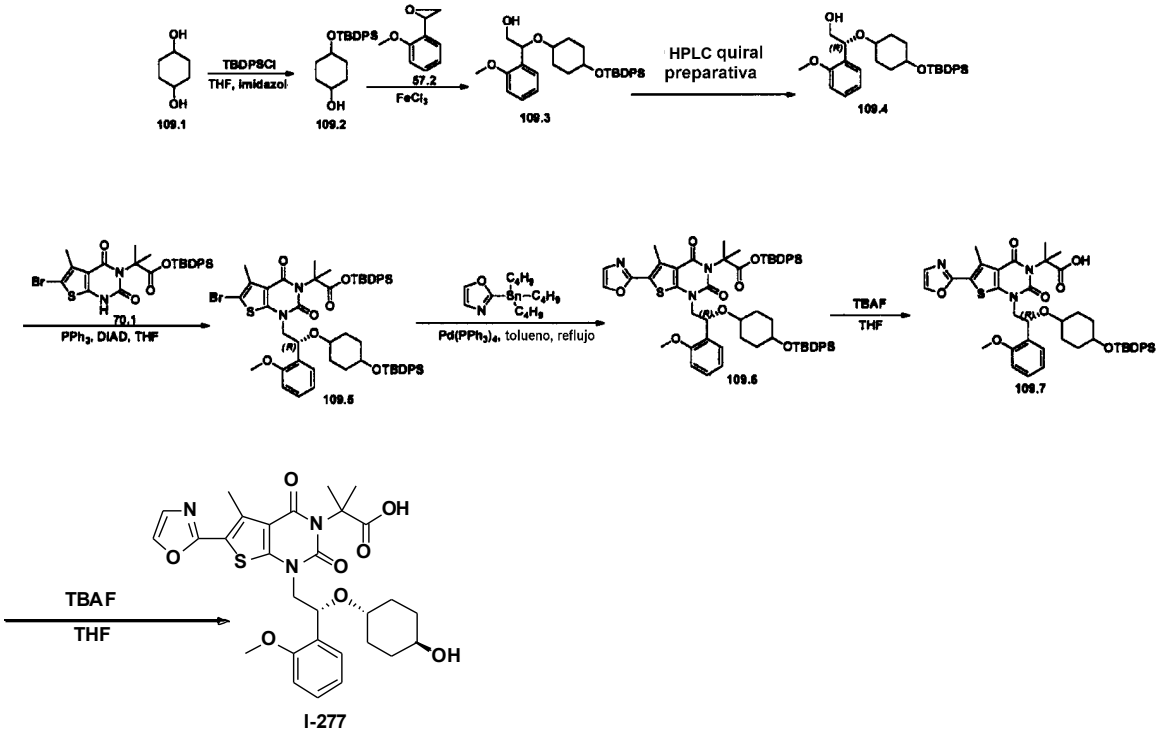


Síntesis del compuesto 108.1. El compuesto 108.1 se sintetiza a partir de 57.2 y 4-hidroxiciclohexan-1-ona utilizando el método para la síntesis del compuesto 57.3. Se aíslan 400 mg de un aceite incoloro con un rendimiento de 5%.

Síntesis de compuesto I-276. El compuesto 1-276 se prepara a partir de 108.1 y 95.4 de una manera análoga al Ejemplo 97. Se aíslan 7.7 mg (1% a partir de 95.4) de un sólido blanco. (EM (ES): *m/z* 582 $(M+H)^+$. RMN ^1H (300 MHz,

DMSO-d_6): δ 1.64-1.78 (m, 10H), 2.06-2.20 (m, 3H), 2.22-2.27 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 3.56 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.09 (m, 2H), 5.31-5.35 (m, 1H), 7.02-7.09 (m, 2H), 7.30-7.39 (m, 2H), 7.52-7.42 (d, 1H), 8.23 (s, 6H), 12.42 (s, 1H).

Ejemplo 109: ácido 2-[1-[(2R)-2-[(4-hidroxiciclohexil)oxi]-2-(2-metoxifenil)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-277).



Síntesis del compuesto 109.2. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 1000 ml se coloca ciclohexano-1,4-diol (20 g, 172.18 mmol, 1.00 equivalentes), 500 ml de 1,4-dioxano y 1H-imidazol (17.58 g, 258.24 mmol, 1.50 equivalentes). Esto

es seguido por la adición de una solución de ter-butil(cloro)difenilsilano (49.69 g, 180.78 mmol, 1.05 equivalentes) en 100 ml de dioxano, a gotas con agitación a 15°C. La solución resultante se agita durante 15 h a 15-20°C. Los sólidos se separan por filtración. El filtrado se diluye con 200 ml de agua. La solución resultante se extrae con 3 x 200 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan y concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (0:1-1:60-1:50-1:30-1:20). La purificación proporciona 32.98 g (54%) de 109.2 como un semisólido blanco.

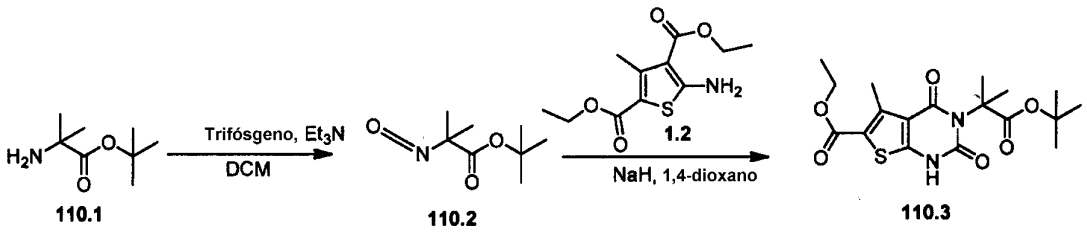
Síntesis del compuesto 109.4. El compuesto 109.4 se prepara a partir de 109.2 y 57.2 utilizando el procedimiento para la síntesis de 57.5. purificación: *HPLC* preparativa quiral bajo las siguientes condiciones (Gilson): Columna: Venusil Chiral OD-H, 2 1.1 *25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos y etanol (que se mantiene a etanol 5% durante 15 min); detector: UV 220/254 nm.

Síntesis del compuesto 109.7. El compuesto 109.7 se prepara a partir de 70.1 y 109.4 de una manera análoga al Ejemplo 57. Se aísla un sólido blanco con rendimiento de 14% a partir de 70.1.

Síntesis de compuesto 1-277. En un matraz de fondo redondo de 10 ml se coloca una solución de 109.7 (100 mg, 0.12 mmol, 1.00 equivalentes) en 5 ml de tetrahidrofurano.

Se agregan 127 mg de TBAF y la solución resultante se agita durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se purifica por CCD preparativa eluyendo con metanol/DCM/HOAc (10:200:1). Se obtiene 7.8 mg (11%) del compuesto I-277 como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 584 $(M+H)^+$. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 0.88-0.94 (m, 1H), 1.01-1.29 (m, 3H), 1.48-1.84 (m, 10H), 2.70 (s, 3H), 2.97-3.22 (m, 1H), 3.38-3.44 (m ,1H), 3.75 (m, 3H) , 3.98 (m, 1H), 5.24-5.29 (t, 1H) , 6.83-6.94 (m, 2H), 7.15-7.20 (t, 2H) , 7.41-7.44 (d, 1H) , 7.86 (s, 1H).

Ejemplo 110: Síntesis del intermediario 110.3



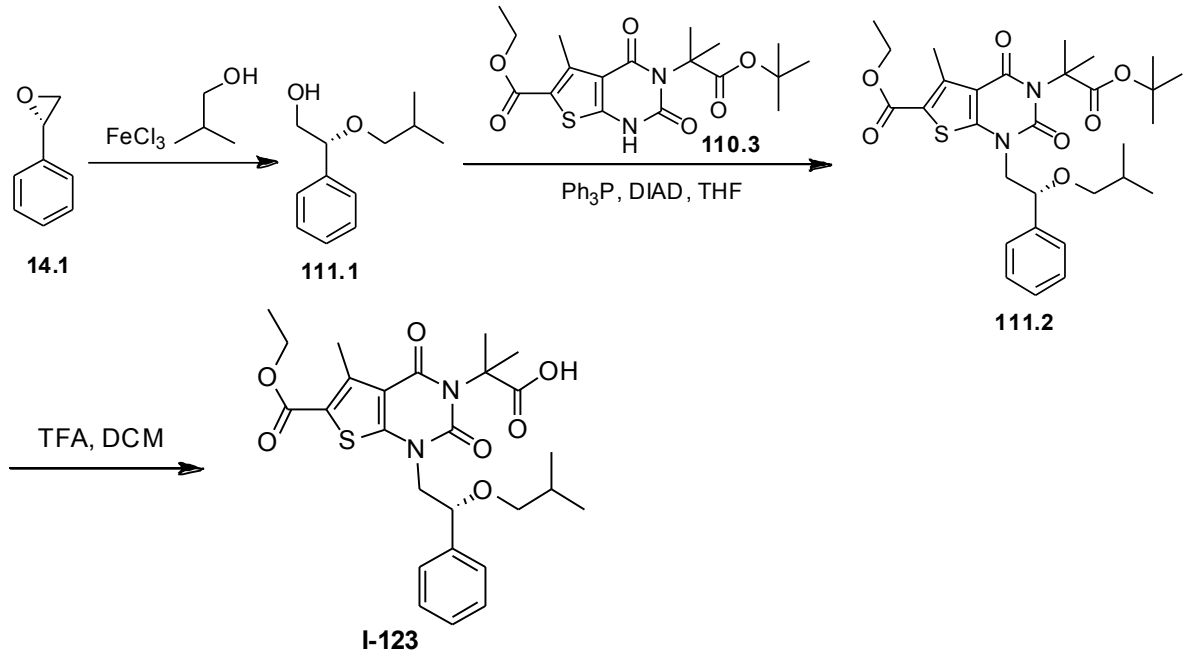
Síntesis del compuesto 110.2. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml se coloca una solución de 2-amino-2-metilpropanoato de terbutilo (1.2 g, 7.54 mmol, 1.00 equivalentes) en 20 ml de diclorometano. Esto es seguido por la adición de carbonato de ditriclorometilo (750 mg, 2.53 mmol, 0.34 equivalentes), en porciones a 0°C. Después de 30 min, se agrega a gotas con agitación trietilamina (2.3 g, 22.73 mmol, 3.02 equivalentes). La solución resultante se agita durante 5 h a temperatura ambiente y después se

concentra bajo vacío. El residuo se diluye con 20 ml de etil éter. Los sólidos se separan por filtración. El filtrado se concentra bajo vacío. La purificación proporciona 1.4 g (crudo) de 2-isocianato-2-metilpropanoato de terbutilo (1 10.2) como un aceite amarillo.

Síntesis de intermediario 110.3. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml se coloca una solución de 1.2 (1.62 g, 6.30 mmol, 1.00 equivalentes) en 20 ml de 1,4-dioxano. Esto es seguido por la adición de hidruro de sodio (280 mg, 7.00 mmol, 1.11 equivalentes, 60%) a 10°C, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 min. A esto se agrega una solución de 110.2 (1.4 g, 7.56 mmol, 1.20 equivalentes) en 10 ml de 1,4-dioxano a gotas con agitación a 10°C. La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 30 min y después se calienta a 100°C con agitación durante la noche. La reacción después se suspende con la adición de 30 ml de NH_4Cl acuoso. La solución resultante se extrae con 3 x 50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). La purificación proporciona 0.2 g (crudo) del intermediario 110.3 como un aceite amarillo.

Ejemplo 111: 2-[6-(etoxicarbonil)-5-metil-1-[(2R)-2-(2-metilpropoxi)-2-feniletil]-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-

d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-123).

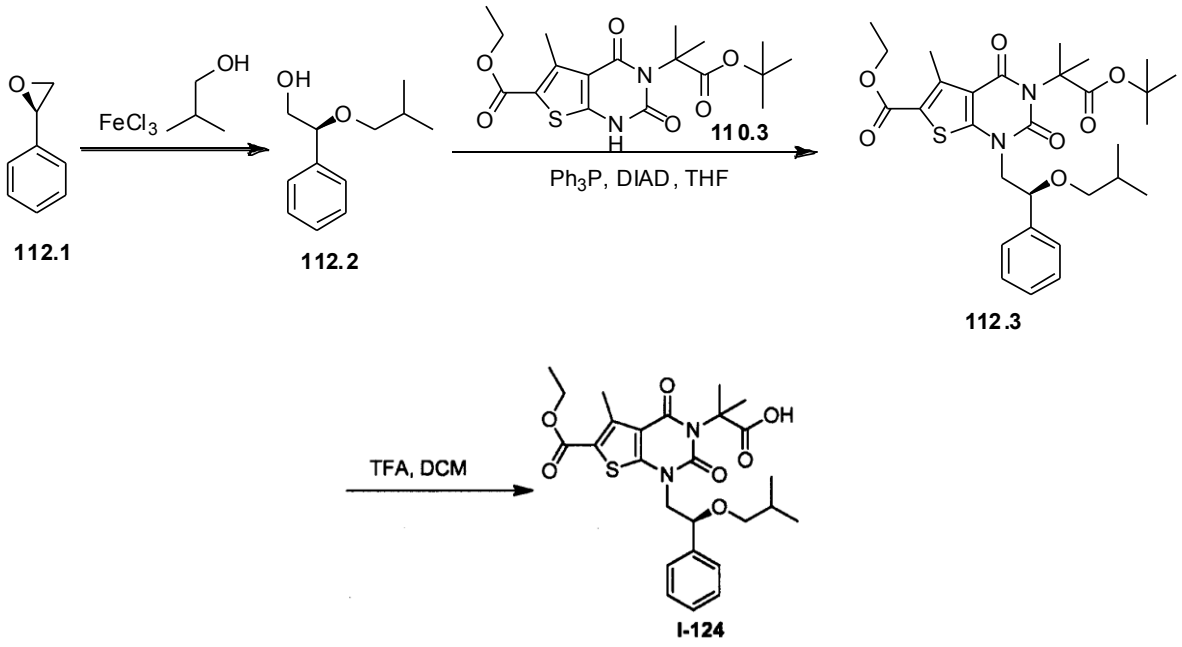


Síntesis del compuesto 111.1. El compuesto 111.1 se prepara a partir de metilpropan-1-ol y 14.1 de una manera análoga a la síntesis del compuesto 57.3. Se aísla 111.1 como un aceite incoloro con un rendimiento de 68%.

Síntesis del compuesto I-123. El compuesto 1-123 se prepara a partir de 111.1 y 110.3 de una manera análoga al compuesto 2.5. Se purifican 150 mg del producto crudo por *HPLC* preparativa quiral bajo las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): Columna: Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos y etanol (TFA 0.1%) (que se mantiene en etanol 5.0% (TFA 0.1%) durante 15 min); detector: UV 220/254 nm. Se aíslan 33.7 mg de un sólido café claro con un rendimiento de 12% a partir de 110.3. EM (ES): *m/z* 517 $(M+H)^+$, 539 $(M+Na)^+$, 580 $(M+Na+CH_3CN)^+$. RMN ^1H (300 MHz, CD_3CN): δ 0.67-0.73 (m, 6H),

1.31 (t, *J* = 6.9, 3H), 1.60-1.67 (m, 1H), 1.70 (s, 6H), 2.71 (s, 3H), 2.93-3.09 (m, 2H), 3.79-3.87 (m, 1H), 4.08-4.13 (m, 1H), 4.28 (c, *J* = 7.2, 2H), 4.69-4.73 (m, 1H), 7.32-7.39 (m, 5H).

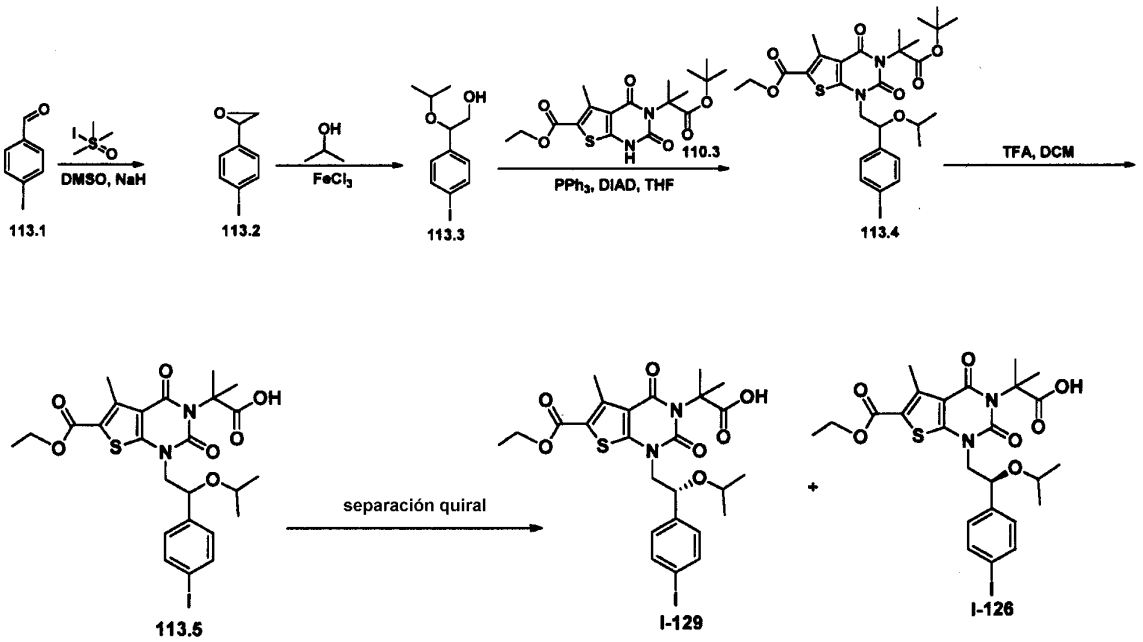
Ejemplo 112: ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-5-metil-1-[(2S)-2-(2-metilpropoxi)-2-feniletil]-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-124).



El compuesto I-124 se prepara a partir de 112.1 y 110.3 de una manera análoga al Ejemplo 111. Se aíslan 22.2 mg (10% a partir de 110.3) como un sólido café claro. EM (ES): *m/z* 517 $(M+H)^+$, 539 $(M+Na)^+$, 580 $(M+Na+CH_3CN)^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.64-0.72 (m, 6H), 1.31 (t, *J* = 6.9, 3H), 1.65 (s, 6H), 2.68 (s, 3H), 2.89-3.03 (m, 2H), 3.80-3.88 (m, 1H), 4.05-4.11 (m, 1H), 4.25 (C, *J* = 7.2, 2H), 4.64-4.68 (m,

1H), 7.31-7.41 (m, 5H).

Ejemplo 113: Síntesis del ácido (R)-2-(6-(etoxicarbonil)-1-(2-(4-yodofenil)-2-isopropoxietil)-5-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metilpropanoico (I-129) y Ejemplo 114: Síntesis del ácido (S)-2-(6-(etoxicarbonil)-1-(2-(4-yodofenil)-2-isopropoxietil)-5-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-d]-pirimidin-3(4H)-il)-2-metilpropanoico (I-126).



Síntesis del compuesto 113.3. El compuesto 113.3 se prepara de una manera análoga al compuesto 57.3. Se aíslan 1.036 g (59% de 113.1) como un aceite incoloro.

Síntesis del compuesto 113.5. El compuesto 113.5 se prepara de una manera análoga al compuesto 2.5. Se aísla 1.2 g de un sólido blanco con rendimiento de 79% a partir de 110.3.

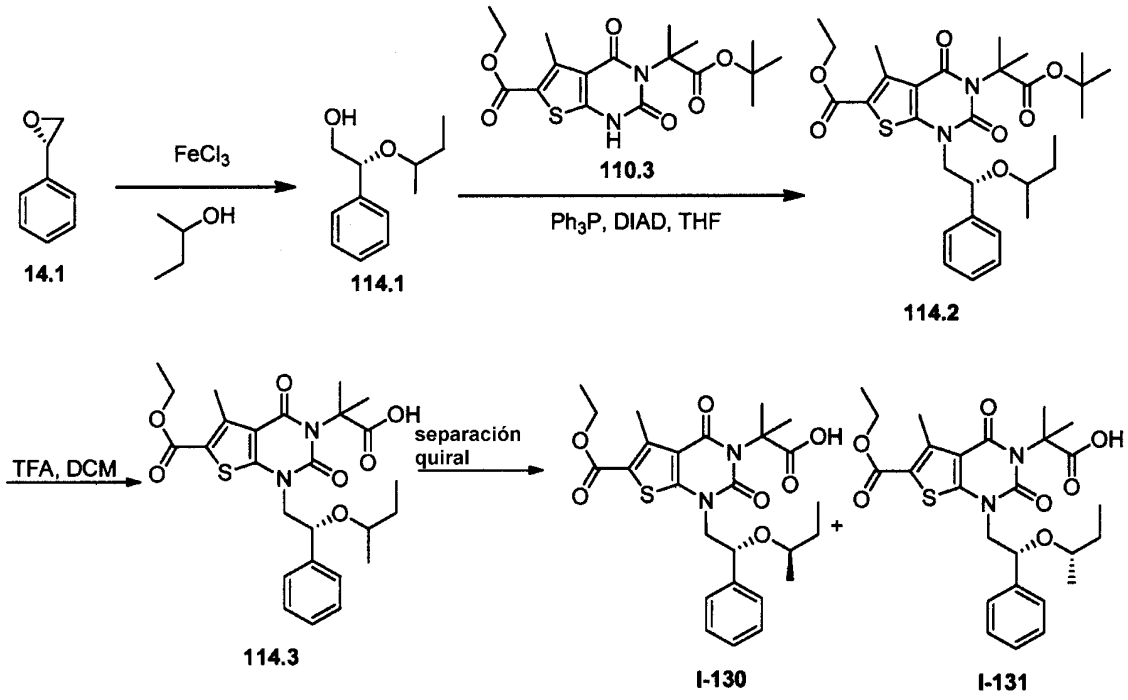
Síntesis de los compuestos I-129 y I-126. Los enantiómeros de 113.5 (1.2 g) se separan por *HPLC* preparativa quiral bajo las siguientes condiciones: (Gilson Gx 281): Columna: Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos y etanol (que se mantiene a 15.0% etanol por 23 min); detector: UV 220/254 nm. 325.8 mg de I-129 (tR = 18.56 min) y 325.7 mg de I-126 (tR 13.09 min) se obtienen como sólidos blancos.

Datos analíticos para el compuesto I-129: EM (ES): *m/z* 629 $(M+H)^+$, 692 $(M+Na+CH_3CN)^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.89 (d, 3H), 0.91(d, 3H), 1.28 (t, 3H), 1.62 (s, 6H), 2.68 (s, 3H), 3.41 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 4.01 (d, 1H) , 4.26 (c, 2H), 4.73 (m, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 12.3 (s amplio, 1H).

Datos analíticos para el compuesto I-126: EM (ES): *m/z* 629 $(M+H)^+$, 692 $(M+Na+CH_3CN)^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.89 (d, 3H), 0.91 (d, 3H), 1.28 (t, 3H), 1.62 (s, 6H), 2.68 (s, 3H), 3.41 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 4.0 (d, 1H), 4.26 (c, 2H), 4.73 (m, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 12.3 (s amplio, 1H).

Ejemplo 114: Síntesis del ácido 2-[1-[(2R)-2-[(2R)-butan-2-iloxi]-2-feniletil]-6-(etoxicarbonil)-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-130) y Ejemplo 115: Síntesis del ácido 2-[1-[(2R)-2-[(2R)-butan-2-iloxi]-2-feniletil]-6-

(etoxicarbonil)-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-131)



Síntesis del compuesto 114.1. El compuesto 114.1 se prepara a partir de 14.1 de una manera análoga al compuesto 57.3. Se aíslan 1.3 g (40%) de un aceite incoloro.

Síntesis del compuesto 114.3. El compuesto 114.3 se prepara de una manera análoga al 2.5. Se aíslan 320 mg de un sólido blanco con un rendimiento de 77% a partir de 110.3.

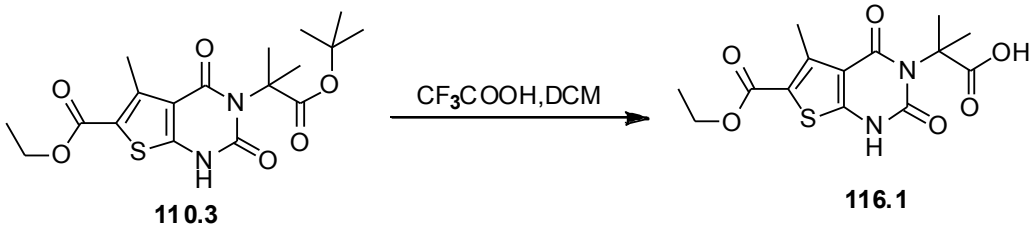
Síntesis de los compuestos I-130 y I-131. Los enantiómeros de 114.3 se separan por *HPLC* preparativa quiral bajo las siguientes condiciones (Gilson): Columna: Phenomenex Lux 5u Cellulose-4, 2.12*25, 5 µm; fase móvil: hexanos (TFA 0.1%) y etanol (que se mantiene en etanol 5.0% en 22 min);

detector: UV 220/254 nm. El compuesto I-130 es el primer compuesto en eluir y se aísla con un rendimiento de 65% (117.4 mg) como un sólido blanco. El compuesto I-131 es el segundo en eluir y se aísla con un rendimiento de 54% (97.2 mg) como un sólido blanco.

Datos analíticos para el compuesto I-130: EM (ES): *m/z* 517 $(M+H)^+$, 539 $(M+Na)^+$, 580 $(M+Na+CH_3CN)^+$. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 0.66 (t, *J* = 6.9, 3H), 0.91 (d, *J* = 6.3, 3H), 1.26-1.35 (m, 2H), 1.40 (t, *J* = 7.5, 3H), 1.75-1.77 (m, 6H), 2.75 (s, 3H), 3.28-3.34 (m, 1H), 3.80-3.83 (m, 1H), 4.09-4.15 (m, 1H), 4.31 (c, *J* = 7.2, 2H), 7.29-7.43 (m, 5H).

Datos analíticos para el compuesto I-131: EM (ES): *m/z* 517 $(M+H)^+$, 539 $(M+Na)^+$, 580 $(M+Na+CH_3CN)^+$. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 0.66 (t, *J* = 6.9, 3H), 0.91 (d, *J* = 6.3, 3H), 1.26-1.35 (m, 2H), 1.40 (t, *J* = 7.5, 3H), 1.75-1.77 (m, 6H), 2.75 (s, 3H), 3.28-3.34 (m, 1H), 3.80-3.83 (m, 1H), 4.09-4.15 (m, 1H), 4.31 (c, *J* = 7.2, 2H), 7.29-7.43 (m, 5H).

Ejemplo 116: Síntesis del intermediario 116.1.

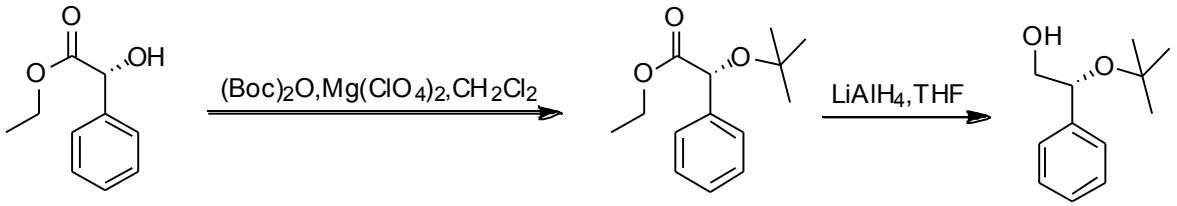


110.3 **116.1**

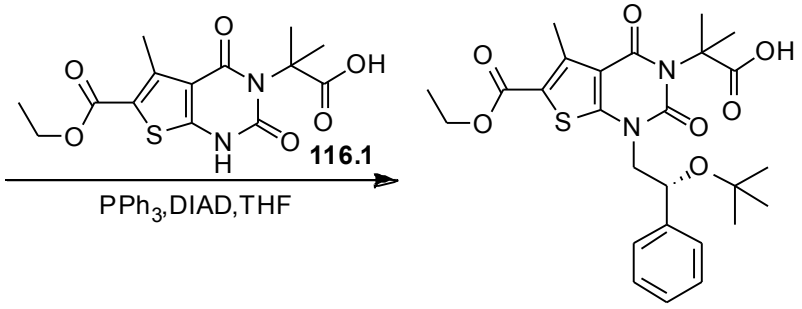
En un matraz de fondo redondo de 25 ml se coloca 110.3 (500 mg, 1.26 mmol, 1.00 equivalentes), 10 ml de diclorometano y 3 ml de CF_3COOH. La solución resultante se

agita durante 3 h a temperatura ambiente y después se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20). La purificación proporciona 0.409 g (95%) del intermediario 116.1 como un sólido blanco.

Ejemplo 117: Síntesis del ácido 2-[1-[(2R)-2-(ter-butoxi)-2-feniletil]-6-(etoxicarbonil)-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-127).



117.1 117.2 117.3



I-127

Síntesis del compuesto 117.2. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml se coloca (2R)-2-hidroxi-2-fenilacetato de etilo (117.1, 5 g, 27.75 mmol, 1.00 equivalentes), 50 ml de diclorometano, $Mg(ClO_4)_2$ (0.619 g, 0.10 equivalentes) y $(BoC)_2O$ (13.912 g, 63.74 mmol, 2.30

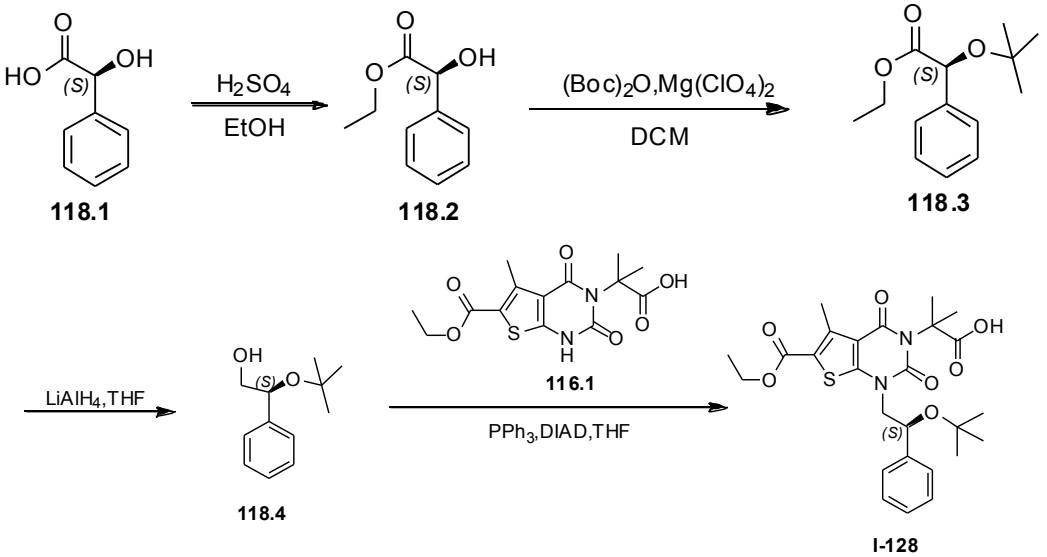
equivalentes). La solución resultante se agita durante la noche a 40°C. La reacción después se suspende por adición de agua. La solución resultante se extrae con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan, se secan y se concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con EA/PE (1:25). La purificación proporciona 2.5 g (38%) de (2R)-2-(ter-butoxi)-2-fenilacetato de etilo (117.2) como un líquido amarillo claro.

Síntesis del compuesto 117.3. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocan 10 ml de tetrahidrofurano, 117.2 (500 mg, 2.12 mmol, 1.00 equivalentes) y $LiAlH_4$ (81 mg, 2.13 mmol, 1.01 equivalentes). La solución resultante se agita durante 2 h a 0°C en un baño de agua/hielo. La reacción después se suspende por la adición de 20 ml de acetato de etilo. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación proporciona 0.38 g (92%) de (2R)-2-(ter-butoxi)-2-feniletan-1-ol (117.3) como un sólido blanco.

Síntesis de compuesto I-127. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se coloca 116.1 (200 mg, 0.59 mmol, 1.00 equivalentes), 30 ml de tetrahidrofurano, DIAD (238 mg, 1.18 mmol, 2.00 equivalentes), PPh_3 (309 mg, 1.18 mmol, 2.00 equivalentes) y 117.3 (114 mg, 0.59 mmol, 1.00

equivalentes). La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente y después se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/hexan0 (1:25). El producto obtenido de esta manera (100 mg) se purifica por *HPLC* preparativa bajo las siguientes condiciones (Waters): Columna: Xbridge Prep Phenil 5 µm, 19*150 mm; fase móvil: agua (NH_4HCO_3 0.05%) y CH_3CN (CH_3CN 6.0% hasta 50.0% en 10 min); detector: 220/254 nm. Se obtienen 24.9 mg (8%) del compuesto I-127 como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 517 $(M+H)^+$; 443 $(M-C_4H_9O)^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.94 (s, 9H), 1.22-1.27 (t, 3H), 1.58-1.61 (d, 6H), 2.61 (s, 3H), 3.80-3.86 (c, 2H), 4.19-4.24 (m, 2H), 4.66-4.70 (m, 1H), 7.09-7.46 (m, 5H), 12.38-12.51 (s, 1H).

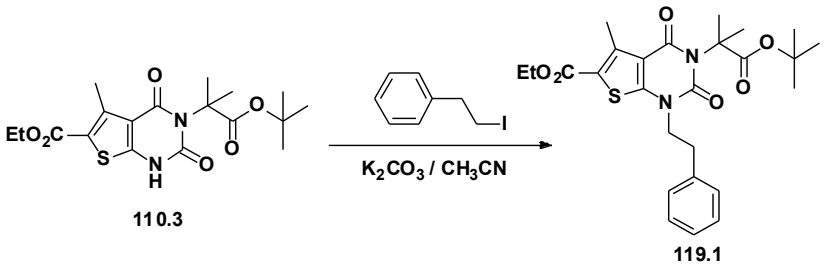
Ejemplo 118: Síntesis del ácido 2-[1-[(2S)-2-(ter-butoxi)-2-feniletil]-6-(etoxicarbonil)-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-128).



Síntesis del compuesto 118.4. El compuesto 118.4 se prepara a partir de 118.1 de una manera análoga al compuesto 117.3. Se aíslan 220 mg de un sólido blanco con un rendimiento general de 16%.

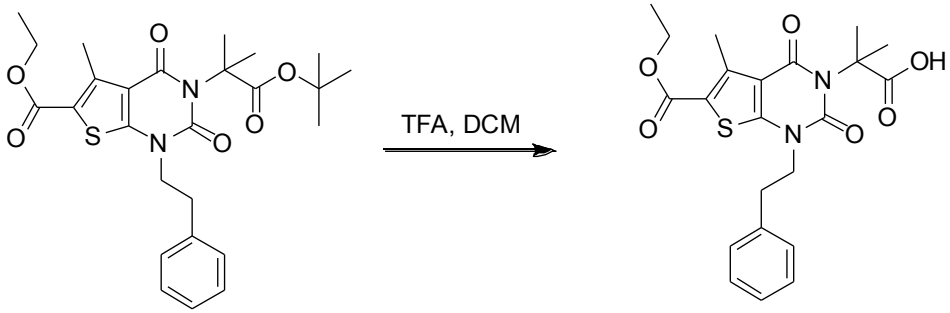
Síntesis de compuesto I-128. El compuesto I-128 se prepara a partir de 118.4 y 116.1 de una manera análoga al Ejemplo 117. EM (ES): *m/z* 517 $(M+H)^+$, 443 $(M-C_4H_9O)^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.94 (s, 9H), 1.22-1.27 (t, 3H), 1.59-1.61 (d, 6H), 2.61 (s, 3H), 3.79-3.82 (c, 2H), 4.19-4.26 (c, 2H), 4.66-4.70 (m, 1H), 7.09-7.43 (m, 5H), 12.382 (s, 1H).

Ejemplo 119: Síntesis de Intermediario 119.1.



Síntesis del compuesto 119.1. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml se coloca 110.3 (1 g, 2.52 mmol, 1.00 equivalentes), 50 ml de CH_3CN, carbonato de potasio (1.045 g, 7.56 mmol, 3.00 equivalentes) y (2-yodoetil)benceno (1.172 g, 5.05 mmol, 2.00 equivalentes). La solución resultante se agita durante 4 h a 80°C. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con EA/PE (1:100-1:15). La purificación proporciona 1.24 g (98%) de 119.1 como un sólido blanco.

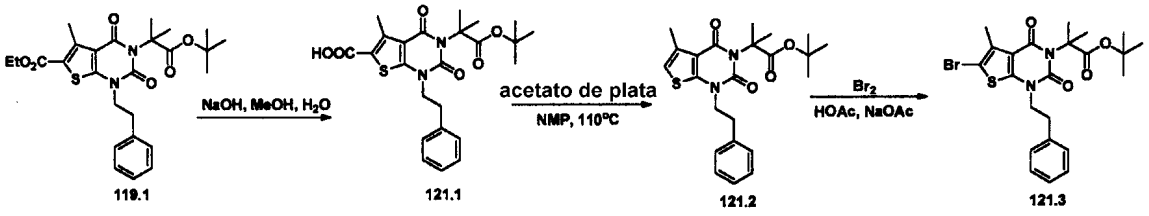
Ejemplo 120: Síntesis del ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-70).



119.1 I-70

El compuesto I-70 se sintetiza siguiendo el procedimiento del intermediario 116.1. Se aíslan 50 mg de un sólido blanco con un rendimiento de 38%. EM (ES): *m/z* 445 $(M+H)^+$. RMN ^1H (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 1.29 (t, *J* = 9.6 Hz, 3H), 1.63 (s, 6H), 2.70 (s, 3H), 2.98 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 4.07 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 4.27 (c, *J* = 9.6 Hz, 2H), 7.19-7.31 (m, 5H), 12.40 (s, 1H).

Ejemplo 121: Síntesis del intermediario 121.3.



119.1 121.1 121.2 121.3

Síntesis del compuesto 121.1. En un matraz de fondo

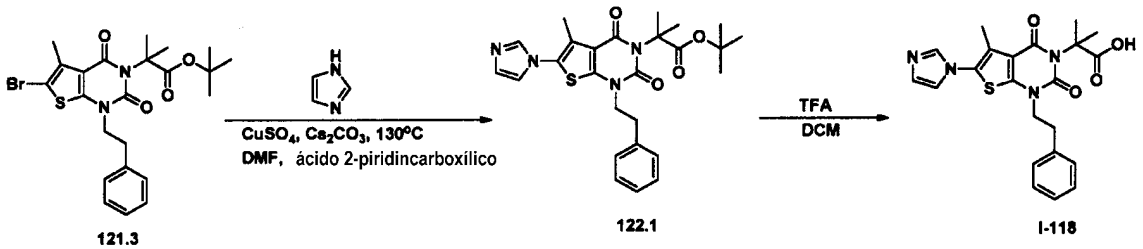
redondo de 3 cuellos de 100 ml se coloca 119.1 (1.017 g, 2.03 mmol, 1.00 equivalentes) y 40 ml de metanol. Después se agrega a gotas una solución de hidróxido de sodio (162 mg, 4.05 mmol, 2.00 equivalentes) en 5 ml de agua. La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La reacción después se suspende por la adición de HCl acuoso. La solución resultante se extrae con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan y se concentran bajo vacío. El producto crudo se purifica por recristalización a partir de EA/PE en la relación de 1:4. Se obtienen 0.578 g (60%) de 121.1 como un sólido blanco.

Síntesis del compuesto 121.2. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml se coloca 121.1 (578 mg, 1.22 mmol, 1.00 equivalentes), 40 ml de NMP, carbonato de potasio (169 mg, 1.22 mmol, 1.00 equivalentes) y 0.204 g de AgOAc. La solución resultante se agita durante 2 h a 110°C. La reacción después se suspende por la adición de agua. La solución resultante se extrae con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan y concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con EA/PE (1:25). La purificación proporciona 0.445 g (85%) de 121.2 como un sólido blanco

Síntesis del compuesto 121.3. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se coloca 121.2 (445 mg, 1.04 mmol, 1.00 equivalentes), 5 ml de ácido acético y 0.170 g CH_3COONa.

Después se agregan a gotas Br_2 (167 mg, 1.04 mmol, 1.01 equivalentes). La solución resultante se agita durante 15 min a temperatura ambiente y después se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con EA/PE (1:25). La purificación proporciona 0.502 g (95%) del intermediario 121.3 como un sólido blanco.

Ejemplo 122: Síntesis del ácido 2-[6-(1H-imidazol-1-il)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-118).



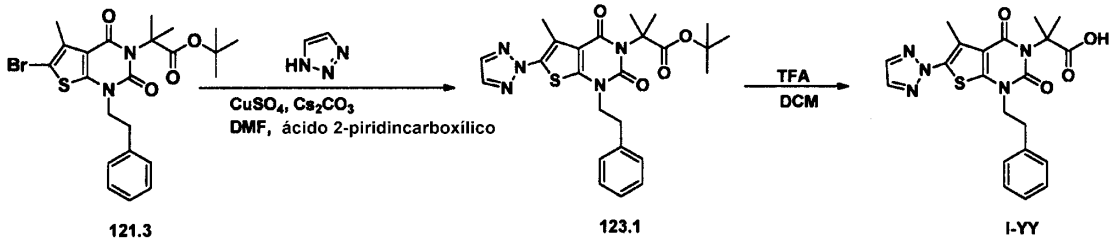
121.3 122.1 I-118

Síntesis del compuesto 122.1. En un tubo sellado de 10 ml, purgado y mantenido con una atmósfera de nitrógeno, se coloca una solución de 121.3 (200 mg, 0.39 mmol, 1.00 equivalentes) en 5 ml de N,N-dimetilformamida, 1H-imidazol (200 mg, 2.94 mmol, 7.45 equivalentes), ácido piridin-2-carboxílico (50 mg, 0.41 mmol, 1.03 equivalentes), $CuSO_4$ (100 mg, 0.63 mmol, 1.60 equivalentes) y Cs_2CO_3 (400 mg, 1.23 mmol, 3.11 equivalentes). La solución resultante se agita durante la noche a 140°C. La reacción después se suspende por la adición de 5 ml de NH_4Cl acuoso. La solución resultante se extrae con 3 x 5 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan

y concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). La purificación proporciona 166 mg (85%) de 122.1 como un aceite café.

Síntesis del compuesto I-118. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se coloca 122.1 (166 mg, 0.34 mmol, 1.00 equivalentes), 10 ml de diclorometano y 2 ml de ácido trifluoroacético. La solución resultante se agita durante 4 h a temperatura ambiente y después se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (50:1). La purificación proporciona 121.7 mg (83%) de I-118 como un sólido amarillo. EM (ES): *m/z* 439 $(M+H)^+$. RMN ^1H (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 1.61 (s, 6 H), 2.13 (s, 3 H), 2.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.00 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 7.47-7.16 (m, 5 H), 7.47 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 12.38 (s amplio, 1 H).

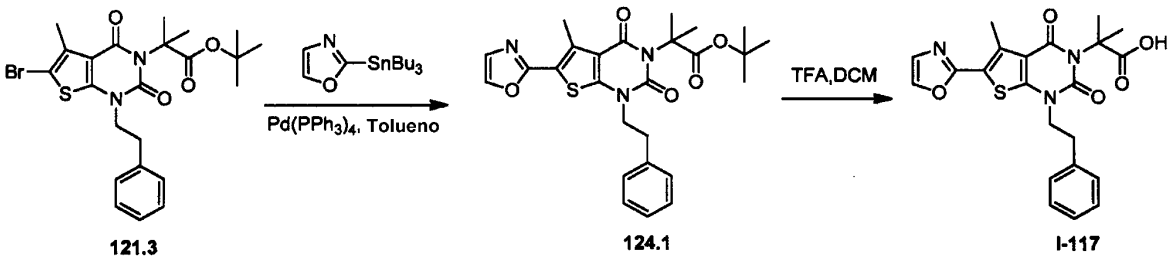
Ejemplo 123: Síntesis del ácido 2-metil-2-[5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]propanoico (I-122).



El compuesto I-122 se prepara a partir de 1H-

1,2,3-triazol y el intermediario 121.3 siguiendo el procedimiento del ejemplo 122. Se aíslan 20.6 mg de un sólido blanco con un rendimiento de 5% a partir de 123.1. EM (ES): *m/z* 440 $(M+H)^+$. RMN ^1H (CD_3OD, 300 MHz): δ 1.75 (s, 6H), 2.51 (s, 3H), 3.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.08 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.26-7.12 (m, 5H), 7.91 (s, 1H).

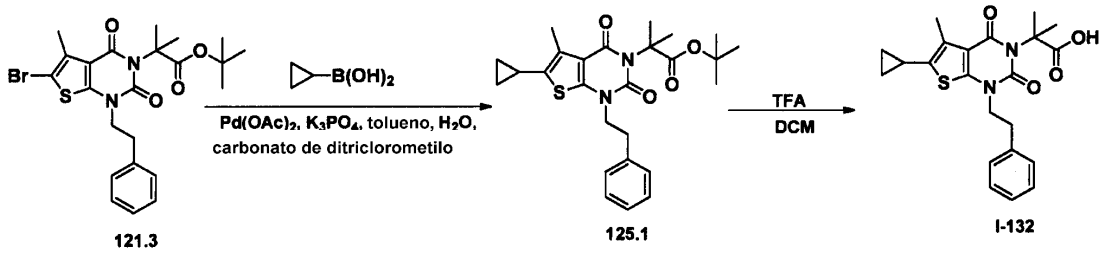
Ejemplo 124: Síntesis del ácido 2-metil-2-[5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]propanoico (I-117).



Se prepara el compuesto I-117 a partir de 121.3 de una manera análoga al procedimiento del ejemplo 7. EM (ES): *m/z* 440 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1.79 (s, 6 H), 2.78 (s, 3 H), 3.11 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 4.15 (t, *J* = 7.2 Hz , 2 H), 7.19-7.23 (m, 1 H), 7.25-7.31 (m, 5 H) , 7.96 (s, 1 H).

Ejemplo 125: Síntesis del ácido 2-[6-ciclopropil-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-

metilpropanoico (I-132).

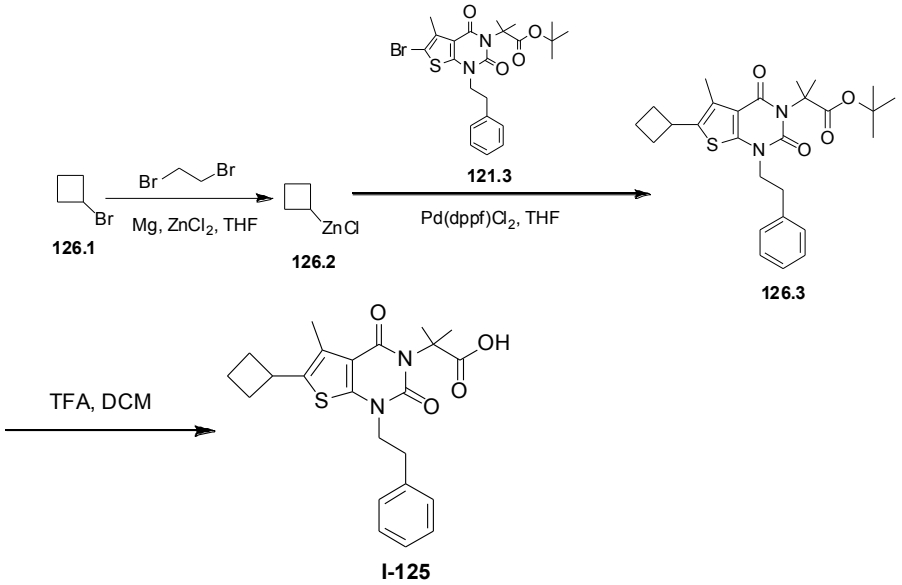


Síntesis del compuesto 125.1. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se coloca 121.3 (200 mg, 0.39 mmol, 1.00 equivalentes), ácido ciclopropilborónico (200 mg, 2.33 mmol, 5.91 equivalentes), carbonato de ditriclorometilo (20 mg, 0.07 mmol, 0.17 equivalentes), K_3PO_4 (300 mg, 1.41 mmol, 3.59 equivalentes), $Pd(OAc)_2$ (10 mg, 0.04 mmol, 0.11 equivalentes), 0.5 ml de agua y 20 ml de tolueno. La solución resultante se calienta a reflujo durante 2 h y después se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). La purificación proporciona 170 mg de un sólido blanco.

Síntesis del compuesto I-132. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se coloca 125.1 (170 mg, 0.36 mmol, 1.00 equivalentes), 1 ml de ácido trifluoroacético y 5 ml de diclorometano. La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente y después se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (20:1). La purificación proporciona

22 mg (15%) de I-132 como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 413 $(M+H)^+$. RMN ^1H (CD_3OD, 400 MHz): δ 0.67 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 0.97 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 1.80 (s, 6H), 1.90-2.00 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 3.03 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.08 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.29-7.18 (m, 5H).

Ejemplo 126: Síntesis del ácido 2-[6-ciclobutil-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-125).



Síntesis del compuesto 126.2. En matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml se coloca una suspensión de 0.46 g de Mg en 10 ml de tetrahidrofurano, seguido por una porción de aproximadamente 10% de un lote de 2 g de bromociclobutano (14.81 mmol, 1.00 equivalentes). Después se agregan varias gotas de 1,2-dibromoetano para iniciar la reacción. Esto es seguido por la adición de una solución de bromociclobutano remanente (2 g, 14.81 mmol, 1.00

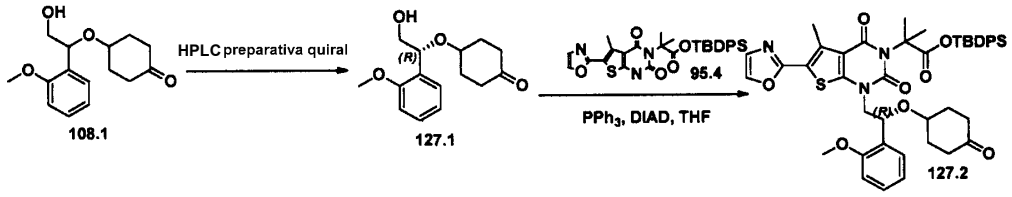
equivalentes) en TF a gotas. La solución resultante se agita 2 h a temperatura ambiente. Después de enfriar a 0°C, se agrega en porciones $ZnCl_2$ (2.22 g, 16.29 mmol, 1.10 equivalentes). La solución resultante se agita durante 2 h a temperatura ambiente y se utilizan directamente para la siguiente etapa.

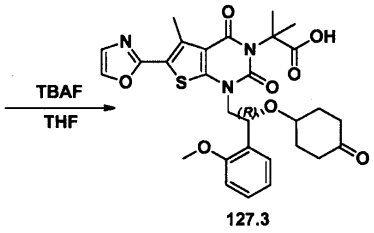
Síntesis del compuesto 126.3. Una solución de $Pd(dppf)Cl_2$ (72 mg, 0.10 mmol, 0.10 equivalentes) y 121.3 (500 mg, 0.99 mmol, 1.00 equivalentes) en 5 ml de tetrahidrofurano se agrega a un matraz de cloro(ciclobutil)zinc (126.2, solución cruda). La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La reacción después se suspende por la adición de 50 ml de NH_4Cl acuoso. La solución resultante se extrae con 3 x 100 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan y se concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:40). La purificación proporciona 240 mg (50%) de 126.3 como un aceite incoloro.

Síntesis del compuesto I-125. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocan 5 ml de diclorometano, 126.3 (240 mg, 0.50 mmol, 1.00 equivalentes) y 2 ml de ácido trifluoroacético. La solución resultante se agita durante 2 h a temperatura ambiente y después se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (50:1). La purificación proporciona 43.5 mg (21%) del compuesto I-125 como un sólido blanco. EM (ES):

m/z 426 $(M+H)^+$, 449 $(M+Na)^+$, 490 $(M+Na+CH_3CN)^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.59 (s, 6H), 1.77-1.81 (m, 1H), 1.90-2.00 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.31-2.34 (m, 2H), 2.93 (t, *J* = 7.5, 2H), 3.71-3.77 (m, 1H), 3.99 (t, *J* = 7.5, 2H), 7.15-7.28 (m, 5H).

Ejemplo 127: Síntesis del intermediario 127.3

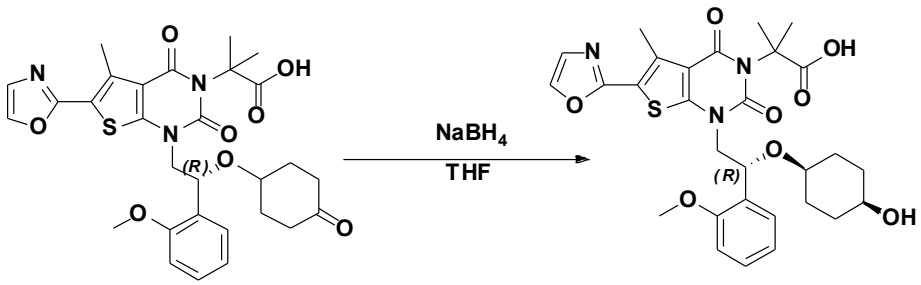




Síntesis del compuesto 127.1. Los enantiómeros de la forma racémica de 108.1 (400 mg) se separan por *HPLC* preparativa quiral bajo las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): columna: Venusil Chiral OD-H, 21.1*25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos e IPA (que se mantiene en 5% IPA durante 36 min); detector: UV 254/220 nm. Se obtienen 180 mg de 127.1

Síntesis del compuesto 127.3. El compuesto 127.3 se prepara a partir de 95.4 y 127.1 de una manera análoga al procedimiento del ejemplo 96. Se aísla un sólido blanco con un rendimiento de 53% a partir de 95.4.

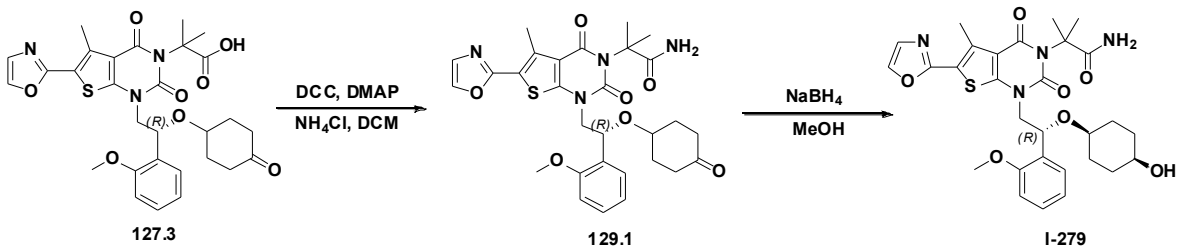
Ejemplo 128: Síntesis del ácido 2-[1-[(2R)-2-[(4-hidroxiciclohexil)oxi]-2-(2-metoxifenil)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-278).



127.3 I-278

En un matraz de fondo redondo de 25 ml se coloca 127.3 (600 mg, 1.03 mmol, 1.00 equivalentes) y 5 ml de metanol. Después se agrega borohidruro de sodio (40 mg, 1.09 mmol, 1.00 equivalentes) a 0°C. La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente y después se concentra bajo vacío. Se purifican 400 mg del producto crudo por *HPLC* preparativa bajo las siguientes condiciones (Waters): columna: Xbridge Prep Fenil 5 µm, 19*150 mm; fase móvil: agua (NH_4HCO_3 50 mM) y CH_3CN (CH_3CN 40.0% hasta 60.0% en 20 min); detector: UV 254/220 nm. Se obtienen 93.5 mg (16%) del compuesto I-278 como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 584 $(M+H)^+$, 606 $(M+Na)^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.21-1.40 (m, 6H), 1.56 (m, 2H), 1.68 (d, 6H), 2.74 (s, 3H), 3.17 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.89-4.03 (m, 2H), 5.24 (t, 1H), 6.99 (m, 2H) , 7.26 (m,1H), 7.38 (s, 1H), 7.47 (m,1H), 8.21 (s, 1H).

Ejemplo 129: Síntesis de 2-[1-[(2R)-2-[(4-hidroxiciclohexil)oxi]-2-(2-metoxifenil)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanamida (I-279).

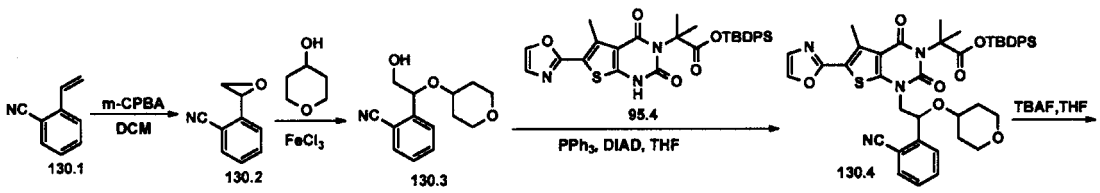


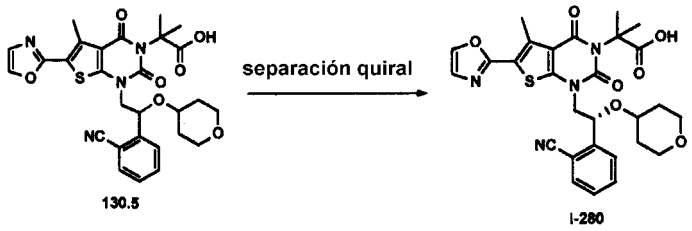
Síntesis del compuesto 129.1. El compuesto 129.1 se prepara a partir de 127.3 y cloruro de amonio siguiente el procedimiento del ejemplo 4. Se aíslan 530 mg de un sólido blanco con rendimiento cuantitativo.

Síntesis del compuesto I-279. En un matraz de fondo redondo se coloca 129.1 (530 mg, 0.91 mmol, 1.00 equivalentes), 10 ml de metanol y borohidruro de sodio (35 mg, 0.95 mmol, 1.04 equivalentes). La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente y se concentra bajo vacío. Se purifican 150 mg del producto crudo por *HPLC* preparativa bajo las siguientes condiciones (Waters): columna: HPrepC-012(T) Xbridge Prep Fenil 5 µm, 19*150 mm; fase móvil: agua (NH_4HCO_3 50 mM) y CH_3CN (CH_3CN 30.0% hasta 70.0% en 15 min); detector: 254/220 nm. La purificación proporciona 39.1 mg (7%) del compuesto I-279 (tR = 8.21 min) como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 605

$(M+Na)^+$. RMN ^1H (300 MHz, DEMO-d_6): δ 1.17-1.30 (m, 6H), 1.53 (m, 2H), 1.66 (d, 6H), 2.74 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.99 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 5.28 (t, 1H), 6.79-7.28 (m, 4H), 7.30 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 8.21 (s, 1H).

Example 130: Síntesis del ácido 2-[1-[(2R)-2-(2-cianofenil)-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-280).





Síntesis del compuesto 130.2. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se coloca 2-etenilbenzonitrilo (2.73 g, 21.14 mmol, 1.00 equivalentes), bicarbonato de sodio (1.77 g, 21.07 mmol, 4.61 equivalentes), 20 ml de diclorometano y 20 ml de agua. Después se agregan m-CPBA (10.9 g, 63.16 mmol, 2.25 equivalentes) a 0°C en varios

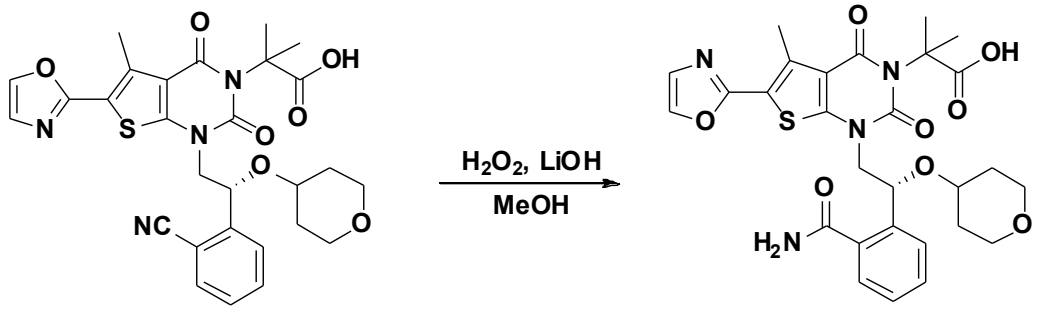
lotes. La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente y después se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con PE/EA (50:1). La purificación proporciona 400 mg (13%) de 2-(oxiran-2-il)benzonitrilo como un aceite amarillo.

Síntesis del compuesto 130.3. El compuesto 130.3 se prepara a partir de 130.2 de una manera análoga a la síntesis de 57.3. Se aísla un aceite amarillo con un rendimiento de 59%.

Síntesis del compuesto I-280. El compuesto I-280 se prepara a partir de 95.4 y 130.3 de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 97. Purificación: los enantiómeros de 130.5 se separan por *HPLC* preparativa quiral bajo las siguientes condiciones:: Gilson Gx 281; columna: Chiralpak IA, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos e IPA (que se mantiene en IPA 20.0% durante 4 min); detector: UV 254/220 nm. EM (ES): *m/z* 565 $(M+H)^+$, 587 $(M+Na)^+$. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 1.41-1.45 (m, 2H), 1.61-1.72 (m, 8H), 2.70 (s, 3H), 3.20-3.33 (m, 3H), 3.43-3.59 (m, 1H), 3.60-3.62 (m, 2H), 4.08-4.19 (m, 2H), 5.19-5.24 (m, 1H), 7.17-7.17 (s, 1H), 7.42-7.45 (m, 1H), 7.63-7.68 (m, 3H), 7.87 (s, 1H).

Ejemplo 131: Síntesis del ácido 2-[1-[(2R)-2-(2-carbamoilfenil)-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-

il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-281).

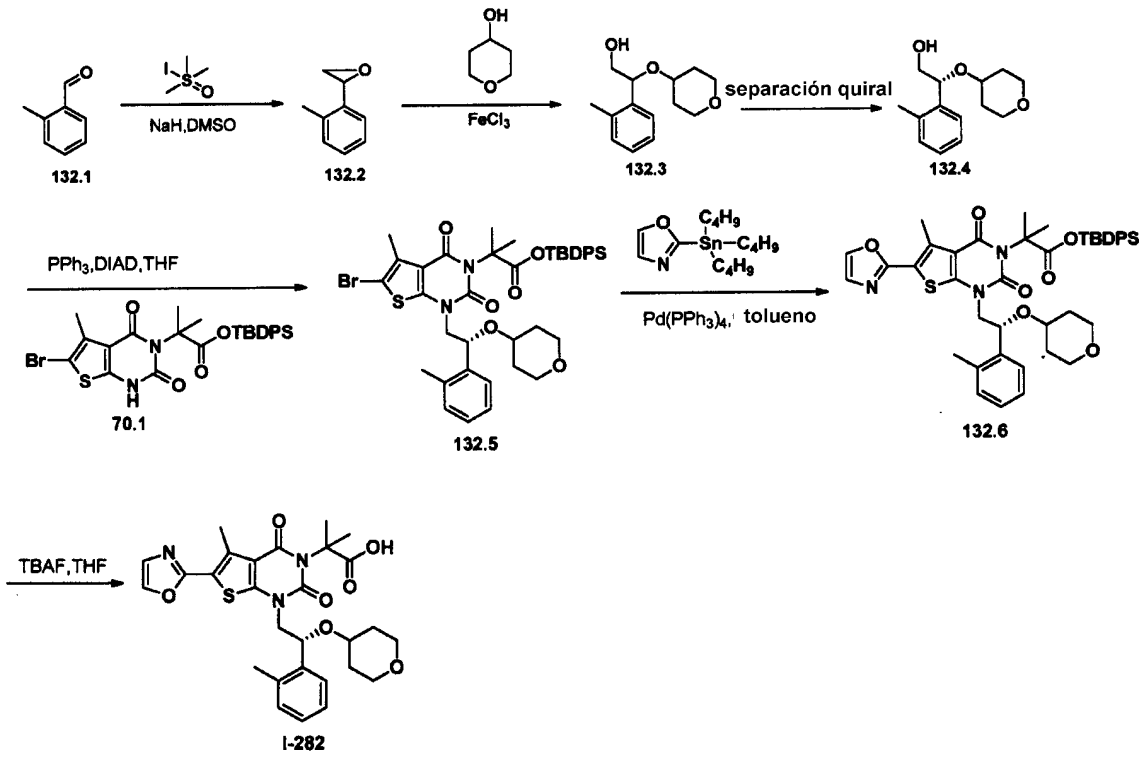


I-YY I-281

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se coloca I-280 (30 mg, 0.05 mmol, 1.00 equivalentes), $LiOH \cdot H_2O$ (7 mg, 0.17 mmol, 5.50 equivalentes), H_2O_2 (8 mg, 30%) y 10 ml de metanol. La solución resultante se agita durante la noche a 35°C. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se purifica por cromatografía en capa delgada revelado con diclorometano/metanol (30:1). Se obtienen 2.8 mg (9%) del compuesto I-281 como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 583 $(M+H)^+$. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 1.24-1.25 (m, 2H), 1.57-1.67 (m, 8H), 2.76 (s, 3H), 3.22-3.34 (m, 3H), 3.44-3.48 (m, 2H), 4.09-4.25 (m, 2H), 5.36-5.37 (m, 1H), 7.38-7.42 (m, 3H), 7.54 (s, 2H), 7.65-7.66 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.24 (s, 1H).

Ejemplo 132: Síntesis del ácido 2-metil-2-[5-metil-1-[(2R)-2-(2-metilfenil)-2-(oxan-4-iloxi)etil]-6-(1,3-oxazol-

2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]propanoico (I-282).

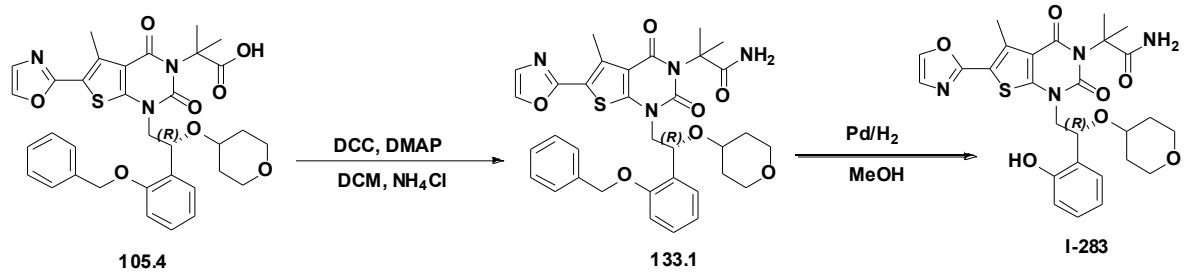


Síntesis del compuesto 132.4. El compuesto 132.4 se sintetiza a partir de 2-metilbenzaldehído de una manera análoga a la síntesis del compuesto 57.5. Se aíslan 680 mg de un aceite amarillo con un rendimiento de 5% a partir de 132.1.

Síntesis del compuesto I-282. El compuesto I-282 se prepara a partir de 70.1 y 132.4 de una manera análoga al procedimiento para el ejemplo 57. Se aíslan 173 mg de un sólido blanco con un rendimiento de 14% a partir de 70.1. EM (ES): *m/z* 554 $(M+H)^+$, 576 $(M+Na)^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1.30-1.33 (m, 2H), 1.62-1.72 (m, 8H), 2.44-2.51 (s, 3H), 2.77

(s, 3H), 3.20-3.24 (m, 2H), 3.33-3.39 (m, 2H), 3.41-3.64 (m, 2H), 4.21-4.24 (m, 1H), 5.10-5.13 (m, 1H), 7.21-7.32 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.54-7.56 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 12.49 (s, 1H).

Ejemplo 133: Síntesis de 2-[1-[(2R)-2-(2-hidroxifenil)-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanamida (I-283).

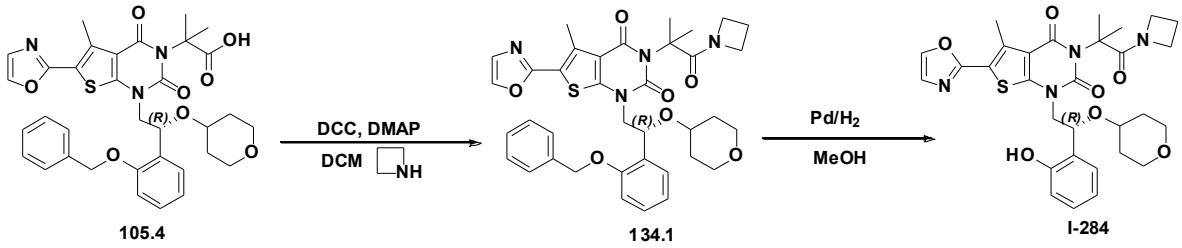


Síntesis del compuesto 133.1. El compuesto 133.1 se prepara a partir de 105.4 de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 4. Se aísla un sólido blanco con rendimiento de 70%.

Síntesis del compuesto I-283. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se coloca 133.1 (290 mg, 0.45 mmol, 1.00 equivalentes) y 30 ml de metanol. Esto es seguido por la adición de 50 mg de paladio en carbono. El matraz se evacua y se purga tres veces con nitrógeno, seguido por purgado con hidrógeno. La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. Los sólidos se preparan por filtración. El filtrado se

concentra bajo vacío. El residuo se purifica por cromatografía en capa delgada revelado con diclorometano/MeOH/HOAc (30:1:0.15). Se obtienen 91.6 mg (37%) del compuesto I-283 como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 577 $(M+Na)^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.23 (m, 2H), 1.65-1.68 (m, 8H), 2.75 (s, 3H), 3.21 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 5.29 (t, 1H), 6.79-6.89 (m, 3H), 7.10 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 9.72 (s, 1H).

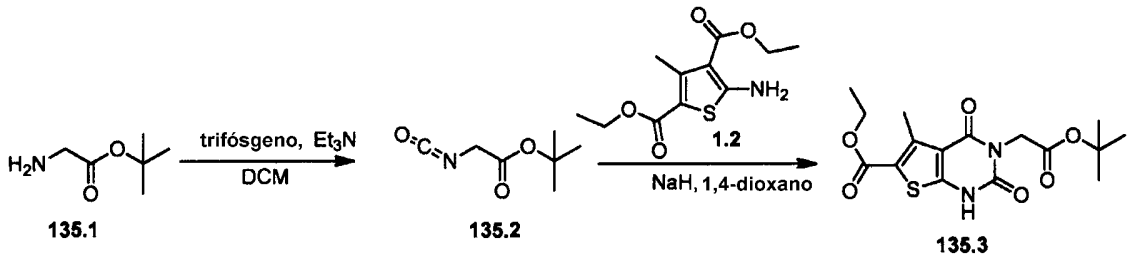
Example 134: Síntesis de 3-[1-(azetidin-1-il)-2-metil-1-oxopropan-2-il]-1-[(2R)-2-(2-hidroxifenil)-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (I-284)



Se prepara el compuesto I-284 de acuerdo con el procedimiento para el ejemplo 133, sustituyendo azetidina por cloruro de amonio en la primera etapa. EM (ES): *m/z* 595 $(M+H)^+$, 617 $(M+Na)^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.18-1.32 (m, 2H), 1.63-1.70 (m, 8H), 2.08-2.16 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.76-4.13 (m, amplio, 6H), 5.29 (t, 1H) , 6.79-6.89 (m, 2H) , 7.10 (m, 1H),

7.37 (m, 2H), 8.23 (s, 1H) , 9.74 (s, 1H).

Ejemplo 135: Síntesis del intermediario 135.3.

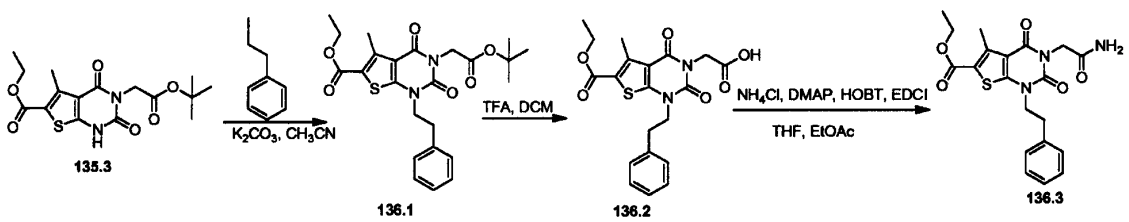


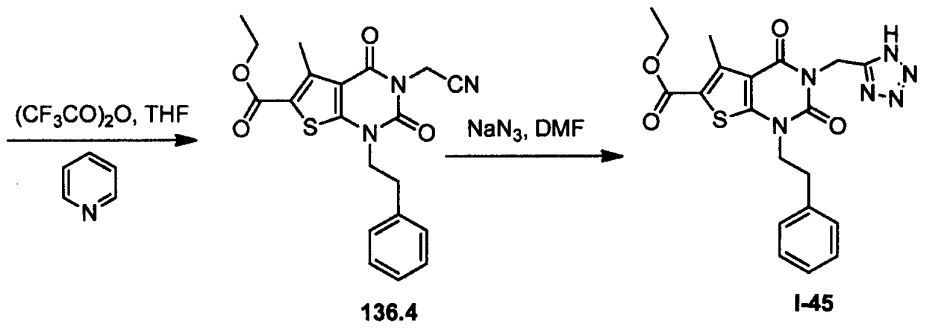
Síntesis del compuesto 135.2. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 500 ml se coloca 2-aminoacetato de terbutilo (135.1, 5.9 g, 44.98 mmol, 1.00 equivalentes). Después se agregan 180 ml de diclorometano y carbonato de ditriclorometilo (4.43 g, 14.93 mmol, 0.33 equivalentes) a 0°C. Después de 30 min se agrega trietilamina (13.65 g, 134.89 mmol, 3.00 equivalentes) a la mezcla anterior. La solución resultante se agita durante 4 h a 5-10°C en un baño de agua/hielo. Los sólidos se separan por filtración. El filtrado se concentra bajo vacío. La solución resultante se diluye con 50 ml de etiléter. Los sólidos se separan por filtración. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. La purificación proporciona 7.1 g (crudo) de 2-isocianatoacetato de terbutilo (135.2) como un aceite amarillo.

Síntesis del intermediario 135.3. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 250 ml se coloca 1.2 (7.9 g, 30.70 mmol, 1.00 equivalentes) y 80 ml de 1,4-dioxano. Después se agregan a 0°C hidruro de sodio (1.32 g, 33.0 mmol, 1.07

equivalentes, 60%). La mezcla se agita durante 15 min a temperatura ambiente. Después se agrega a gotas una solución de 2-isocianatoacetato de terbutilo (7.1 g, 45.17 mmol, 1.47 equivalentes) en 20 ml de 1,4-dioxano, a gotas, con agitación, a 0°C en 15 min. La solución resultante se agita durante 30 min a 10-15°C en un baño de agua/hielo. La solución resultante se permite que reaccione, con agitación durante la noche mientras la temperatura se mantiene a 100°C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfría a 20°C con un baño maría. La reacción después se suspende por la adición de 80 ml de NH_4Cl acuoso. La solución resultante se extrae con 3 x 200 ml de acetato de etilo, las capas orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:7). La purificación proporciona 5.1 g (45%) del intermediario 135.3 como un sólido blanco.

Ejemplo 136: Síntesis de 5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-ilmetil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo (I-45).





Síntesis del compuesto 136.1. El compuesto 136.1 se prepara a partir de 135.3 y (2-yodoetil)benceno de una manera análoga a la síntesis del compuesto 9.1. Se aíslan 1.7 g (66%) de 136.1 como un sólido blanco.

Síntesis del compuesto 136.2 (I-13). En un matraz de fondo redondo de 50 ml se coloca una solución de 136.1 (2.4 g, 5.08 mmol, 1.00 equivalentes) en 20 ml de diclorometano. Después se agregan a gotas 3 ml de CF_3COOH. La solución resultante se agita durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (10:1). La purificación proporciona 1.7 g (80%) de 136.2 (I-13) como un sólido blanco. EM (ES): *m/z*: (M+H)+ calculado para $C_{20}H_{21}N_2O_6S$ 417, encontrado 417; RMN ^1H (300MHz, DMSO-d_6) δ13.08 (1H, s amplio), 7.22-7.34 (5H, m), 4.57 (2H, s), 4.27-4.34 (2H, q), 4.13-4.18 (2H, t), 3.00-3.05 (2H, t), 2.77 (3H, s),1.27-1.34 (3H,t).

Síntesis del compuesto 136.3. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 250 ml se coloca HOBt (220 mg,

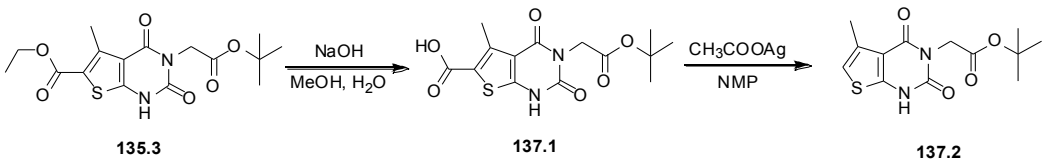
163 mmol, 1.13 equivalentes), 136.2 (600 mg, 1.44 mmol, 1.00 equivalentes), NH_4Cl (1.5 g, 28.04 mmol, 19.46 equivalentes), EDCI (310 mg, 1.62 mmol, 1.12 equivalentes), 20 ml de CH_3CN, 20 ml de acetato de etilo y 4-dimetilaminopiridina (200 mg, 1.64 mmol, 1.14 equivalentes). La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La reacción después se suspende por la adición de 20 ml de agua. La solución resultante se extrae con 3 x 50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (50:1). La purificación proporciona 0.3 g (50%) de 136.3 como un sólido blancuzco.

Síntesis del compuesto 136.4. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml se coloca 136.3 (300 mg, 0.72 mmol, 1.00 equivalentes), piridina (280 mg, 3.54 mmol, 4.90 equivalentes) y 10 ml de tetrahidrofurano. Esto es seguido por la adición de $(CF_3CO)_2$ (0.38 g, 1.75 mmol, 2.50 equivalentes) a gotas, con agitación a 0-10°C. La solución resultante se agita durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación proporciona 250 mg (87%) de 136.4 como un sólido blanco.

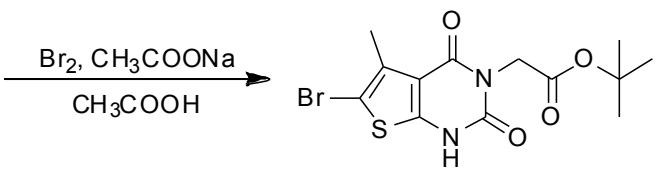
Síntesis del compuesto I-45. En un tubo sellado de

8 ml se coloca 136.4 (50 mg, 0.3 mmol, 1.00 equivalentes), NaN_3 (13 mg, 0.20 mmol, 1.57 equivalentes) y 3 ml de N,N-dimetilformamida. La solución resultante se agita durante la noche a 120°C en un baño de aceite. La reacción después se suspende por la adición de 5 ml de agua. La solución resultante se extrae con 3 x 20 ml de acetato de etilo las capas orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). La purificación proporciona 2.5 mg (5%) del compuesto I-45 como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 441 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.83 (s, 3H), 3.12 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.19 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.35 (q, *J* = 4.8 Hz, 2H), 5.43 (s, 2H), 7.23-7.33 (m, 5H).

Ejemplo 137: Síntesis del intermediario 137.3.



135.3 137.1 137.2



137.3

Síntesis del compuesto 137.1. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 250 ml se coloca 135.3 (5 g,

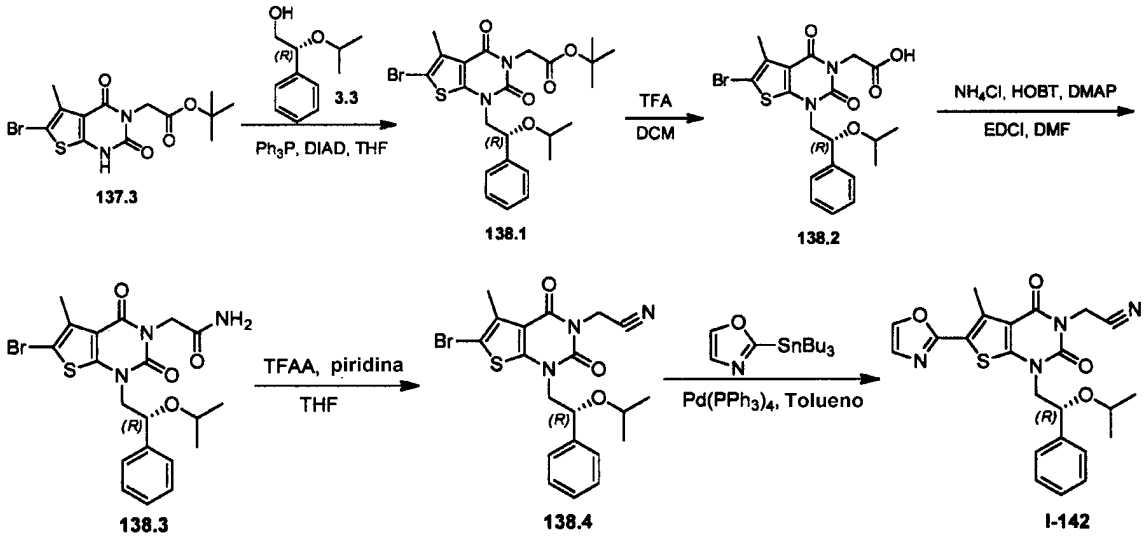
13.57 mmol, 1.00 equivalentes), 50 ml de agua, hidróxido de sodio (1.63 g, 40.75 mmol, 3.00 equivalentes) y 50 ml de metanol. La solución resultante se agita durante 5 h a 50°C. El valor de pH de la solución se ajusta a 4 con cloruro de hidrógeno (10%). La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se extrae con 3 x 50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan, se lavan con 100 ml de salmuera y se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran bajo vacío. Se obtienen 4.6 g (crudo) de 137.1 como un sólido blanco.

Síntesis del compuesto 137.2. En un matraz de fondo redondo de 30 ml se coloca 137.2 (4.6 g, 13.52 mmol, 1.00 equivalentes), CH_3COOAg (2.48 g, 14.85 mmol, 1.10 equivalentes) y 30 ml de NMP. La solución resultante se agita durante 2 h a 110°C. La reacción después se suspende por la adición de 50 ml de agua. La solución resultante se extrae con 3 x 100 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan, se lavan con 150 ml de agua y se concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación proporciona 1.3 g (32%) de 137.2 como un sólido blanco.

Síntesis del intermediario 137.3. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se coloca CH_3COONa (720 mg, 8.78 mmol, 2.00 equivalentes), 137.2 (1.3 g, 4.39 mmol, 1.00 equivalentes) y 20 ml de ácido acético. Esto es seguido

por la adición de Br_2 (780 mg, 4.88 mmol, 1.11 equivalentes) a gotas, con agitación. La solución resultante se agita durante 30 min a temperatura ambiente y después se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación proporciona 1.6 (97%) de 137.3 como un sólido blanco.

Ejemplo 138: Síntesis de 2-(1-((R)-isopropoxi-2-feniletil)-5-metil-6-(oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)-acetonitrilo (I-142).



Síntesis del compuesto 138.2. El compuesto 138.2 se prepara a partir de 137.3 y 3.3 de una manera análoga a la síntesis del compuesto 2.5. Se aíslan 400 mg de un aceite amarillo con un rendimiento de 78% a partir de 137.3.

Síntesis del compuesto 138.3. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se coloca 138.2 (400 mg, 0.83 mmol,

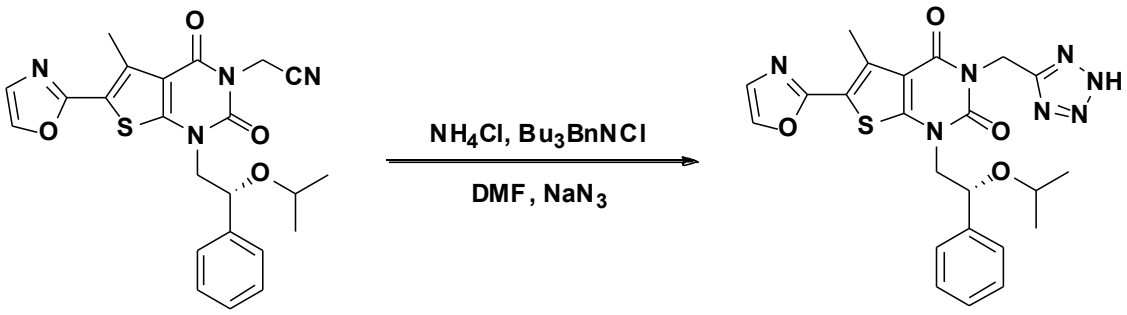
1.00 equivalentes), NH_4Cl (90 mg, 1.68 mmol, 2.02 equivalentes), HOBt (169 mg, 1.25 mmol, 1.51 equivalentes), 4-dimetil-aminopiridina (152 mg, 1.24 mmol, 1.50 equivalentes), EDCI (240 mg, 1.25 mmol, 1.51 equivalentes) y 10 ml de N,N-dimetilformamida. La solución resultante se agita durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción después se suspende por la adición de 30 ml de agua. La solución resultante se extrae con 3 x 50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan y se concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (100:1). La purificación proporciona 390 mg (98%) de 138.3 como un sólido blanco.

Síntesis del compuesto 138.4. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se coloca una solución de 138.3 (390 mg, 0.81 mmol, 1.00 equivalentes) en 10 ml de tetrahidrofurano y piridina (321 mg, 4.06 mmol, 5.00 equivalentes). Esto es seguido por la adición de TFAA (426 mg, 2.03 mmol, 2.50 equivalentes) a gotas, con agitación, a 0°C. La solución resultante se agita durante 2 h a temperatura ambiente y después se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación proporciona 360 mg (96%) de 138.4 como un sólido amarillo.

Síntesis del compuesto I-142. En un matraz de fondo redondo de 50 ml, que se mantiene en una atmósfera inerte de

nitrógeno, se coloca 138.4 (360 mg, 0.78 mmol, 1.00 equivalentes), $Pd(PPh_3)_4$ (90 mg, 0.08 mmol, 0.10 equivalentes), 2-(tributilestanil)-1,3-oxazol (560 mg, 1.56 mmol, 2.00 equivalentes) y 10 ml de tolueno. La solución resultante se agita durante la noche a 110°C y después se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación proporciona 60 mg (17%) del compuesto I-142 como un sólido amarillo. EM (ES): *m/z* 451 $(M+H)^+$, 473 $(M+Na)^+$, 492 $(M+H+CH_3CN)^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3CN): δ 0.93-1.00 (m, 6H), 2.85 (s, 3H), 3.47-3.53 (m, 1H), 3.93-3.99 (m, 1H), 4.16-4.20 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.92-4.94 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.35-7.51 (m, 5H), 7.92 (s, 1H).

Ejemplo 139: Síntesis de 5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-1-[(2R)-2-fenil-2-(propan-2-iloxi)etil]-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-ilmetil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (I-153).

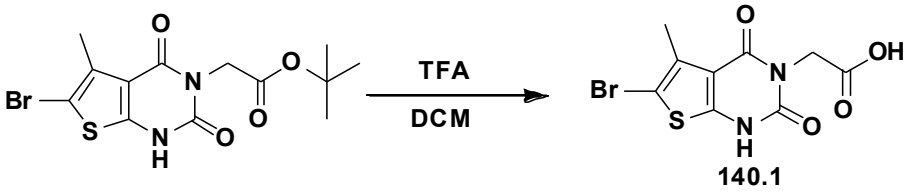


I-142 I-153

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se coloca I-

142 (Ejemplo 138) (60 mg, 0.13 mmol, 1.00 equivalentes), NH_4Cl (29 mg, 0.54 mmol, 4.07 equivalentes), 5 ml de N,N-dimetilformamida, 42 mg de Bu_3BnNCl y NaN_3 (35 mg, 0.54 mmol, 4.04 equivalentes). La solución resultante se agita durante la noche a 135°C. Los sólidos se separan por filtración. Se purifican 50 mg del producto crudo por *HPLC* preparativa instantánea bajo las siguientes condiciones (IntelFlash-1): Columna: gel de sílice C18; fase móvil (acetonitrilo:agua = 0:100 que aumenta a acetonitrilo:agua = 100:0 en los siguientes 29 min; detector: UV 220 nm. Se obtienen 16 mg (24%) del compuesto I-153 como un sólido blancuzco. EM (ES): *m/z* 494 $(M+H)^+$, 535 $(M+H+CH_3CN)^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3CN): δ 0.90-0.91 (d, *J* = 6.0, 3H), 0.97-0.99 (d, *J* = 6.4, 3H), 2.85 (s, 3H), 3.45-3.51 (m, 1H), 3.92-3.98 (m, 1H), 4.14-4.19 (m, 1H), 4.89-4.92 (d, 1H), 5.47 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.33-7.49 (m, 5H), 7.91 (s, 1H).

Ejemplo 140: Síntesis del intermediario 140.1.

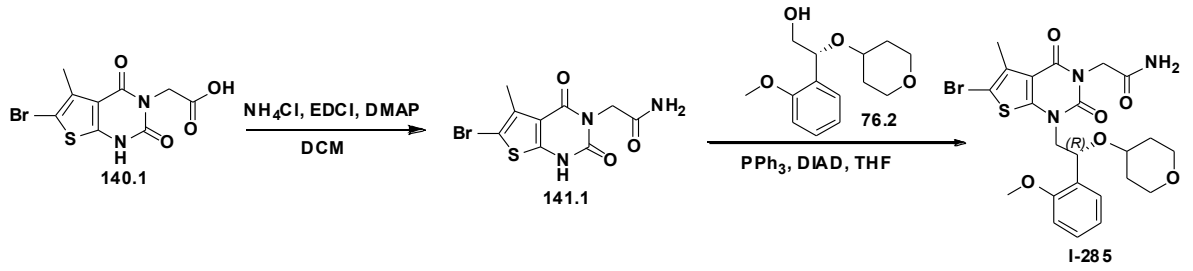


137.3 140.1

Síntesis del compuesto 140.1. En un matraz de fondo redondo de 250 ml se coloca 137.3 (2.3 g, 6.13 mmol, 1.00 equivalentes), 100 ml de diclorometano, 20 ml de ácido

trifluoroacético. La solución resultante se agita durante 6 h a temperatura ambiente y después se concentra bajo vacío. El producto crudo se recristaliza a partir de acetato de etilo/hexano en la relación de 1:10 para proporcionar 1.9 g (97%) de 140.1 como un sólido blanco.

Ejemplo 141: Síntesis de 2-[6-bromo-1-[(2R)-2-(2-metoxifenil)-2-oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acetamida (I-285).



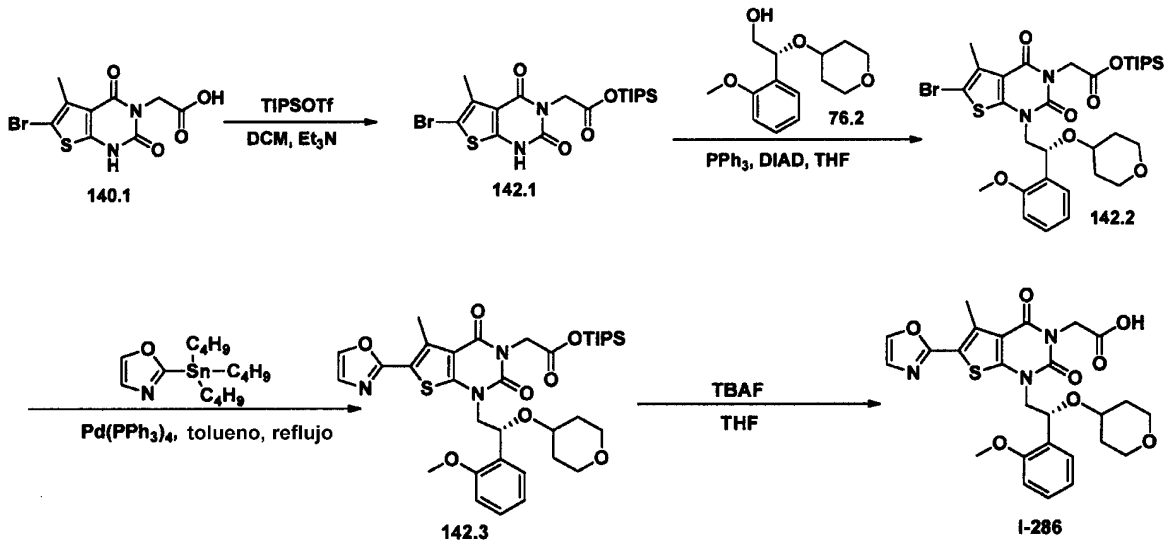
Síntesis del compuesto 141.1. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se coloca 140.1 (1 g, 3.13 mmol, 1.00 equivalentes), NH_4Cl (500 mg, 9.35 mmol, 2.98 equivalentes), 4-dimetilaminopiridina (575 mg, 4.71 mmol, 1.50 equivalentes), EDCI (900 mg, 4.69 mmol, 1.50 equivalentes) y 25 ml de diclorometano. La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La reacción después se suspende por la adición de 10 ml de agua. La solución resultante se extrae con 2 x 100 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran bajo vacío. El residuo se

aplica sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (20/1/0.1). La purificación proporciona 320 mg (32%) de 141.1 como un sólido blanco.

Síntesis del compuesto I-285. En un matraz de fondo redondo de 50 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se coloca 141.1 (300 mg, 0.94 mmol, 1.00 equivalentes), 76.2 (303 mg, 1.20 mmol, 1.27 equivalentes), 15 ml de tetrahidrofurano, DIAD (379 mg, 1.87 mmol, 1.99 equivalentes) y PPh_3 (490 mg, 1.87 mmol, 1.98 equivalentes). La solución resultante se agita durante 8 h a temperatura ambiente y después se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). La purificación proporciona 106 mg (20%) del compuesto I-285 como un sólido blanco. . EM (ES): *m/z* 554, 552 ($M+H^+$). RMN ^1H (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7.69 (1H, s), 7.46-7.44 (1H, d, *J* = 6.9 Hz), 7.32-7.23 (2H, m) 7.04-7.00 (2H, m), 5.18-5.13 (1H, m), 4.61-4.46 (2H, m), 4.42-4.38 (1H, m), 4.27-4.25 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.80-3.78 (1H, m), 3.48-3.41 (1H, m), 3.27-3.22 (1H, m), 2.38 (3H, s), 1.89-1.85 (1H, m), 1.70-1.64 (1H, m), 1.49-1.35 (2H, m).

Ejemplo 142: Síntesis del ácido 2-[1-[(2R)-2-(2-metoxifenil)-2-oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-

2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético (I-286).

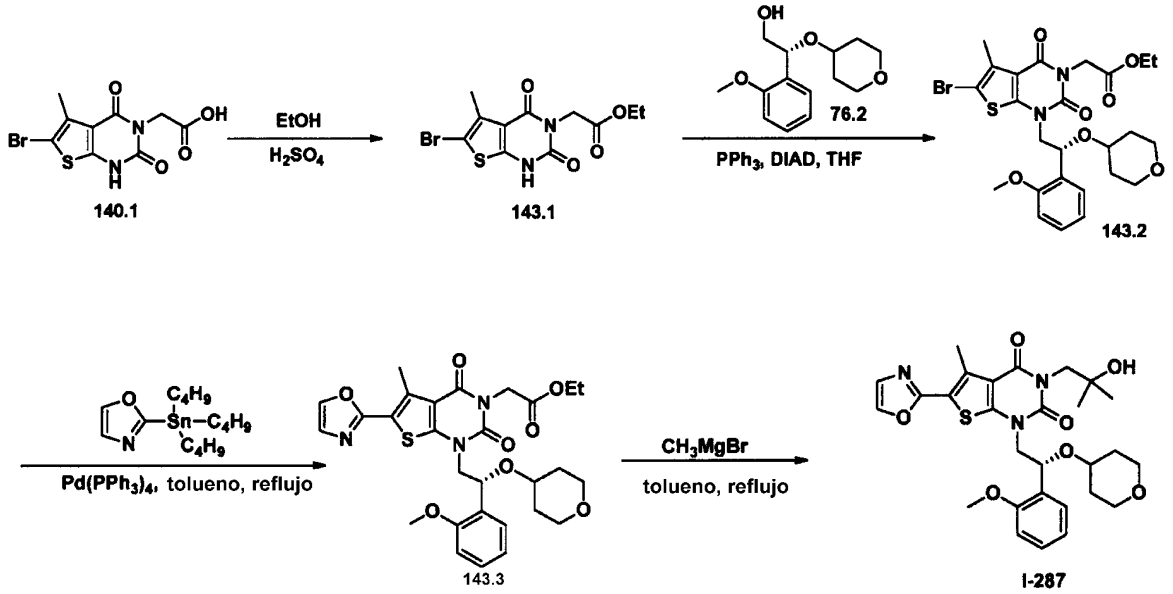


Síntesis de 142.1. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml se coloca 140.1 (450 mg, 1.41 mmol, 1.00 equivalentes) y 10 ml de diclorometano. Esto es seguido por la adición de TIPSOTf (475 mg, 1.55 mmol, 1.10 equivalentes) a gotas, con agitación, durante 2 min. A esto se agrega TEA (171 mg, 1.69 mmol, 1.20 equivalentes) a gotas con agitación durante 2 min. La solución resultante se agita durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación proporciona 235 mg (35%) de 142.1 como un sólido blanco.

Síntesis del compuesto 1-286. El compuesto I-286 se prepara a partir de 142.1 y 76.2 de una manera análoga al

Ejemplo 57. Se aíslan 3.6 mg (1.4% a partir de 142.1) de I-286 como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 542 $(M+H)^+$. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 1.18-1.42 (m, 2H), 1.59-1.62 (m, 2H), 2.741 (s, 3H), 3.16-3.63 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.92-4.13 (m, 2H), 4.45-4.76 (m, 1H), 5.32-5.35 (m, 1H), 6.85-6.95 (m, 2H), 7.17-7.23 (m, 2H), 7.44-7.47 (m, 1H), 7.85 (s, 1H).

Ejemplo 143: Síntesis de 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-[(2R)-2-(2-metoxifenil)-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (I-287)



Síntesis del compuesto 143.1. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se coloca 140.1 (420 mg, 1.32 mmol, 1.00 equivalentes), 30 ml de etanol y 100 mg de ácido sulfúrico concentrado. La solución resultante se agita durante la noche a 80°C en un baño de aceite. La reacción después se

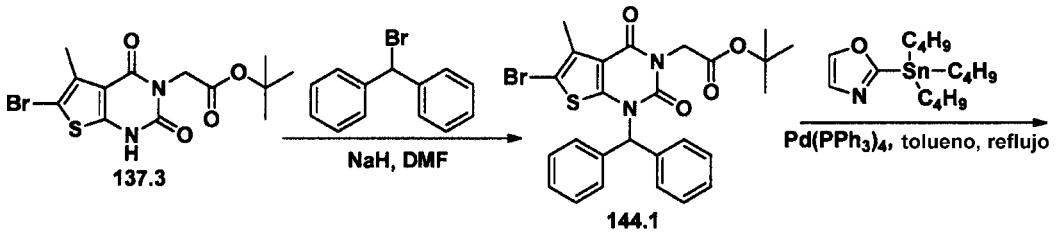
suspende por la adición de 5 ml de bicarbonato de sodio saturado. La solución resultante se extrae con 2 x 150 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación proporciona 230 mg (50%) de 143.1 como un sólido blanco.

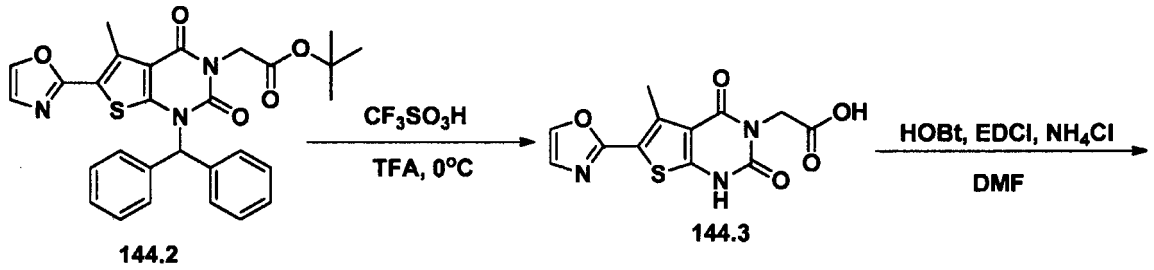
Síntesis del compuesto 143.3. El compuesto 143.3 se prepara a partir de 143.1 de una manera análoga al compuesto 13.5. Se aísla un sólido blanco con un rendimiento de 8%.

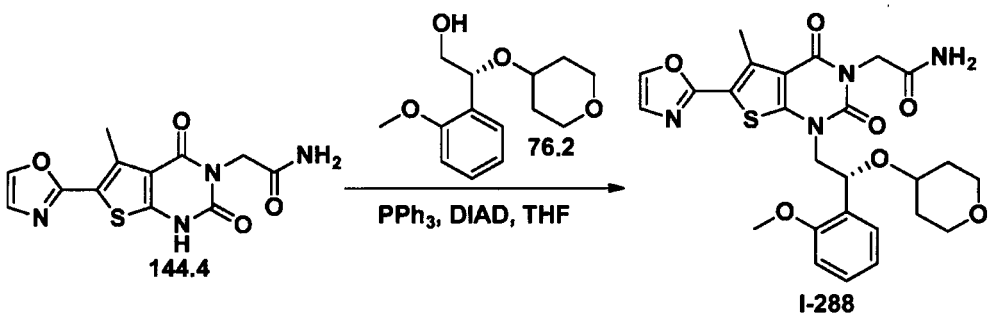
Síntesis del compuesto I-287. En un tubo sellado de 10 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se coloca en una solución de 143.3 (57 mg, 0.10 mmol, 1.00 equivalentes) en 1 ml de tolueno. Esto es seguido por la adición de bromo (metil)magnesio (1 M en THF, 3 ml) a gotas con agitación a temperatura ambiente. La solución resultante se calienta a reflujo durante la noche. La reacción después se suspende por la adición de 1 ml de NH_4Cl acuoso saturado. La solución resultante se extrae con 3 x 2 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan y se concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con metanol/DCM/HOAc (7:200:1). La purificación proporciona 2.2 mg (4%) de I-287 como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 556 $(M+H)^+$. RMN ^1H (CD_3OD, 300 MHz): δ 7.92 (1H, s), 7.54-7.50 (1H, d), 7.30-7.24 (2H, m), 7.02-6.92 (2H,

m), 5.45-5.40 (1H, m), 4.20-4.10 (4H, m), 3.80 (3H, s), 3.70-3.51 (2H, m), 3.43-3.33 (1H, m), 2.83 (3H, s), 1.73-1.67 (2H, m), 1.48-1.33 (2H, m), 1.21-1.20 (6H, d).

Ejemplo 144: Síntesis de 2-[5-metil-1-[(2R)-2-(oxan-4-iloxi)-2-feniletil]-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acetamida (I-288).







Síntesis del compuesto 144.1. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml, purgado y mantenido durante bajo una atmósfera inerte de nitrógeno se colocan 137.3 (2.651 g, 7.06 mmol, 1.00 equivalentes) y 50 ml de N,N-dimetilformamida. Esto es seguido por la adición de hidruro de

sodio (368 mg, 9.20 mmol, 1.30 equivalentes, 60%) en porciones, a 0°C durante 10 min. La solución resultante se agita durante 30 min a temperatura ambiente. A esto se agrega [bromo(fenil)metil]benceno (2.3 g, 9.31 mmol, 1.32 equivalentes) en porciones a 0°C en 10 min. La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La reacción después se suspende por la adición de 50 ml de NH_4Cl acuoso. La solución resultante se extrae con 3 x 100 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan y se concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación proporciona 2.26 g (59%) de 144.1 como un sólido blanco.

Síntesis del compuesto 144.2. A un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml, purgado y mantenido bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se agrega 144.1 (2.26 g, 4.17 mmol, 1.00 equivalentes), 50 ml de tolueno, 2-(tributilestanil)-1,3-oxazol (3 g, 8.38 mmol, 2.01 equivalentes) y $Pd(PPh_3)_4$ (728 mg, 0.63 mmol, 0.15 equivalentes). La solución resultante se agita durante la noche a 110°C y después se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). La purificación proporciona 1.9 g (crudo) de 144.2 como un sólido amarillo.

Síntesis del compuesto 144.3. En un matraz de fondo

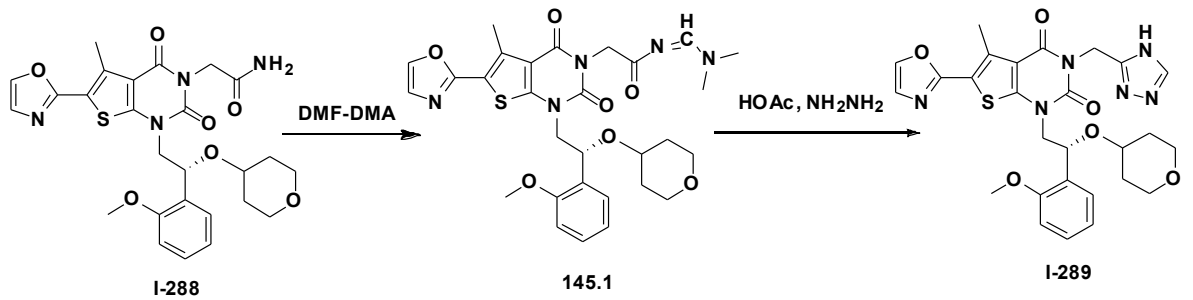
redondo de 50 ml se coloca 144.2 (950 mg, 1.79 mmol, 1.00 equivalentes) y 10 ml de CF_3COOH. Esto es seguido por la adición de 540 mg de CF_3SO_3H a gotas, con agitación, a 0°C durante 2 min. La solución resultante se agita durante 20 min a temperatura ambiente. La reacción después se suspende por la adición de 50 ml de agua. Los sólidos se lavan con 100 ml de EA y después se recolectan por filtración para proporcionar 490 mg (89%) de 144.3 como un sólido blanco.

Síntesis del compuesto 144.4. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 50 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se colocan 144.3 (490 mg, 1.59 mmol, 1.00 equivalentes), HOBt (432 mg, 3.20 mmol, 2.00 equivalentes), 10 ml de N,N-dimetilformamida, 4-dimetilaminopiridina (390 mg, 3.19 mmol, 2.00 equivalentes) y EDCI (614 mg, 3.20 mmol, 2.01 equivalentes). La solución resultante se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Después se agrega NH_4Cl (346 mg, 6.47 mmol, 4.06 equivalentes). La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La reacción después se suspende por la adición de 50 ml de agua. Los sólidos se recolectan por filtración y se lavan con EA. La purificación proporciona 90 mg (18%) de 144.4 como un sólido blanco.

Síntesis del compuseto I-288. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 50 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se coloca 144.4 (90 mg,

0.29 mmol, 1.00 equivalentes), 76.2 (89 mg, 0.35 mmol, 1.20 equivalentes), DIAD (119 mg, 0.59 mmol, 2.00 equivalentes), 5 ml de tetrahidrofurano y PPh_3 (154 mg, 0.59 mmol, 2.00 equivalentes). La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (20:1). La purificación proporciona 11.1 mg (7%) del compuesto I-288 como un sólido rosa. EM (ES): *m/z* 541 $(M+H)^+$. RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.70 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.36-7.26 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.81-5.47 (m, 2H), 5.41 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.80-4.69 (m, 2H), 4.27 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 4.01-3.93 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.75-3.63 (m, 2H), 3.42-3.28(m, 3H), 2.90 (s, 3H), 1.68-1.37 (m, 4 H).

Ejemplo 145: 1-[(2R)-2-(2-metoxifenil)-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-6-[1,3-oxazol-2-il)-3-(4H-1,2,4-triazol-3-ilmetil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (I-289).



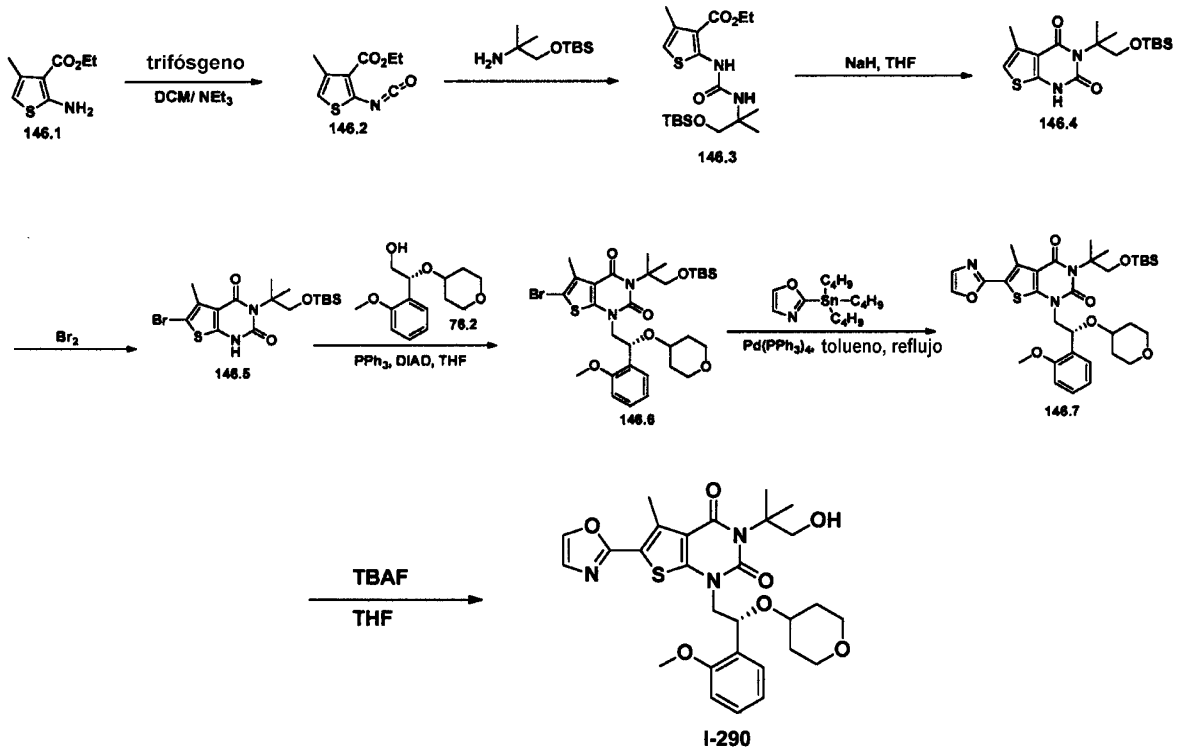
I-288 145.1 I-289

Síntesis del compuesto 145.1. En un matraz de fondo

redondo de 25 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se coloca el compuesto I-288 (Ejemplo 144) (20 mg, 0.03 mmol, 1.00 equivalentes, 90%) y 0.5 ml de (dimetoximetil)dimetilamina. La solución resultante se agita durante 2 h a 120°C. La mezcla resultante se concentra bajo vacío para proporcionar 20 mg (crudo) de 145.1 como un líquido amarillo.

Síntesis del compuesto I-289. En un matraz de fondo redondo de 25 ml, purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno se colocan 145.1 (20 mg, 0.03 mmol, 1.00 equivalentes), 1 ml de AcOH y NH_2NH_2 (4 mg, 0.06 mmol, 1.91 equivalentes, 98%). La solución resultante se agita durante 2 h a 90°C. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. Se purifican 500 mg del producto crudo por *HPLC* preparativa bajo las siguientes condiciones (Waters): Columna: SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 µm; fase móvil: agua (NH_4HCO_3 0.5% y CH_3CN (CH_3CN 10.0% hasta 42.0% durante 11 min, hasta 100.0% durante 2 min, disminuye a 10.0% durante 1 min); detector: UV 220, 254 nm. La purificación proporciona 4.5 mg (24%) del compuesto I-289 como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 565 $(M+H)^+$. RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.14 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.33-7.22 (m, 2H), 7.03 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.43 (s, 3 H), 4.29-4.09 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.75-3.62 (m, 2H), 3.40-3.21 (m, 3H), 2.91 (s, 3H), 1.77-1.25 (m, 4H).

Ejemplo 146: Síntesis de 3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1-[(2R)-2-(2-metoxifenil)-2-(oxan-4-iloxi)-5-metil-(1,3-oxazol-2-il)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (I-290).



Síntesis del compuesto 146.2. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 250 ml, purgado y mantenido bajo una atmósfera inerte de nitrógeno se coloca 2-amino-4-metiltiofen-3-carboxilato de etilo (146.1, 7.4 g, 39.95 mmol, 1.00 equivalentes) y 150 ml de diclorometano. Esto es seguido por la adición de carbonato de ditriclorometilo (4 g, 13.48 mmol, 0.34 equivalentes) en porciones, a 0°C. La mezcla se agita durante 0.5 h a 0°C. A esto se agregan a gotas, con agitación a 0°C 16.2 g de Et_3N. La solución resultante se

agita durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla se utiliza en la siguiente etapa directamente.

Síntesis del compuesto 146.3. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 250 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se coloca la solución cruda de 146.2 (150 ml, de la etapa previa). Esto es seguido por la adición de (2-amino-2-metilpropoxi)(terbutil)dimetilsilano (9.2 g, 45.23 mmol, 1.00 equivalentes) en porciones a 10°C durante 20 min. La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La reacción después se suspende por la adición de 200 ml de agua. La solución resultante se extrae con 2 x 300 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20). La purificación proporciona 11 g (61%) de 146.3 como un sólido amarillo.

Síntesis del compuesto 146.4. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 250 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se coloca una solución de 146.3 (2.07 g, 4.99 mmol, 1.00 equivalentes) en 100 ml de tetrahidrofurano. Esto es seguido por la adición de hidruro de sodio (600 mg, 15.00 mmol, 3.00 equivalentes) en porciones a 0-10°C. La solución resultante se agita durante 1 h a 0-10°C y se calienta a 60°C durante la noche. La reacción después se

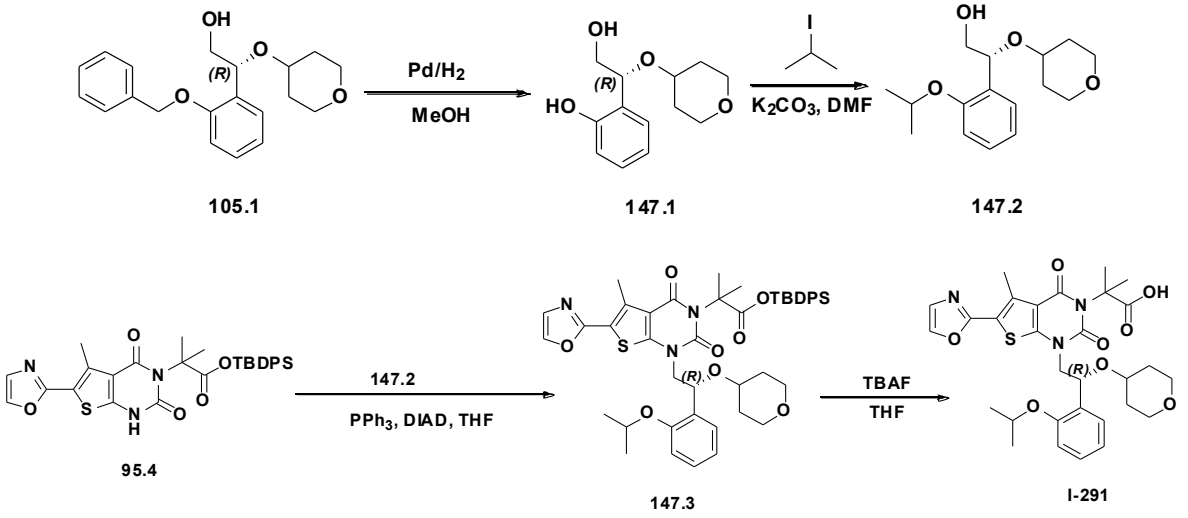
suspende por la adición de 100 ml de NH_4Cl acuoso saturado. La solución resultante se extrae con 3 x 100 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan y se concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20). La purificación proporciona 510 mg (28%) de 146.4 como un sólido blanco.

Síntesis del compuesto 146.5. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se coloca 146.4 (510 mg, 1.38 mmol, 1.00 equivalentes), 10 ml de ácido acético y 227 mg de NaOAc. La solución resultante se agita durante 30 min a temperatura ambiente. Esto es seguido por la adición a gotas de Br_2 (222 mg, 1.39 mmol, 1.00 equivalentes), con agitación y a temperatura ambiente. La solución resultante se agita durante 30 min a temperatura ambiente. La reacción después se suspende por la adición de 10 ml de Na_2SO_3 acuoso. La solución resultante se diluye con 50 ml de H_2O. La solución resultante se extrae con 2 x 50 ml de acetato de etilo, las capas orgánicas se combinan y concentran bajo vacío. El residuo se purifica por CCD preparativa (acetato de etilo/éter de petróleo = 1:5). La purificación proporciona 334 mg (54%) de 146.5 como un sólido blanco.

Síntesis del compuesto I-290. El compuesto I-290 se prepara a partir de 146.5 y 76.2 de manera análoga al Ejemplo 57. Se aíslan 57.8 mg de un sólido blanco con un rendimiento de 14% a partir de 146.5. EM (ES): *m/z* 556 $(M+H)^+$. RMN ^1H (300

MHz, DMSO-d_6): δ 1.23-1.35 (m, 2H), 1.57-1.65 (m, 8H), 2.74 (s, 3H), 3.20-3.27 (m, 2H), 3.39-3.59 (m, 2H), 3.79-3.96 (m, 7H), 4.72-4.76 (m, 1H), 5.25-5.29 (m, 1H), 7.00-7.05 (m, 2H), 7.27-7.37 (m, 2H) , 7.46-7.49 (d, 1H), 8.20 (s, 1H).

Ejemplo 147: Síntesis del ácido 2-metil-2-[5-metil-1-[(2R)-2-(oxan-4-iloxi)-2-[2-(propan-2-iloxi)fenil]etil]-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]propanoico (I-291).



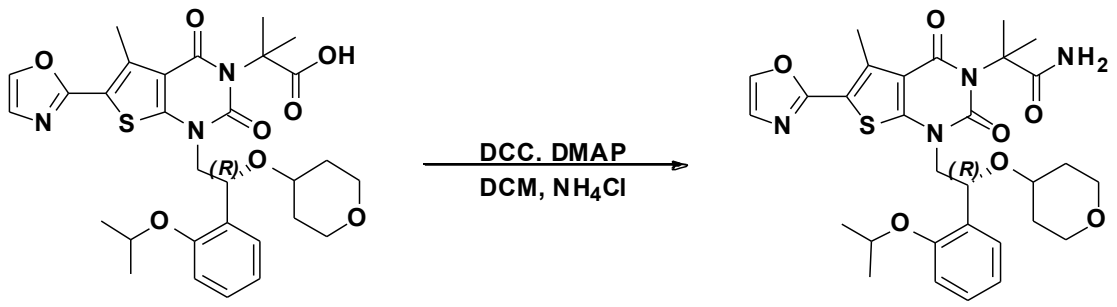
Síntesis del compuesto 147.1. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se coloca 105.1 (500 mg, 1.52 mmol, 1.00 equivalentes) y 10 ml de metanol. Esto es seguido por la adición de 50 mg de paladio en carbono. Se agrega al sistema hidrógeno. La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se separan por filtración. La mezcla resultante se concentra bajo vacío para proporcionar

320 mg (88%) de 147.1 como un aceite.

Síntesis del compuesto 147.2. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se coloca 147.1 (280 mg, 1.18 mmol, 1.00 equivalentes), carbonato de potasio (487 mg, 3.52 mmol, 3.00 equivalentes), 5 ml de N,N-dimetilformamida y 2-yodopropano (400 mg, 2.35 mmol, 2.00 equivalentes). La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La reacción después se suspende por la adición de 10 ml de agua. La solución resultante se extrae con 10 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan y se concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50). Esto resulta en 260 mg (79%) de 147.2 como un aceite incoloro.

Síntesis del compuesto I-291. El compuesto I-291 se sintetiza a partir de 147.2 y el intermediario 95.4 de una manera análoga al Ejemplo 96. Se aísla un sólido blanco con un rendimiento de 15% a partir de 95.1. EM (ES): *m/z* 598 $(M+H)^+$, 620 $(M+Na)^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.19-1.32 (m, 8H), 1.60-1.67 (m, 8H), 2.76 (s, 3H), 3.18-3.35 (m, 2H), 3.45-3.58 (m, 2H), 3.85-4.20 (m,2H), 4.67 (m, 1H), 5.27 (t, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.33-7.50 (m, 3H), 8.23 (s, 1H).

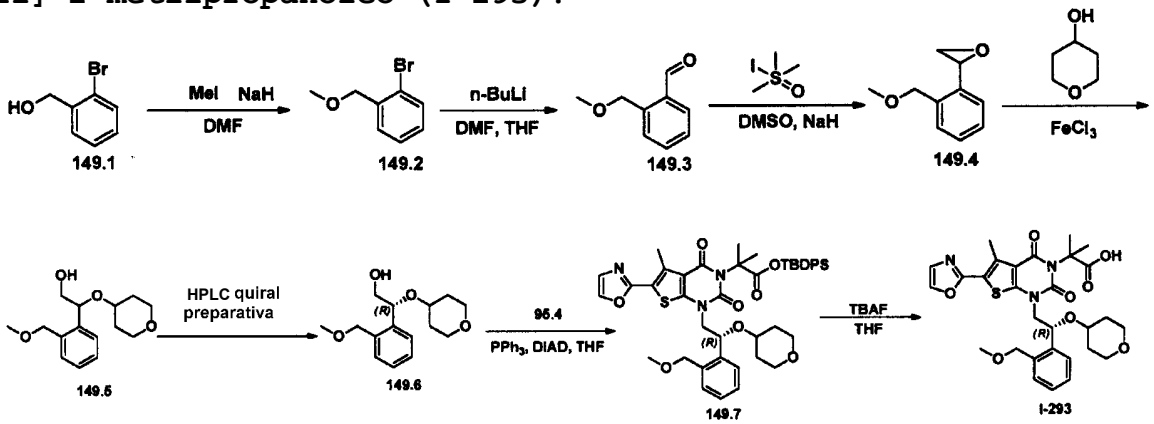
Ejemplo 148: Síntesis de 2-metil-2-[5-metil-1-[(2R)-2-(oxan-4-iloxi)-2-[2-(propan-2-iloxi)fenil]etil]-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]propanamida (I-292).



I-291 I-292

Síntesis del compuesto I-292. El compuesto I-292 se sintetiza a partir de I-291 de una manera análoga al Ejemplo 4. Se aíslan 284.1 mg de un sólido blanco con un rendimiento de 81%. EM (ES): *m/z* 619 $(M+Na)^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.18-1.32 (m, 8H), 1.60-1.66 (m, 8H), 2.75 (s, 3H), 3.18-3.33 (m, 2H), 3.47-3.58 (m, 2H), 3.85-4.20 (m, 2H), 4.66 (m, 1H), 5.27 (t, 1H), 6.80 (s amplio, 1H), 7.01 (m, 3H), 7.30 (m,1H), 7.39 (s,1H) , 7.45 (d,1H), 8.22 (s, 1H).

Ejemplo 149: Síntesis del ácido 2-[1-[(2R)-2-[2-(metoximetil)fenil]-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-293).



149.1 149.2 149.3 149.4 149.5 149.6 149.7 I-293

Síntesis del compuesto 149.2. En un matraz de fondo

redondo de 3 cuellos de 250 ml se colocan (2-bromofenil)metanol (20 g, 106.93 mmol, 1.00 equivalentes), 50 ml de N,N-dimetilformamida e hidruro de sodio (5.136 g, 128.40 mmol, 1.20 equivalentes). La solución resultante se agita durante 0.5 h a temperatura ambiente. Esto es seguido por la adición de MeI (45.582 g, 323.28 mmol, 3.02 equivalentes) a gotas, con agitación, a 0°C. Se permite que la solución resultante reaccione, con agitación, durante la noche a temperatura ambiente. La reacción después se suspende por la adición de 100 ml de NH_4Cl acuoso. La solución resultante se extrae con 2 x 200 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan y concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:200). La purificación proporciona 6 g (28%) de 149.2 como un aceite café.

Síntesis del compuesto 149.3. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 500 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se coloca una solución de 149.2 (12 g, 59.68 mmol, 1.00 equivalentes) en 200 ml de tetrahidrofurano. Esto es seguido por la adición de n-butil-litio (26.3 ml, 2.5 M) a gotas, con agitación, a −78°C. La solución resultante se agita durante 1 h a −78°C. A esto se le agrega N,N-dimetilformamida (8.7 g, 119.03 mmol, 1.99 equivalentes) a gotas, con agitación, a −78°C. Se permite que la solución resultante reaccione, con agitación, durante

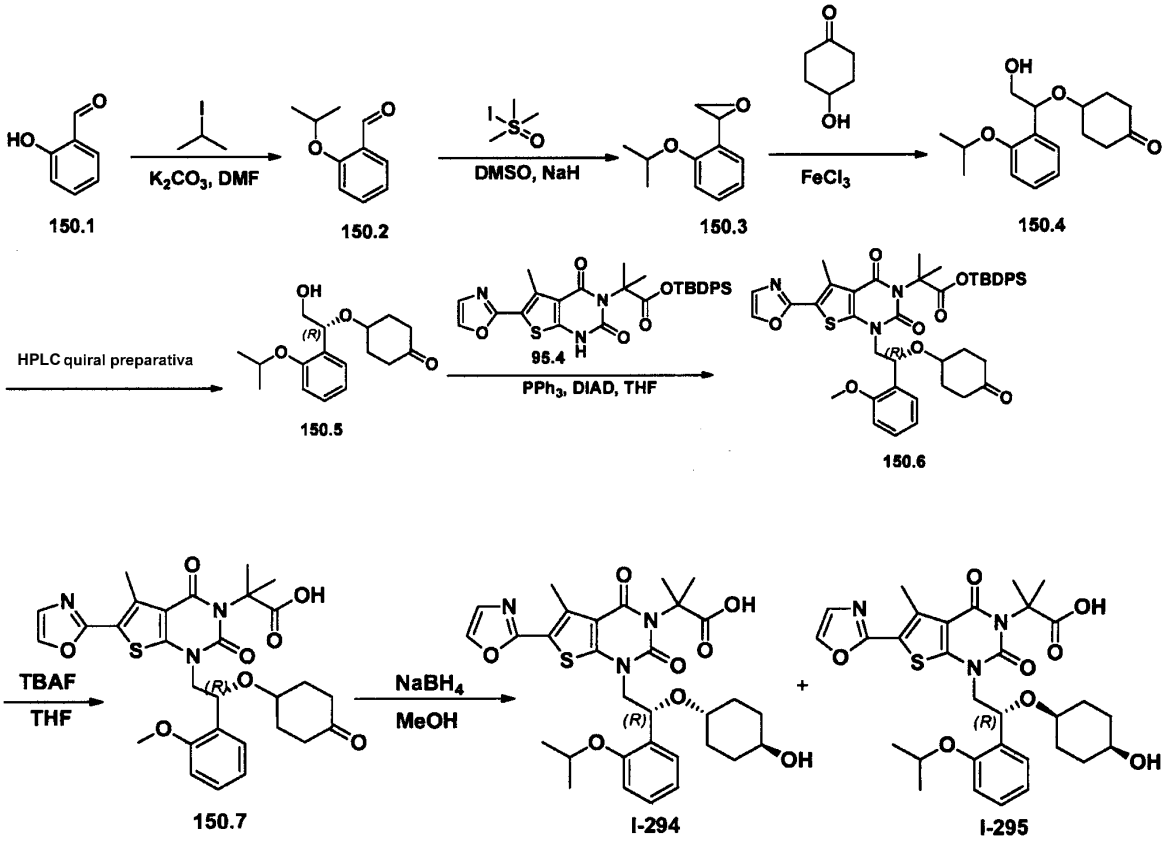
1 h adicional desde –78°C hasta la temperatura ambiente. La reacción después se suspende por la adición de 100 ml de NH_4Cl acuoso. La solución resultante se extrae con 3 x 100 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan y se concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50). Esto resulta en 7.7 g (86%) de 149.3 como un aceite incoloro.

Síntesis del compuesto 149.6. El compuesto 149.6 se prepara a partir de 149.3 de una manera consistente con la síntesis del compuesto 57.5. Se aíslan 390 mg de un aceite incoloro con un rendimiento total de 3%.

Síntesis del compuesto I-293. El compuesto I-293 se prepara a partir de 149.6 y 95.4 de una manera análoga al Ejemplo 96. Se aíslan 68.3 mg (23%) de I-293 como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 606 $(M+Na)^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.23 (m, 2H), 1.56-1.70 (m, 8H), 2.77 (s, 3H), 3.18-3.39 (m, 6H), 3.54 (m, 2H), 3.81(m, 1H), 4.22 (d, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.70 (d, 1H), 5.22 (dd, 1H), 7.33-7.47 (m, 4H), 7.64 (m, 1H), 8.24 (s, 1H).

Ejemplo 150: Síntesis del ácido 2-(1-((R)-2-(((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)oxi)-2-(2-isopropoxifenil)etil)-5-metil-6-(oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metilpropanoico (I-294) y Ejemplo 151: Síntesis del ácido 2-(1-((R)-2-(((1s,4S)-4-hidroxiciclohexil)oxi)-2-(2-isoporoxifenil)etil)-5-metil-6-

(oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metilpropanoico (I-295).



Síntesis del compuesto 150.2. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 1000 ml se coloca 2-hidroxibenzaldehído (36 g, 294.79 mmol, 1.00 equivalentes), 2-yodopropano (100 g, 588.26 mmol, 2.00 equivalentes), carbonato de potasio (122 g, 882.71 mmol, 2.99 equivalentes) y N,N-dimetilformamida (500 g, 6.84 mmol, 23.21 equivalentes). La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La reacción después se suspende por adición de 1000 ml de agua. La solución resultante se extrae con 3 x 500 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan, se secan

sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran bajo vacío para proporcionar 50 g (crudo) de 2-(propan-2-iloxi)benzaldehído como un aceite amarillo.

Síntesis del compuesto 150.5. El compuesto 150.5 se prepara a partir de 150.2 de una manera análoga al compuesto 57.5. Se aíslan 4.7 g de un aceite incoloro con un rendimiento total de 3%.

Síntesis del compuesto 150.7. El compuesto 150.7 se prepara a partir de 150.5 y 95.4 de una manera análoga al Ejemplo 96. Se aíslan 1.2 g de un sólido blanco con un rendimiento total de 25%.

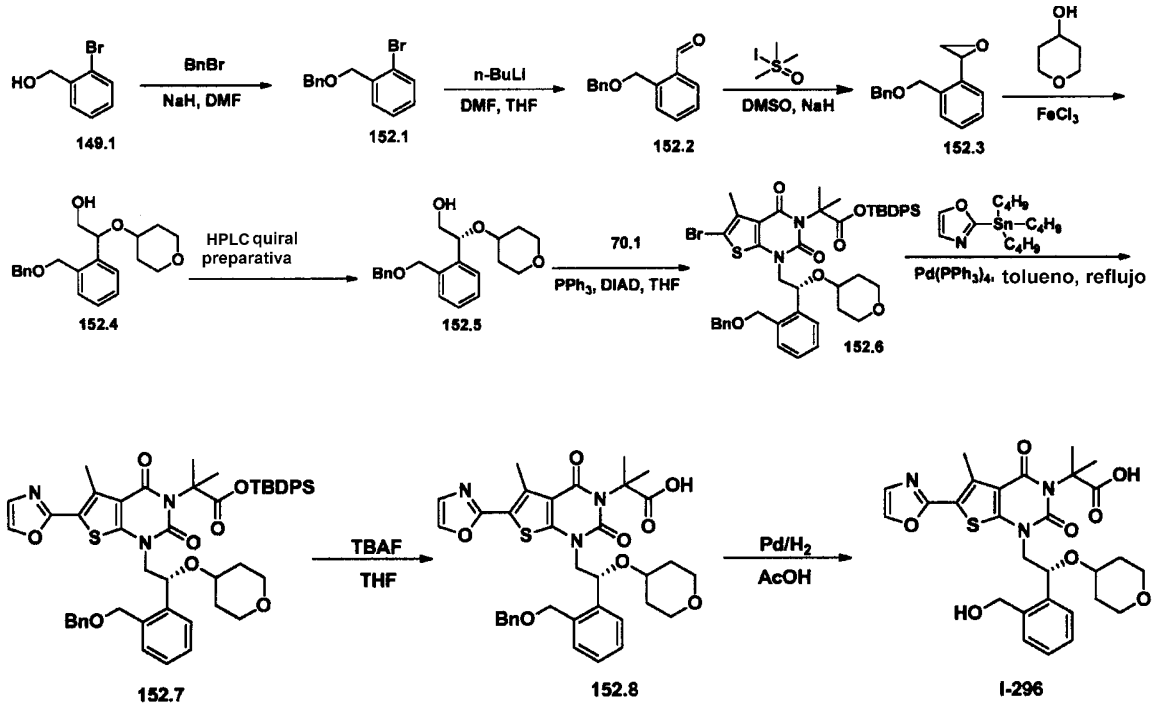
Síntesis de los compuestos I-294 y I-295. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 50 ml se coloca 150.7 (1.1 g, 1.89 mmol, 1.00 equivalentes), 20 ml de metanol y $NaBH_4$ (143 mg, 3.78 mmol, 2.00 equivalentes). La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente y después se concentra bajo vacío. El residuo se purifica por cromatografía en capa delgada revelado con diclorometano/MeOH/HOAc (30:1:0.15) para proporcionar 122.4 mg (9%) del compuesto I-294 y 256.3 mg (22%) del compuesto I-295.

Datos analíticos para el compuesto I-294: EM (ES): *m/z* 612 $(M+H)^+$, 634 $(M+Na)^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.96-1.32 (m, 10H), 1.50-1.65 (m, 10H), 2.74 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 3.89-4.03 (m,2H), 4.35 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 5.22 (t, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.29 (m,1H), 7.38 (s, 1H), 7.45 (m,1H), 8.21 (s,

1H).

Datos analíticos para el compuesto I-295: EM (ES): *m/z* 612 $(M+H)^+$, 634 $(M+Na)^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ1.29-1.30 (m, 12H), 1.50-1.68 (m, 8H), 2.75 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 3.91-3.99 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 5.25 (t, 1H), 6.97 (m, 2H), 7.29(m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 12.30 (s amplio, 1H).

Ejemplo 152: Síntesis del ácido 2-[1-[(2R)-2-[2-(hidroximetil)fenil]-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-296).



Síntesis del compuesto 152.5. El compuesto 152.5 se prepara a partir de 149.1 de una manera análoga a la

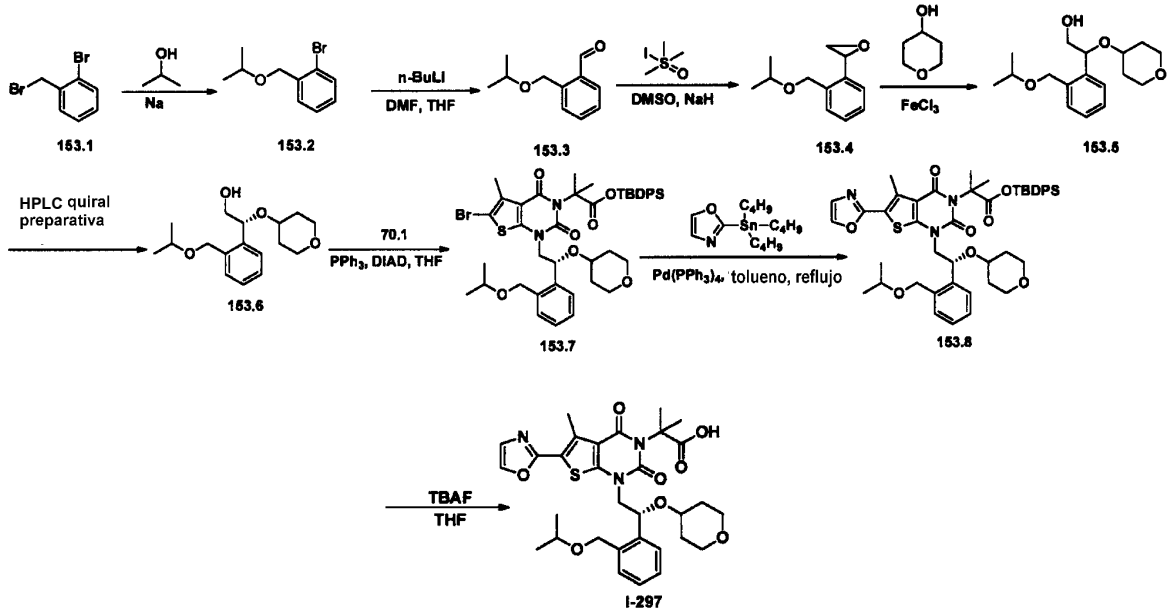
preparación del compuesto 149.6 al sustituir bromuro de bencilo por yoduro de metilo en la primera etapa. Se aíslan 0.814 g de un aceite incoloro con un rendimiento total de 2%.

Síntesis del compuesto 152.8 (I-299). El compuesto 152.8 se prepara a partir de 70.1 y 152.5 de una manera análoga al Ejemplo 57. Se aíslan 50 mg de un sólido blanco con un rendimiento total de 70.1.

Síntesis del compuesto I-296. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se coloca 152.8 (100 mg, 0.15 mmol, 1.00 equivalentes), 5 ml de AcOH y 50 mg de 10% de paladio en carbono. La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. Los sólidos se separan por filtración. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (20:1). La purificación proporciona 9.9 mg (11%) del compuesto I-296 como un sólido blanco. EM (ES): 570 $(M+H)^+$, 592 $(M+Na)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.25 (s, 1 H), 7.59 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.41-7.33 (m, 3H), 5.26-5.21 (m, 2H), 4.77 (d, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.25-4.17 (m, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.49 (m, 1 H), 3.21 (t, 3H), 2.78 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.62-1.58 (m, 2H), 1.28-1.24 (m, 2H).

Ejemplo 153: Síntesis del ácido 2-metil-2-[5-metil-1-[(2R)-2-(oxan-4-iloxi)-2-[2-[(propan-2-iloxi)metil]fenil]etil]-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-

1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]propanoico (I-297).

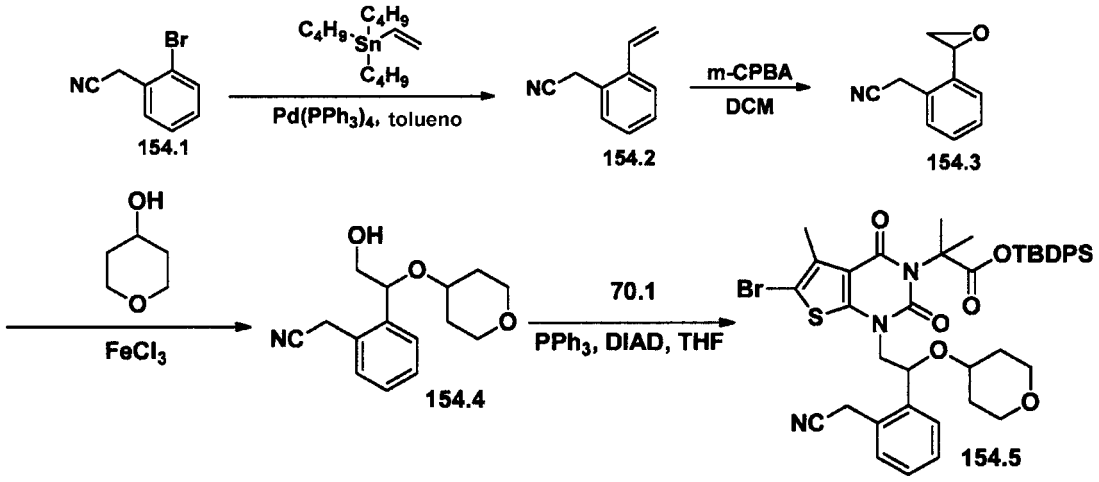


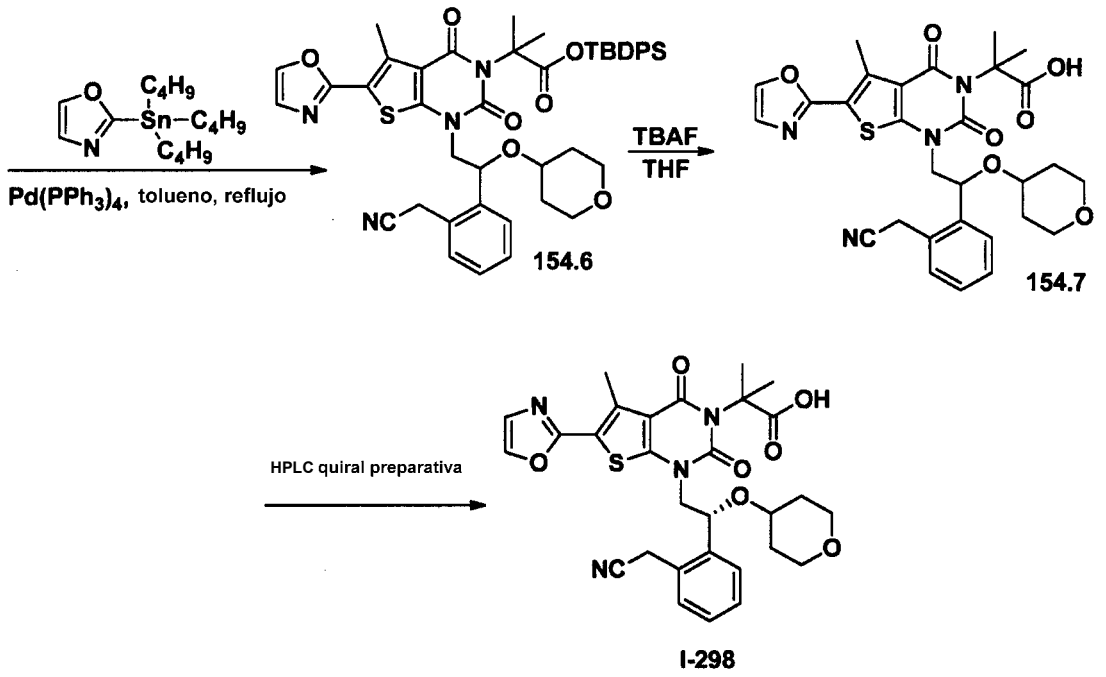
Síntesis del compuesto 153.2. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 250 ml se coloca propan-2-ol (48 g, 798.74 mmol, 9.98 equivalentes). Esto es seguido por la adición de 3.68 g de Na a 80°C. Cuando los sólidos han desaparecido, se agrega a gotas, con agitación 1-bromo-2-(bromometil)benceno (20 g, 80.02 mmol, 1.00 equivalentes). La solución resultante se agita durante la noche a 80°C en un baño de aceite. La reacción después se suspende por la adición de 200 ml de agua. La solución resultante se extrae con 200 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan y concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100). Esto resulta en 16 g (87%) de 153.2 como un aceite amarillo claro.

Síntesis del compuesto 153.6. El compuesto 153.6 se prepara a partir de 153.2 de una manera análoga a la síntesis del compuesto 149.6 a partir de 149.2. Se aíslan 0.8 g de un aceite incoloro con un rendimiento de 13% a partir de 153.2.

Síntesis del compuesto I-297. El compuesto I-297 se prepara a partir de 70.1 y 153.6 de una manera análoga al Ejemplo 57. Se aíslan 7.4 mg de un sólido blanco con un rendimiento total de 2%. EM (ES): *m/z* 634 $(M+Na)^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.15-1.31 (m, 8H), 1.59-1.71 (m, 8H), 2.73 (s, 3H), 3.20-3.24 (m, 2H), 3.33-3.42 (m, 2H), 3.64-3.81 (m, 2H), 4.24-4.29 (d, 1H), 4.42-4.46 (d, 1H), 4.72-4.76 (d, 1H), 5.27-5.29 (d, 1H), 7.30-7.45 (m, 4H), 7.61-7.64 (d, 1H), 8.24 (s, 1H).

Ejemplo 154: Síntesis del ácido 2-[1-[(2R)-2-[2-(cianometil)fenil]-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-298).





Síntesis del compuesto 154.2. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 500 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se coloca 2-(2-bromofenil)acetonitrilo (10 g, 51.01 mmol, 1.00 equivalentes), 200 ml de tolueno, $Pd(PPh_3)_4$ (5.9 g, 5.11 mmol, 0.10 equivalentes) y tributil(etenil)estanano (25.6 g, 80.73 mmol, 1.58 equivalentes). La solución resultante se agita durante la noche a 110°C. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100). Esto resulta en 5.5 g (75%) de 154.2 como un aceite incoloro.

Síntesis del compuesto 154.3. En un matraz de fondo redondo de 250 ml se coloca 154.2 (5.5 g, 38.41 mmol, 1.00 equivalentes), 100 ml de diclorometano y m-CPBA (20.4 g,

82.75 mmol, 2.15 equivalentes, 70%). La solución resultante se agita durante 5 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separan por filtración. La solución resultante se extrae con 2 x 100 ml de Na_2SO_3 acuoso y las capas orgánicas se combinan. La solución resultante se extrae con 100 ml de bicarbonato de sodio acuoso y las capas orgánicas se combinan y concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo 1:2. La purificación proporciona 5.4 g (88%) de 154.3 como un aceite incoloro.

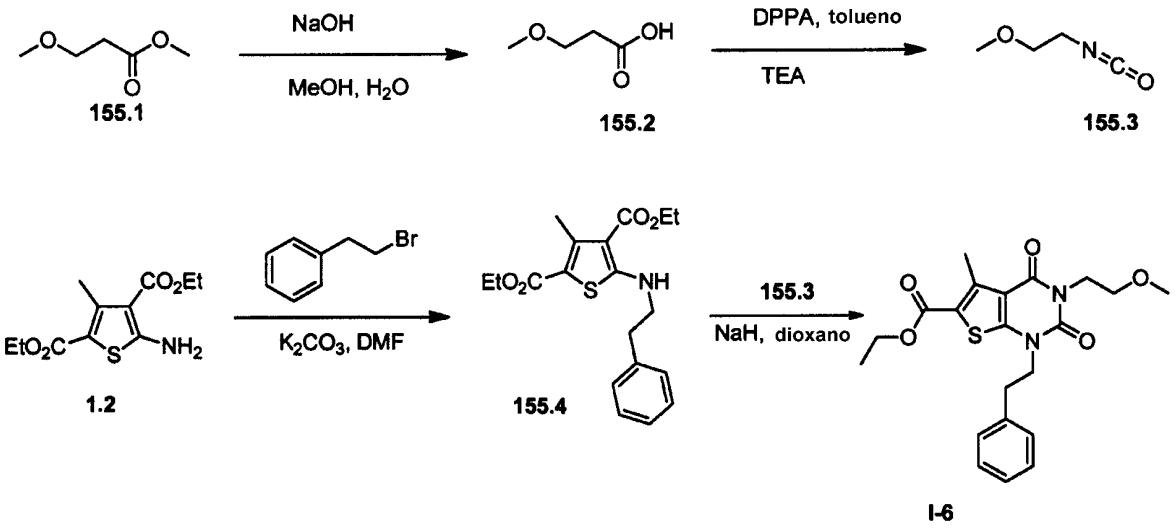
Síntesis del compuesto 154.4. El compuesto 154.4 se prepara a partir de 154.3 de una manera análoga a la síntesis de 57.3. Se aíslan 3.0 g (34%) de 154.4 como un aceite incoloro.

Síntesis del compuesto 154.7. El compuesto 154.7 se sintetiza a partir de 154.4 y 70.1 de una manera análoga al ejemplo 57. Se aíslan 120 mg de 154.7 como un sólido blanco con un rendimiento total de 6% a partir de 70:1.

Purificación del compuesto I-298. Los enantiómeros de 154.7 (120 mg, 0.21 mmol, 1.00 equivalentes) se separan por *HPLC* preparativa quiral bajo las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): Columna: Chiralpak IC, 2*25cm, 5 µM; fase móvil: hexanos (AcOH 0.1%) e IPA que se mantiene a IPEA 30.0% durante 30 min); detector: UV 220/254 nm. Esto resulta en 11.4 mg de I-298 (tR = 23.375 min; 10%) como un sólido blanco.

Datos analíticos para I-298: EM (ES): *m/z* 579 $(M+H)^+$, 601 $(M+Na)^+$. (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.41 (s amplio, 1 H) , 8.26 (s, 1 H) , 7.63 (d, 1 H), 7.49-7.42 (m, 4H), 5.12 (d, 1H), 4.31-4.16 (m, 3H), 3.70 (s, 1H), 3.53 (d, 1H), 3.43-3.32 (m, 2H), 3.25-3.20 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.72-1.62 (m, 8H), 1.33-1.21 (m, 2H).

Ejemplo 155: Síntesis de 3-(2-metoxietil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo (I-6).



Síntesis del compuesto 155.2. Una mezcla de 3-metoxipropanoato de metilo (3 g, 25.40 mmol, 1.00 equivalentes), 60 ml de metanol, 12 ml de agua y sodiumol (3.2 g, 80 mmol, 3.15 equivalentes) se agita durante 2 h a 50°C en un baño de aceite. El valor de pH de la solución se ajusta a 2-3 con ácido clorhídrico (2 moles/l). La solución resultante se extrae con 3 x 50 ml de diclorometano y las capas orgánicas se combinan. La

mezcla resultante se lava con 50 ml de salmuera. La solución resultante se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo vacío para proporcionar 2.0 g (76%) de 155.2 como un aceite incoloro.

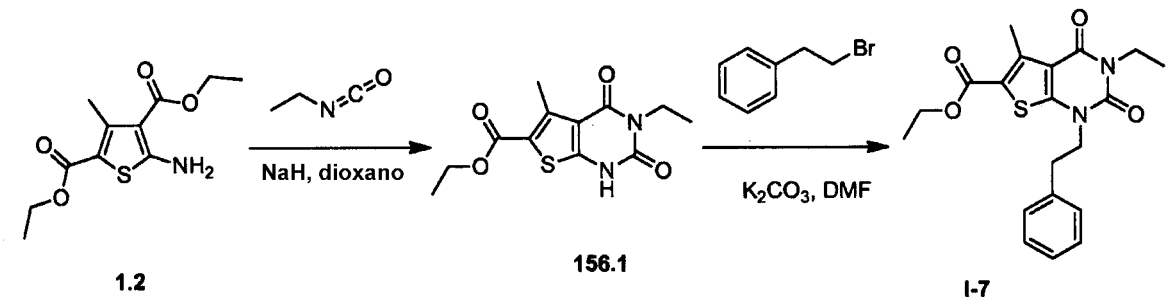
Síntesis del compuesto 155.3. Una mezcla de ácido 3-metoxipropanoico (3.0 g, 28.82 mmol, 1.00 equivalentes), DPPA (8.0 g, 29.07 mmol, 1.01 equivalentes) y trietilamina (2.92 g, 28.86 mmol, 1.00 equivalentes) en 80 ml de tolueno seco se calienta a reflujo durante 2 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y después se suspende por la adición de 50 ml de agua/hielo. La solución resultante se extrae con 100 ml de acetato de etilo y la capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo vacío para proporcionar 1.5 g (51%) de 155.3 como un aceite incoloro.

Síntesis del compuesto 155.4. Una mezcla de 5-amino-3-metiltiofen-2,4-dicarboxilato de 2,4-dietilo (5.0 g, 19.43 mmol, 1.00 equivalentes) y carbonato de potasio (5.4 g, 39.07 mmol, 2.01 equivalentes) en 70 ml de N,N-dimetilformamida se agita durante 15 min a 25°C. A esto se le agrega (2-bromoetil)benceno (7.2 g, 38.91 mmol, 2.00 equivalentes). La solución resultante se agita durante la noche a 50°C en un baño de aceite. La reacción después se suspende por la adición de 100 ml y una mezcla

de agua y hielo. La solución resultante se extrae con 2 x 100 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan. La solución resultante se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo vacío. El residuo se aplica a una columna de gel de sílice con acetato de etilo: éter de petróleo (1:10) para proporcionar 4.0 g (57%) de 155.4 como un sólido café. Los 500 mg de material crudo se recristalizan con EtOH para obtener 208.9 mg del compuesto puro.

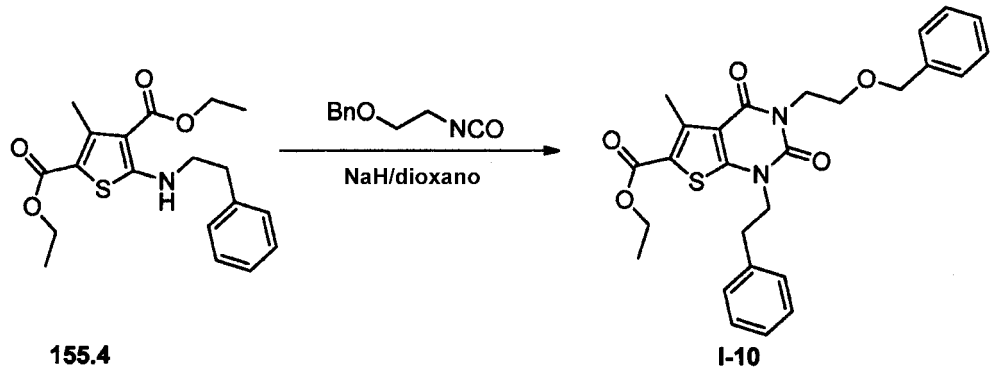
Síntesis del compuesto I-6. Se agrega hidruro de sodio (60%) (100 mg, 2.5 mmol, 1.81 equivalentes) a una solución de 155.4 (500 mg, 1.38 mmol, 1.00 equivalentes) en 15 ml de dioxano por lotes bajo una atmósfera de nitrógeno. A los 30 minutos después se agregan 155.3 (300 mg, 2.97 mmol, 2.15 equivalentes). La solución resultante se calienta a reflujo durante 8 h en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10) para proporcionar 0.25 g (43%) de I-6 como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* $(M+H)^+$ calculado para $C_{21}H_{25}N_2O_5S$ 417, encontrado 417. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28-7.35 (5h, m), 4.36-4.41 (2H, c), 4.26-4.28 (2H, t), 4.14-4.18 (2H, t), 3.64-3.67 (2H, t), 3.39 (3H, s), 3.07-3.11 (2H, t), 2.90 (3H, s), 1.40-1.44 (3H, t).

Ejemplo 156: Síntesis de 3-etil-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo (I-7).



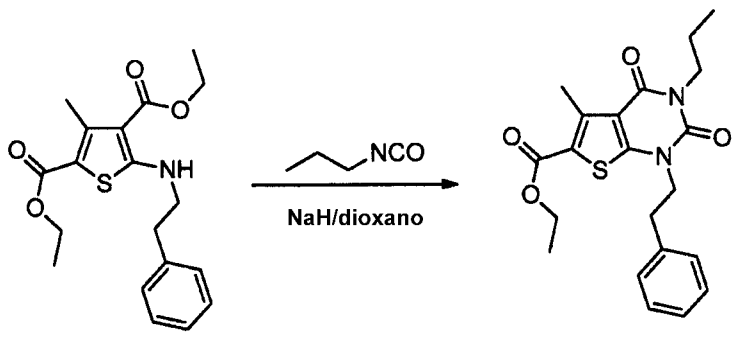
Síntesis del compuesto I-7. El compuesto I-7 se prepara a partir de isocianatoetano y 1.2 de una manera análoga a la síntesis del compuesto 136.1. Se aísla un sólido blanco con un rendimiento de 45%. EM (ES): *m/z* $(M+H)^+$ calculado para $C_{20}H_{23}N_2O_4S$ 387, encontrado 387. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29-7.39 (5H, m), 4.36-4.43 (2H, c), 4.115-4.20 (2H, t), 4.05-4.10 (2H, c), 3.08-3.13 (2H, t), 2.92 (3H, s), 1.41-1.45 (3H, t), 1.25-1.29 (3H, t).

Ejemplo 157: Síntesis de 3-[2-(benciloxi)etil]-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo (I-10).



Se prepara el compuesto I-10 a partir de 155.4 y [(2-isocianatoetoxi)metil]benceno de una manera análoga al compuesto I-6 (Ejemplo 155). Se aísla un sólido blanco con un rendimiento de 51%. EM (ES): *m/z:* 493 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21-7.35 (10H, m), 4.55 (2H, s), 4.33-4.40 (2H, c), 4.27-4.31 (2H, t), 4.07-4.13 (2H, t), 3.73-3.77 (2H, t), 3.01-3.06 (2H, t), 2.87 (3H, s), 1.38-1.42 (3H, t).

Ejemplo 157: Síntesis de 5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-3-propil-1H,2H,3H-4H-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo (I-9).

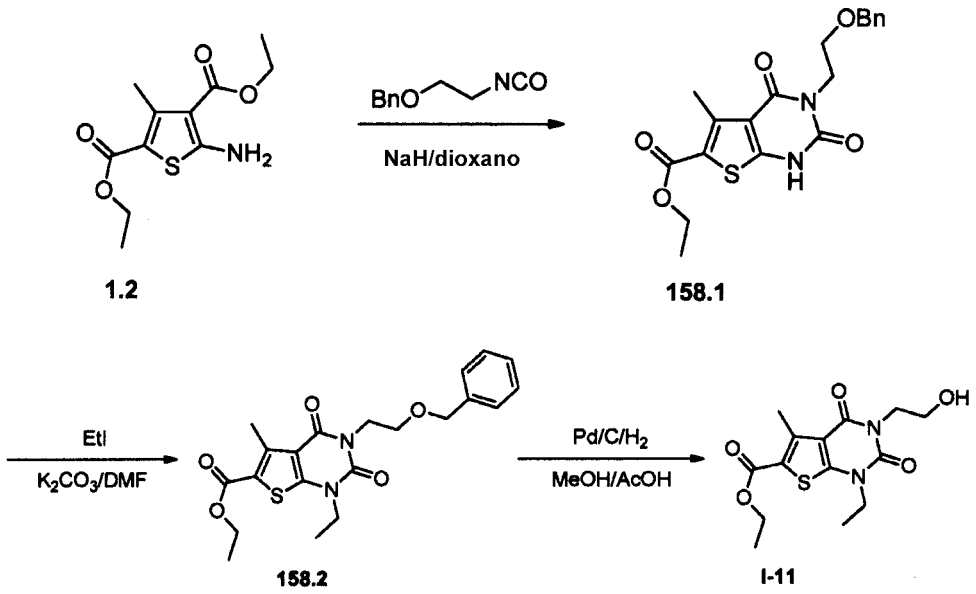


155.4 I-9

Se prepara el compuesto I-9 a partir de 155.4 y 1-isocianatopropano de una manera análoga al compuesto I-6 (Ejemplo 155). Se aísla un sólido blanco con un rendimiento de 3%. EM (ES): *m/z*: 401 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28-7.35 (5H, m), 4.35-4.42 (2H, c), 4.14-4.16 (2H, t), 3.95-4.00 (2H, t), 3.07-3.12 (2H, t), 2.90 (3H, s), 1.67-1.72 (2H, c), 1.40-1.45 (3H, t), 0.96-1.01 (3H, t).

Ejemplo 158: Síntesis de 1-etil-3-(2-hidroxietil)-5-

metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tien[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato (I-11).



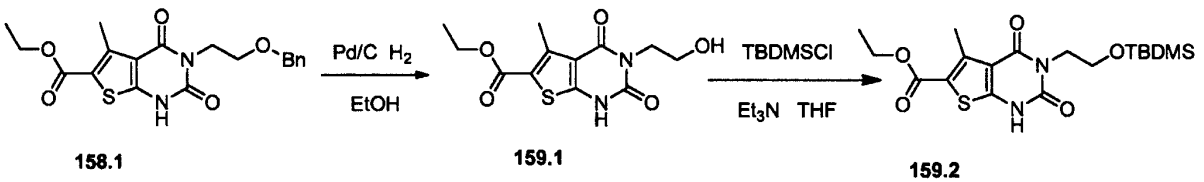
Síntesis del compuesto 158.1. Se prepara el compuesto 158.1 a partir de 1.2 y [(2-isocianatoetoxi)metil]benceno de una manera análoga a la síntesis del compuesto 135.3. Se aíslan 38.9 mg de un sólido blanco con un rendimiento de 10%. EM (ES): *m/z:* 389$(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.68 (1H, s), 7.21-7.34 (5H, m), 4.60 (2H, s), 4.28-4.40 (4H, m), 3.81-3.85 (2H, t), 2.86 (3H, s), 3.38-1.42 (3H, t).

Síntesis del compuesto 158.2. Una mezcla de 158.1 (200 mg, 0.51 mmol, 1.00 equivalentes), carbonato de potasio (140 mg, 1.01 mmol, 1.95 equivalentes) y yodoetano (321 mg, 2.06 mmol, 4.00 equivalentes) en 10 ml de N,N-dimetilformamida se agita durante 4 h a 35°C. La reacción después se suspende por la adición de 15 ml de una mezcla de agua y hielo. La

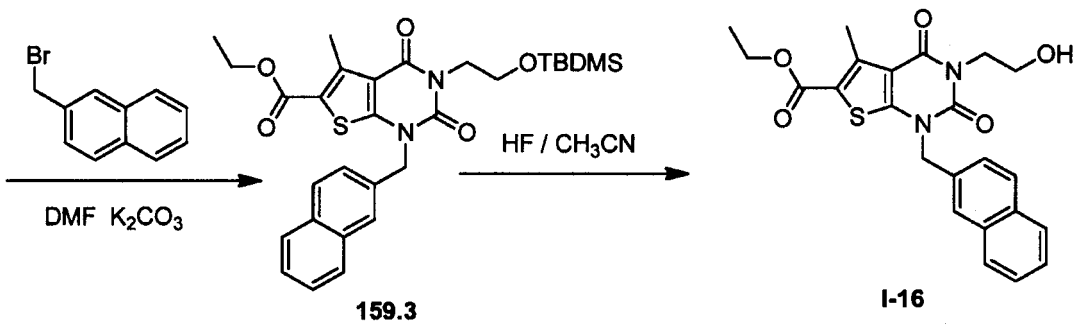
solución resultante se extrae con 2 x 15 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan. La mezcla resultante se lava con 2 x 20 ml de salmuera. La mezcla se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo vacío para proporcionar 120 mg (56%) de 158.2 como un sólido amarillo.

Síntesis del compuesto I-11. Se introduce hidrógeno gaseoso en exceso en una mezcla de 158.2 (120 mg, 0.29 mmol, 1.00 equivalentes), 5 ml del ácido acético, 100 mg de paladio 10% en carbono en 20 ml de etanol y se mantiene la presión a 4 atm. La solución resultante se agita durante 12 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separan por filtración. El filtrado se concentra bajo vacío. El residuo se purifica por recristalización a partir de etanol para proporcionar 12.4 mg (13%) de I-11 como un sólido blanco. EM (ES): *m/z*: 327 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.32-4.39 (2H, c), 4.27-4.30 (2H, t), 4.00-4.07 (2H, c), 3.89-3.92 (2H, t), 2.87 (3H, s), 1.36-1.42 (6H, dt).

Ejemplo 159: Síntesis de 3-(2-hidroxietil)-5-metil-1-(naftalen-2-ilmetil)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-carboxilato de etilo (I-16).



158.1 159.1 159.2



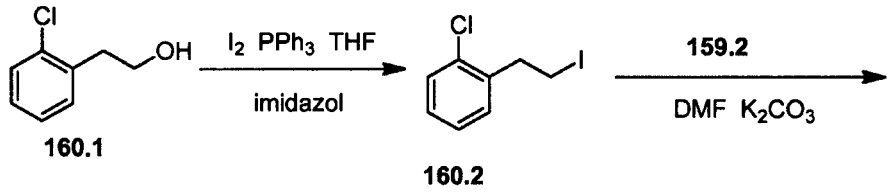
Síntesis del compuesto 159.1. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se coloca 158.1 (650 mg, 1.67 mmol, 1.00 equivalentes), 35 ml de etanol, 7 ml del ácido acético y 300 mg de paladio 10% en carbón. Se introduce hidrógeno (4 atm). La solución resultante se agita durante 24 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separan por filtración. El filtrado se concentra bajo vacío para proporcionar 400 mg (80%) de 159.1 como un sólido café.

Síntesis del compuesto 159.2. Una mezcla de 159.1 (400 mg, 1.34 mmol, 1.00 equivalentes), terbutil(cloro)dimetilsilano (240 mg, 1.59 mmol, 1.19 equivalentes) y trietilamina (203 mg, 2.01 mmol, 1.50 equivalentes) en 20 ml de oxolano se agita durante 12 h a temperatura ambiente. La reacción después se suspende por la adición de 20 ml de agua. La solución resultante se extrae con 2 x 40 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran bajo vacío para proporcionar 360 mg (65%) de 159.2 como un aceite blanco.

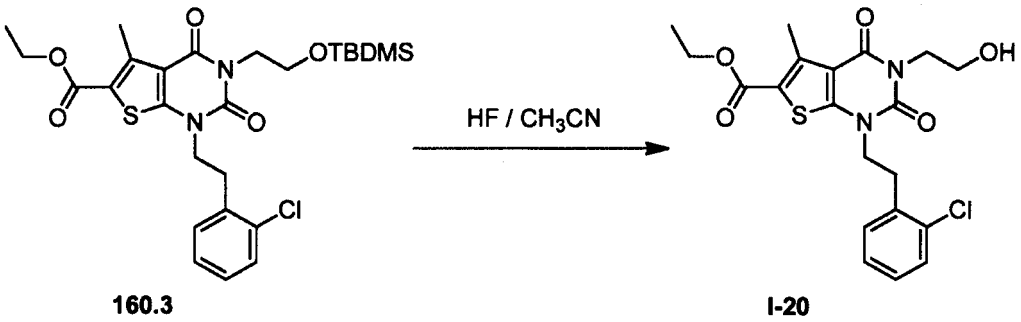
Síntesis del compuesto 159.3. Una mezcla de 159.2 (120 mg, 0.29 mmol, 1.00 equivalentes), carbonato de potasio (60 mg, 0.43 mmol, 1.48 equivalentes) y 2-(bromometil)naftaleno (77 mg, 0.35 mmol, 1.20 equivalentes) en 10 ml de N,N-dimetilformamida se agita durante 12 h a 35°C. La reacción después se suspende por la adición de 10 ml de agua. La solución resultante se extrae con 2 x 15 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan. La mezcla resultante se lava con 1 x 35 ml de salmuera. La mezcla se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1 / 15 – 1 / 10) para proporcionar 60 mg (37%) de 159.3 como un sólido amarillo.

Síntesis del compuesto I-16. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se coloca una solución de 159.3 (20 mg, 0.04 mmol, 1.00 equivalentes, 99%) en 5 ml de CH_3CN. Esto es seguido por la adición de 0.25 ml de HF a gotas con agitación. La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La solución resultante se diluye con 30 ml de agua. Los sólidos se recolectan por filtración y se secan bajo presión reducida para proporcionar 15 mg (93%) de I-16 como un sólido blanco. EM (ES, *m/z)*: 439 $(M+H)^+$. RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.84 (d, 4H), 7.52-7.45 (m, 3H), 5.35 (s, 2H), 4.37-4.27 (m, 4H), 3.96 (t 2H), 2.85 (s, 3H), 2.31 (s, 1H), 1.35 (t, 3H).

Ejemplo 160: Síntesis de 1-[2-(2-clorofenil)etil]-3-(2-hidroxietil)-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo (I-20).



160.1 160.2



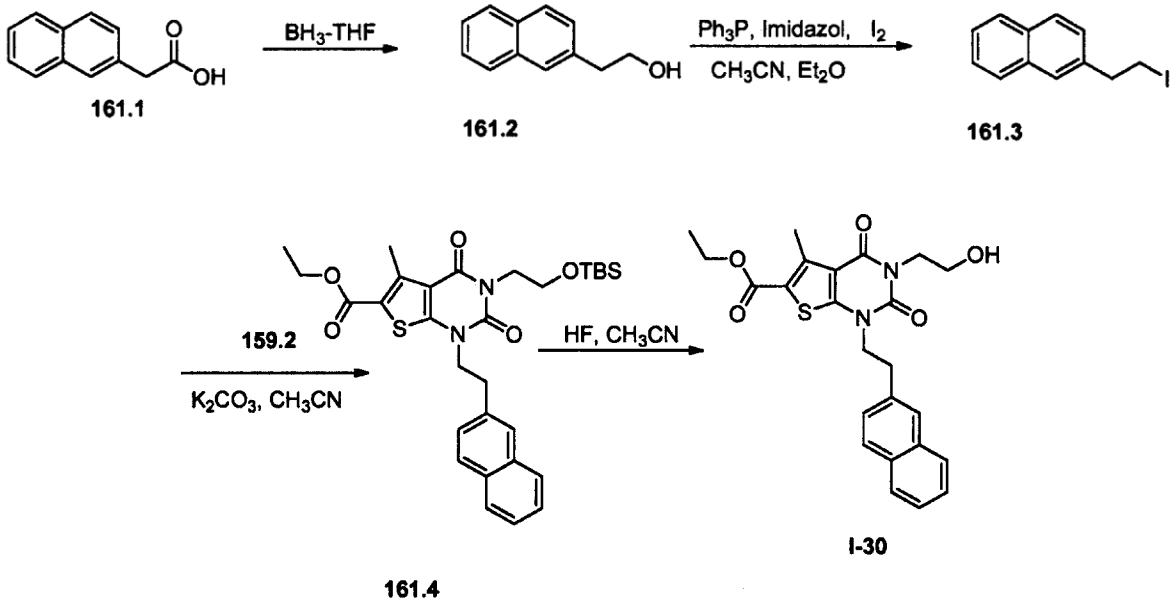
160.3 I-20

Síntesis del compuesto 160.2. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 50 ml se coloca 2-(2-clorofenil)etan-1-ol (1.5 g, 9.58 mmol, 1.00 equivalentes), PPh_3 (2.5 g, 9.53 mmol, 1.00 equivalentes), 30 ml de tetrahidrofurano e imidazol (0.9 g, 13.2 mmol, 1.4 equivalentes). Esto es seguido por la adición de 3.4 g de I_2 en varios lotes. La solución resultante se agita durante 30 min a 0-5°C y después se suspende por la adición de 20 ml de agua/hielo. La solución resultante se extrae con 2 x 50 ml de éter y las capas orgánicas se combinan. La mezcla resultante se lava con 1 x 50 ml de Na_2SO_3 acuoso saturado. La mezcla se seca sobre

sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1 / 3). Esto resulta en 2.5 g (98%) de 160.2 como un aceite incoloro.

Síntesis del compuesto I-20. Se prepara el compuesto I-20 a partir de 159.2 y 160.2 de una manera análoga a la síntesis del compuesto I-16 (Ejemplo 159). Aislada con un sólido blanco en 54% de rendimiento. EM (ES): *m/z*: 437 $(M+H)^+$. RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.39-735 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 3H), 4.39-4.32 (m, 2H), 4.28-4.18 (m, 4H), 3.87 (t, 2H), 3.24 (t, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.26 (s, 1H), 1.39 (t, 3H).

Ejemplo 161: Síntesis de 3-(2-hidroxietil)-5-metil-1-[2-(naftalen-2-il)etil]-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo (I-30).



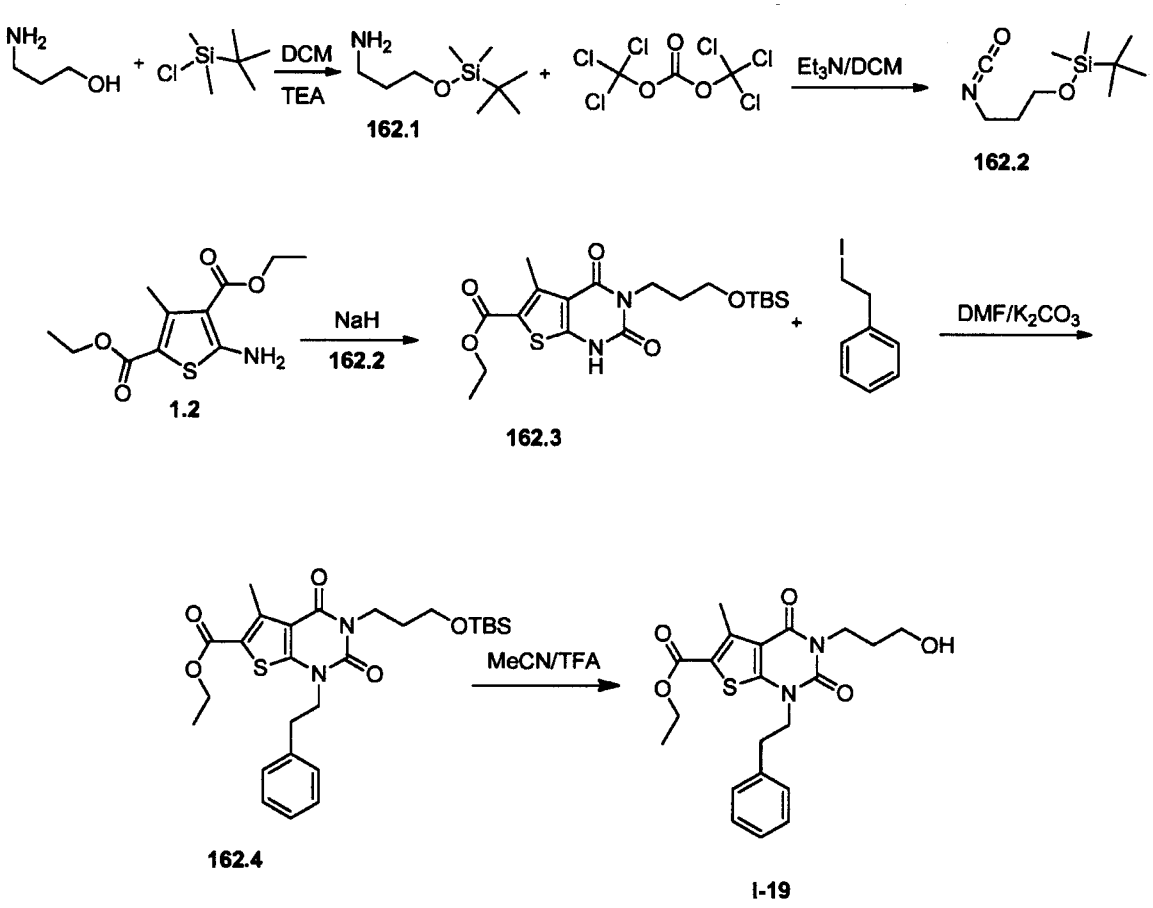
161.1 161.2 161.3 161.4 I-30

Síntesis del compuesto 161.2. En un matraz de fondo redondo de 250 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se coloca 161.1 (7.44 g, 39.96 mmol, 1.00 equivalentes) y 80 ml de tetrahidrofurano. Esto es seguido por la adición de 80 ml de BH_3/THF (1 M) a gotas con agitación a 0°C. La solución resultante se agita durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción después se suspende por la adición de 20 ml de agua. La solución resultante se extrae con 2 x 150 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran bajo vacío. Esto resulta en 7.05 g (crudo) de 161.2 como un aceite incoloro.

Síntesis del compueto I-30. Se prepara el compuesto I-30 a partir de 161.2 y 159.2 de una manera análoga a la síntesis del compuesto I-20 (Ejemplo 160). Aislado como un sólido blanco con un rendimiento de 31% a partir de 159.2. EM (ES): *m/z*: $(M+H)^+$ 453, $(M+Na)^+$ 475. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.28 (t, J = 7.2, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.18 (t, J = 7.6, 2H), 3.49 (t, J = 6.4, 2H), 3.95 (t, J = 6.4, 2H), 4.20-4.30 (m, 4H), 7.42-7.51 (m, 3H), 7.78 (s, 3H), 7.85-7.90 (m, 3H).

Ejemplo 162: Síntesis de 3-(3-hidroxipropil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-

d]pirimidin-6-carboxilato de etilo (I-19).



Síntesis del compuesto 162.1. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 500 ml se coloca una solución de 3-aminopropan-1-ol (15 g, 195.71 mmol, 1.00 equivalentes, 98%) en 200 ml de diclorometano, terbutil(cloro)dimetilsilano (36 g, 234.07 mmol, 1.20 equivalentes), trietilamina (60.6 g, 588.00 mmol, 3.00 equivalentes, 98%). La solución resultante se agita durante 18 h a 20°C. La reacción después se suspende por la adición de 200 ml de agua. La solución resultante se extrae con 1 x 200 ml de diclorometano y las capas orgánicas

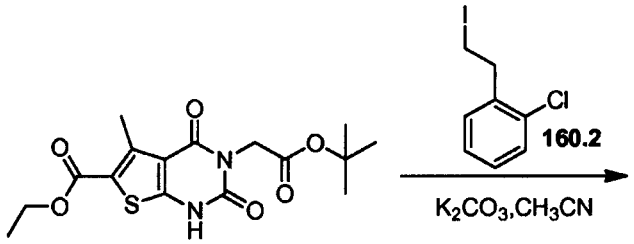
se combinan. La mezcla resultante se lava con 1 x 200 ml de salmuera. La mezcla se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentra bajo vacío. Esto resulta en 20 g (51%) de 162.1 como un aceite incoloro.

Síntesis del compuesto 162.2. Se prepara el compuesto 162.2 a partir de 162.1 de una manera análoga a 135.2. Se aíslan 2 g de un aceite amarillo en 74% de rendimiento.

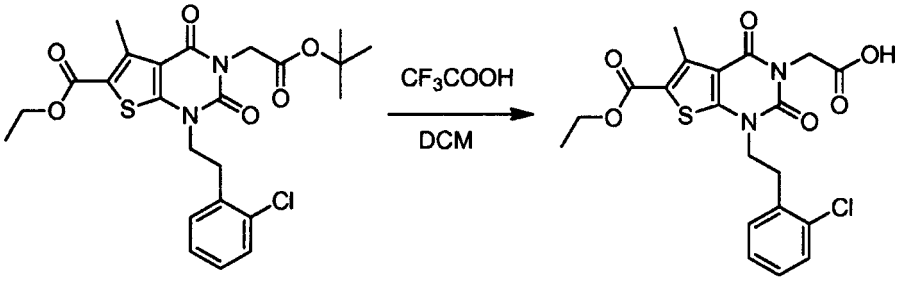
Síntesis del compuesto 162.4. Se prepara el compuesto 162.4 a partir de 162.2 y 1.2 de una manera análoga a la síntesis del compuesto 136.1 (Ejemplos 135 y 136). Se aíslan 110 mg de un sólido blanco con 15% de rendimiento a partir de 1.2.

Síntesis del compuesto I-19. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se coloca una solución de 162.4 (110 mg, 0.20 mmol, 1.00 equivalentes, 98%) en 20 ml de CH_3CN y 1 ml de fluoruro de hidrógeno. La solución resultante se agita durante 3 h a 20°C. La reacción después se suspende por la adición de 10 ml de agua. Los sólidos se recolectan por filtración y se secan bajo presión reducida para proporcionar 60 mg (70%) de I-19 como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 417 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.327 (m, 4H), 7.261 (m, 1H), 4.385 (m, 2H), 4.137 (m, 4H), 3.513 (t, 2H), 3.084 (t, 2H), 2.873 (s, 3H), 1.429 (t, 2H), 0.962 (t, 3H).

Ejemplo 163: Síntesis del ácido 2-[1-[2-(2-clorofenil)etil]-6-(etoxicarbonil)-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético (I-31).



135.3

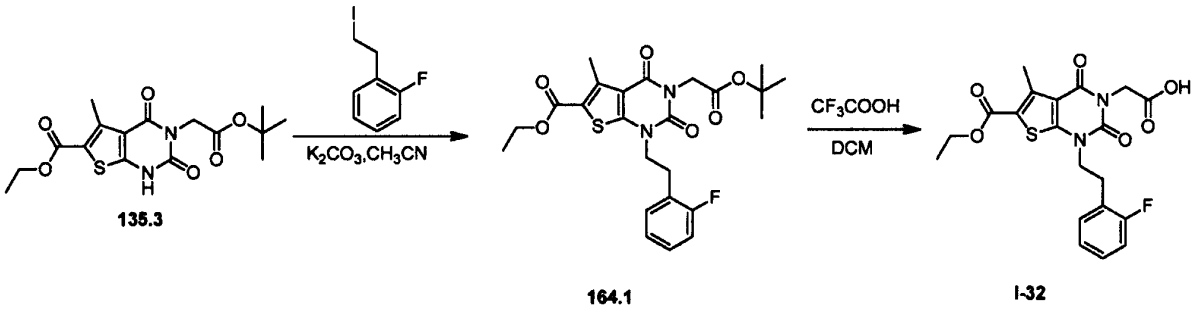


163.1 I-31

Se prepara el compuesto I-31 a partir de 135.3 y 160.2 de una manera análoga a la síntesis de 136.2. Se aíslan 73.1 mg de un sólido blanco con un rendimiento total de 11%. EM (ES): *m/z* $(M+H)^+$ 451. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1.35-1.86 (t, 3H), 3.27-3.37 (m, 2H), 4.23-4.27 (t, 2H), 4.30-4.35 (c, 2H), 4.71 (s, 2H), 7.21-7.23 (t, 2H), 7.30-7.36 (m, 1H), 7.36-7.37 (m, 1H).

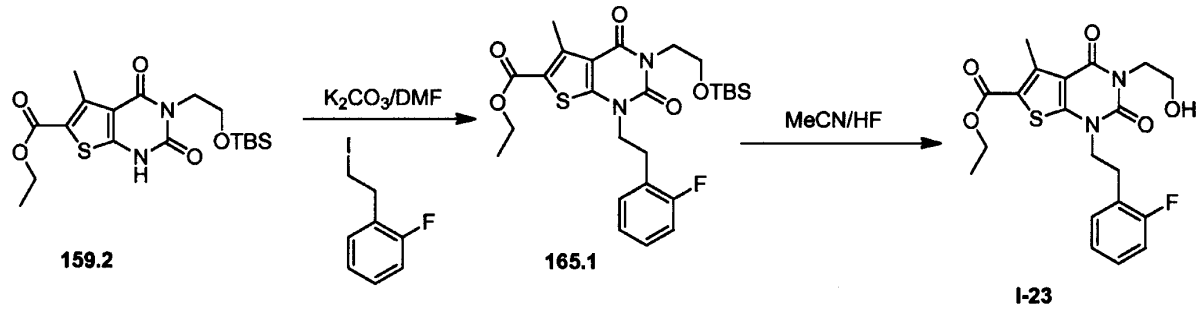
Ejemplo 164: Síntesis del ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-1-[2-(2-fluorofenil)etil]-5-metil-2,4-dioxo-

1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético (I-32).



Se prepara el compuesto I-32 a partir de 135.3 y 1-fluoro-2-(2-yodoetil)benceno de una manera análoga a la síntesis de 136.2. Se aíslan 42.9 mg de un sólido blanco con un rendimiento total de 23%. EM (ES): *m/z* $(M+H)^+$ 435. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 1.36-1.94 (t, 3H), 2.81 (s, 1H), 3.16-3.20 (t, 2H), 4.21-4.24 (t, 2H), 4.31-4.37 (c, 2H), 4.70 (s, 2H), 7.01-7.11 (m, 2H), 7.26-7.28 (c, 2H). RMN ^{19}F (400 MHz, CD_3OD): δ -120.64(1).

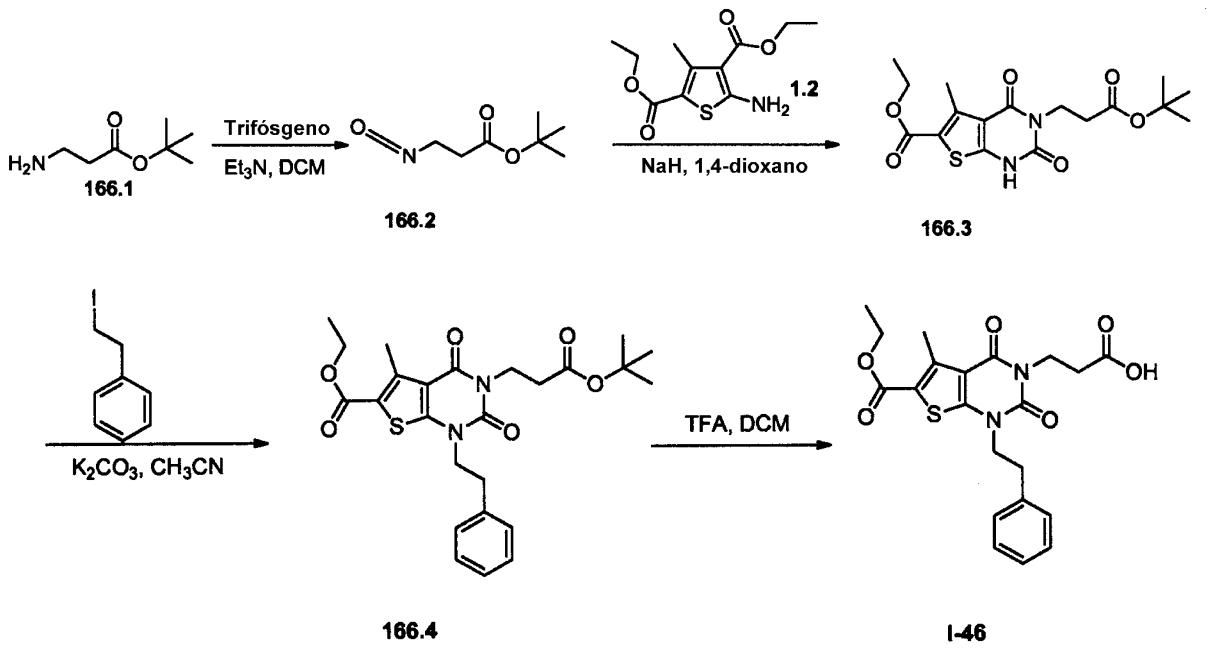
Ejemplo 165: Síntesis de 1-[2-(2-fluorofenil)etil]-3-(2-hidroxietil)-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo (I-23).



Se prepara el compuesto I-23 a partir de 159.2 y 1-fluoro-2-(2-yodoetil)benceno de una manera análoga a la síntesis del compuesto I-16 (Ejemplo 159). Se aíslan 500 mg de

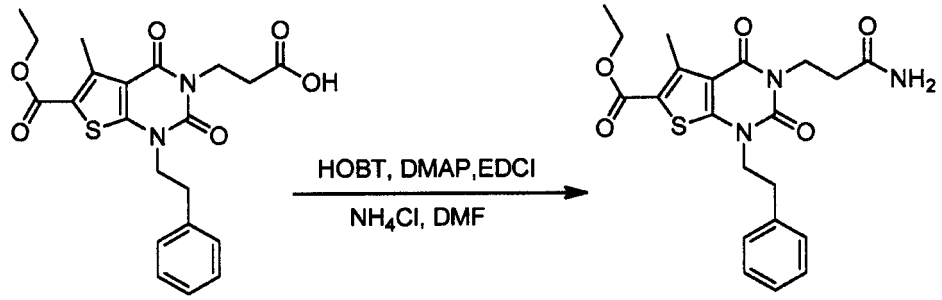
un sólido blanco con un rendimiento total de 59%. EM (ES): *m/z* 421 $(M+H)^+$ RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.279 (m, 2H), 7.053 (m, 2H), 4.370 (m, 2H), 4.162 (m, 4H), 3.870 (t, 2H), 3.144 (m, 2H), 2.861 (s, 3H), 1.396 (t, 3H).

Ejemplo 166: Síntesis del ácido 3-[6-(etoxicarbonil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]propanoico (I-46).



Se prepara el compuesto I-46 a partir de 166.1 y 1.2 de una manera análoga a la síntesis del compuesto 136.2 (Ejemplos 135 y 136). Se aíslan 1.8 g de un sólido blanco con un rendimiento total de 25%. EM (ES): *m/z* $(M+H)^+$ 431, $(M+Na)^+$ 453. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.29 (t, J = 7.2, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.09 (t, J = 6.3, 2H), 4.04-4.13 (m, 4H), 4.28 (c, J = 6.9, 2H), 7.20-7.32 (m, 5H), 12.37 (s, 1H).

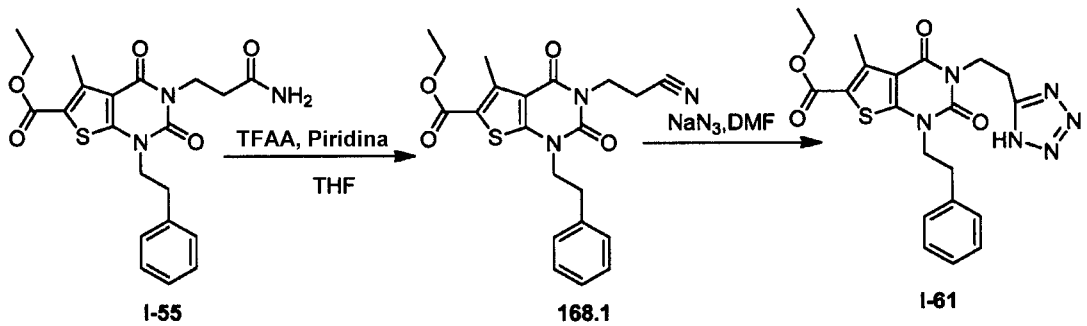
Ejemplo 167: Síntesis de 3-(2-carbamoiletil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo (I-55).



I-46 I-55

Se prepara el compuesto I-55 a partir de I-46 de una manera análoga a la síntesis de 136.3. Se aíslan 0.2 g de un sólido blanco con un rendimiento de 56%. EM (ES): *m/z* $(M+H)^+$ 430. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.29 (t, J = 7.2, 3H), 2.34 (t, J = 7 .5, 2H), 2.76 (s, 3H), 3.00 (t, J = 7.5, 2H), 4.02-4.13 (m, 4H), 4.28 (c, J = 7.2, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.24-7.38 (m, 6H).

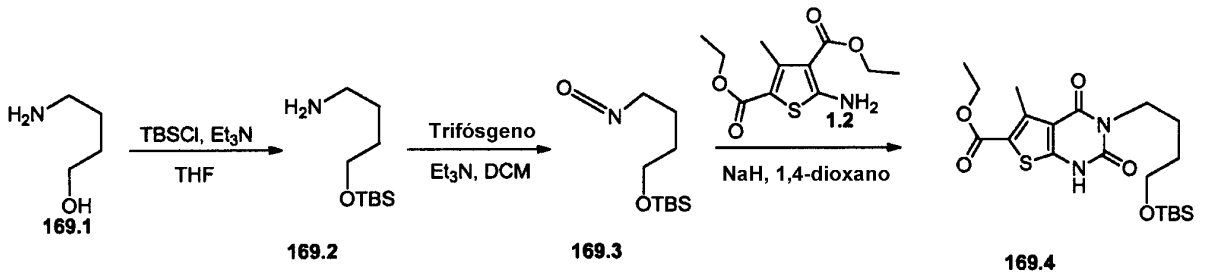
Ejemplo 168: Síntesis de 5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-3-[2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)etil]-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo (I-61).

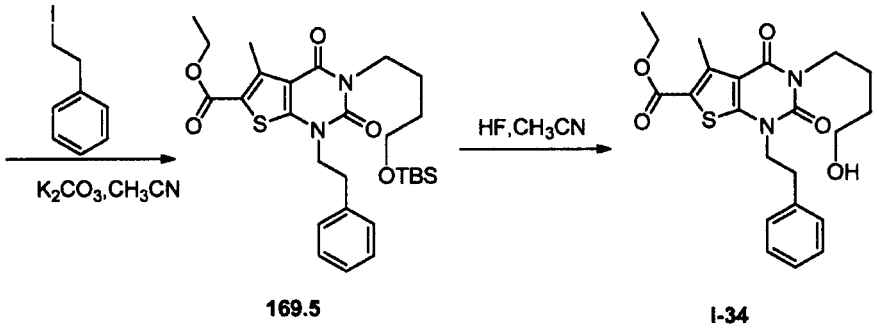


I-55 168.1 I-61

Se prepara el compuesto I-61 a partir de I-55 de una manera análoga a la síntesis del compuesto I-45 a partir de 136.3 (Ejemplo 136). Se aíslan 16.7 mg de un sólido blanco con un rendimiento total de 10%. EM (ES): *m/z* $(M+H)^+$ 455 $(M+H+CH_3CN)^+$ 496. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1.38 (t, J = 7.2, 3H), 2.79 (s, 3H), 3.05 (t, J = 7.2, 2H), 3.27 (t, J = 7.2, 2H), 3.27 (t, J = 7.2, 2H), 4.13 (t, J = 7.2, 3H), 4.31-4.39 (m, 4H), 7.23-7.32 (m, 5H).

Ejemplo 169: Síntesis de 3-(4-hidroxibutil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo (I-34).

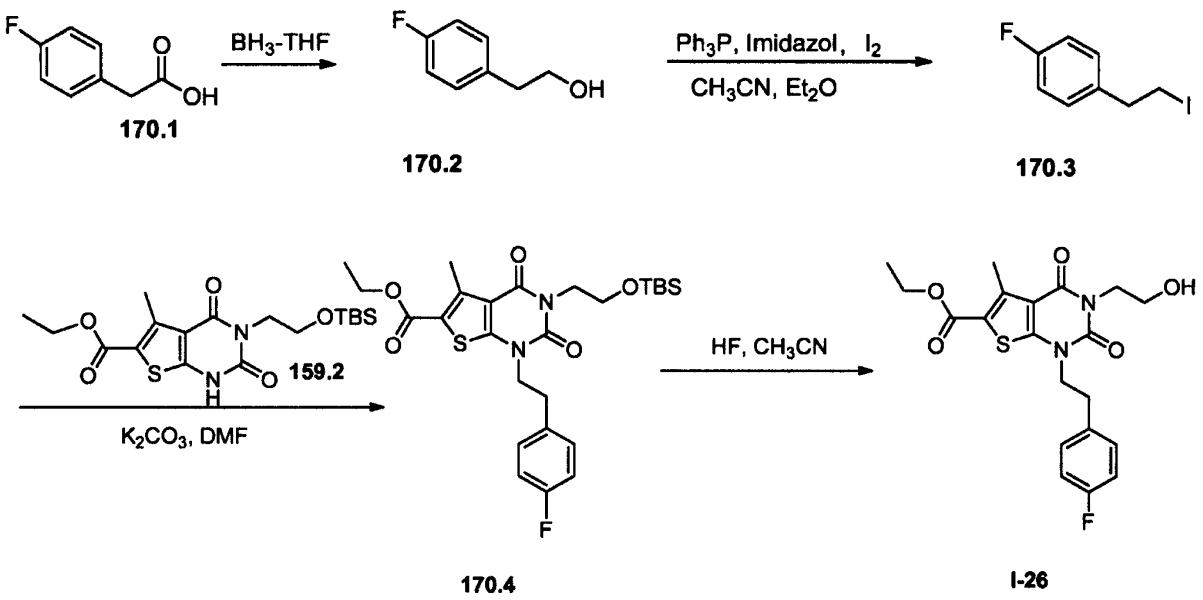




Se prepara el compuesto I-34 a partir de 169.1 y 1.2 de una manera análoga al compuesto I-19 (Ejemplo 162). Se aíslan 26 mg de un aceite incoloro con un rendimiento total de

1.4%. EM (ES): *m/z* $(M+H)^+$ 431. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1.38 (t, J = 7.5, 2H), 1.52-1.64 (m, 2H), 1.66-1.78 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 3.10 (t, J = 7.2, 2H), 3.60 (t, J = 6.3, 2H), 3.99 (t, J = 7.2, 2H), 4.19 (t, J = 7.5, 2H), 4.34 (c, J = 7.2, 2H), 7.19-7.31 (m, 2H).

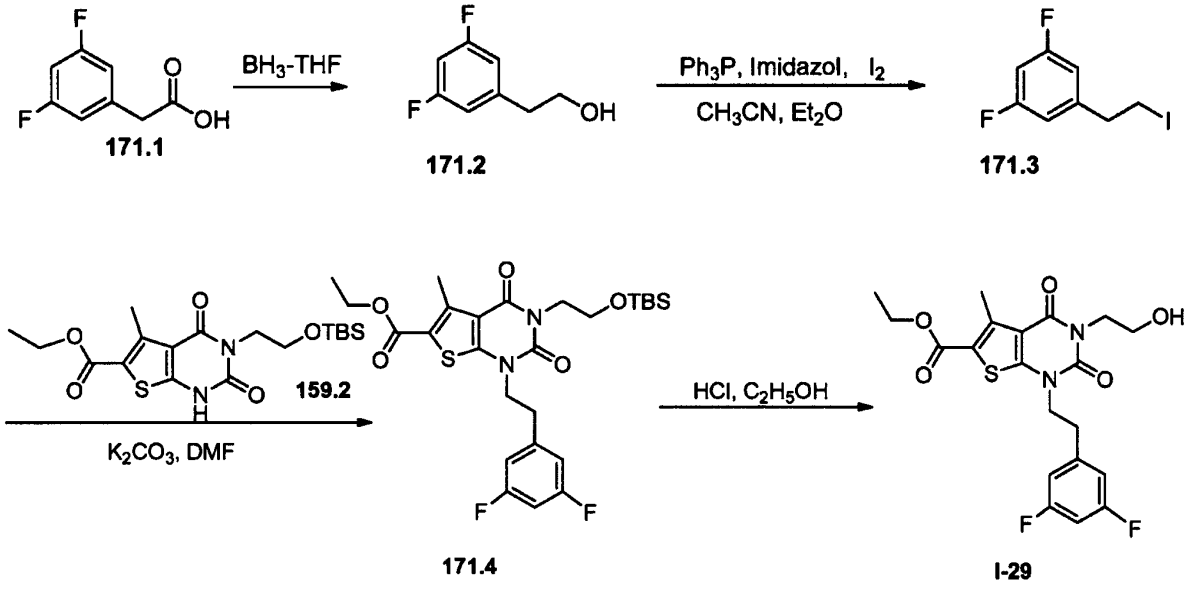
Ejemplo 170: Síntesis de 1-[2-(4-fluorofenil)etil]-3-(2-hidroxietil)-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo (I-26).



Se prepara el compuesto I-26 a partir de 170.1 y 159.2 de una manera análoga a la síntesis del compuesto I-30 (Ejemplo 161). Se aíslan 80 mg de un sólido blanco con un rendimiento total de 60%. EM (ES): *m/z* $(M+H)^+$ 421. RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.40 (t, J = 7.2, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 3.06 (t, J = 7.5, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 4.12

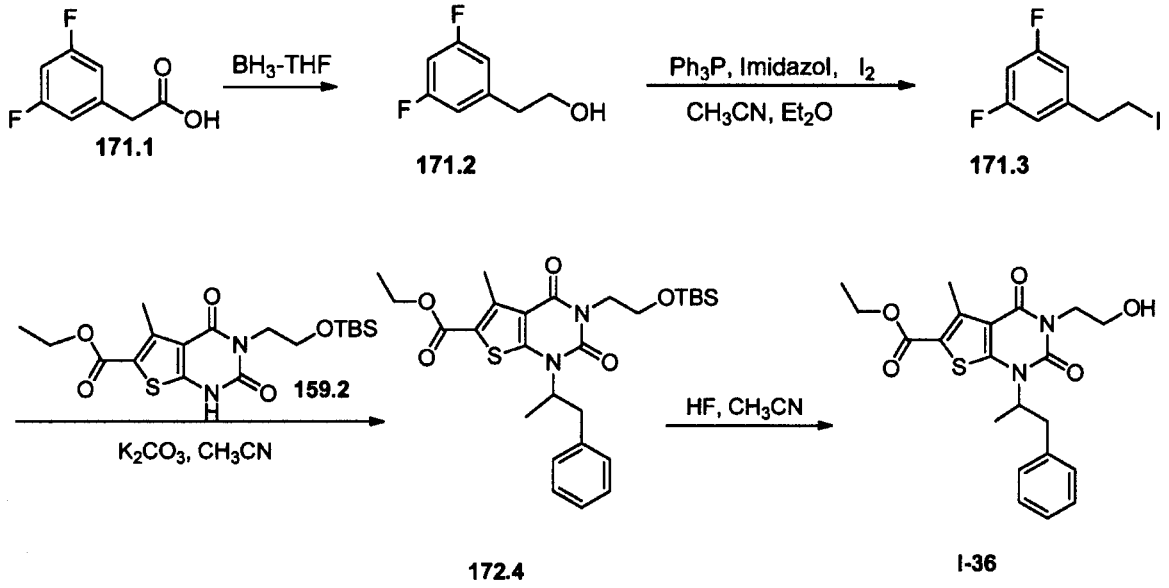
(t, J = 7.8, 2H), 4.27 (t, J = 5.1, 3H), 4.37 (c, J = 7.2, 3H), 6.91-7.26 (m, 4H).

Ejemplo 171: Síntesis de 1-[2-(3,5-difluorofenil)etil]-3-(2-hidroxietil)-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo (I-29).



Se prepara el compuesto I-29 a partir de 171.1 y 159.2 de una manera análoga al Compuesto I-30 (Ejemplo 161), excepto que se utiliza HCl/etanol en la última en vez de HF/acetonitrilo. Se aíslan 60 mg de un sólido blancuzco con un rendimiento total de 39%. EM (ES, *m/z*): $(M+H)^+$ 439. RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.41 (t, J = 7.2, 3H), 2.87 (s, 3H), 3.06 (t, J = 7 .8, 2H), 3.90 (t, J = 5.4, 2H), 4.14 (t, J = 8.1, 2H), 4.28 (t, J = 8.1, 2H), 4.38 (c, J = 7.2, 2H), 6.69-6.84 (m, 3H).

Ejemplo 172: Síntesis de 3-(2-hidroxietil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(1-fenilpropan-2-il)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo (I-36).

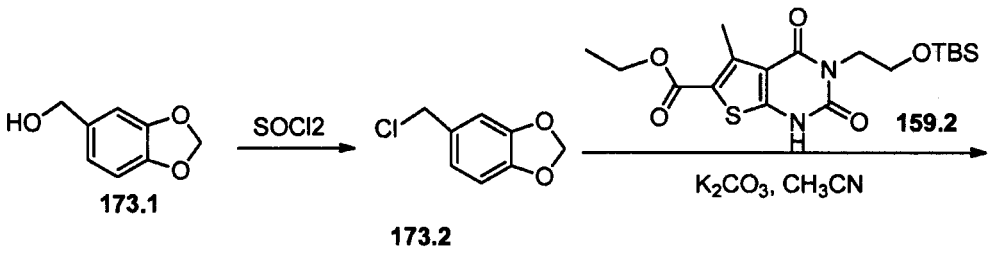


Síntesis del compuesto 172.2. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml, mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno se coloca 1-fenilpropan-2-ona (3 g, 22.36 mmol, 1.00 equivalentes) y 50 ml de etanol. Esto es seguido por la adición de $NaBH_4$ (1.7 g, 44.94 mmol, 2.01 equivalentes) a 5°C. La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La reacción después se suspende por la adición de 10 ml de cloruro de amonio (saturado). La solución resultante se extrae con 2 x 50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan y se concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2).

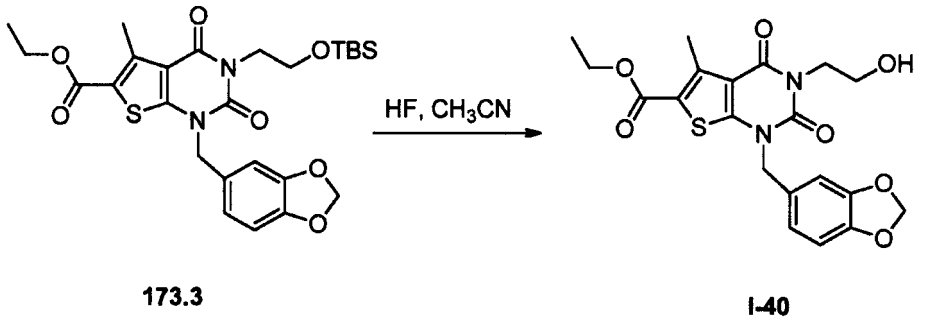
Esto resulta en 2.8 g (92%) de 1-fenilpropan-2-ol como un aceite incoloro.

Síntesis del compuesto I-36. Se prepara el compuesto I-36 a partir de 172.2 y 159.2 de una manera análoga a la síntesis de I-30 (Ejemplo 161). Se aíslan 23.4 mg de un sólido blanco con un rendimiento total de 45%. EM (ES): *m/z* 417$(M+H)^+$ 439 $(M+Na)^+$, 480 $(M+Na+CH_3CN)^+$. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 1.36 (t, J = 7.2, 3H), 1.70 (t, J = 6.6, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.10-3.17 (m, 1H), 3.56-3.63 (m, 4H), 4.13 (s, 2H), 4.32 (c, J = 6.6, 2H), 7.12-7.21 (m, 5H).

Ejemplo 173: Síntesis de 1-(2H-1,3-benzodioxol-4-ilmetil)-3-(2-hidroxietil)-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo (I-40).



173.1 173.2

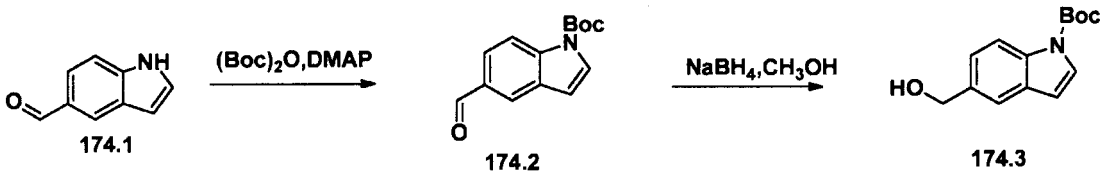


173.3 I-40

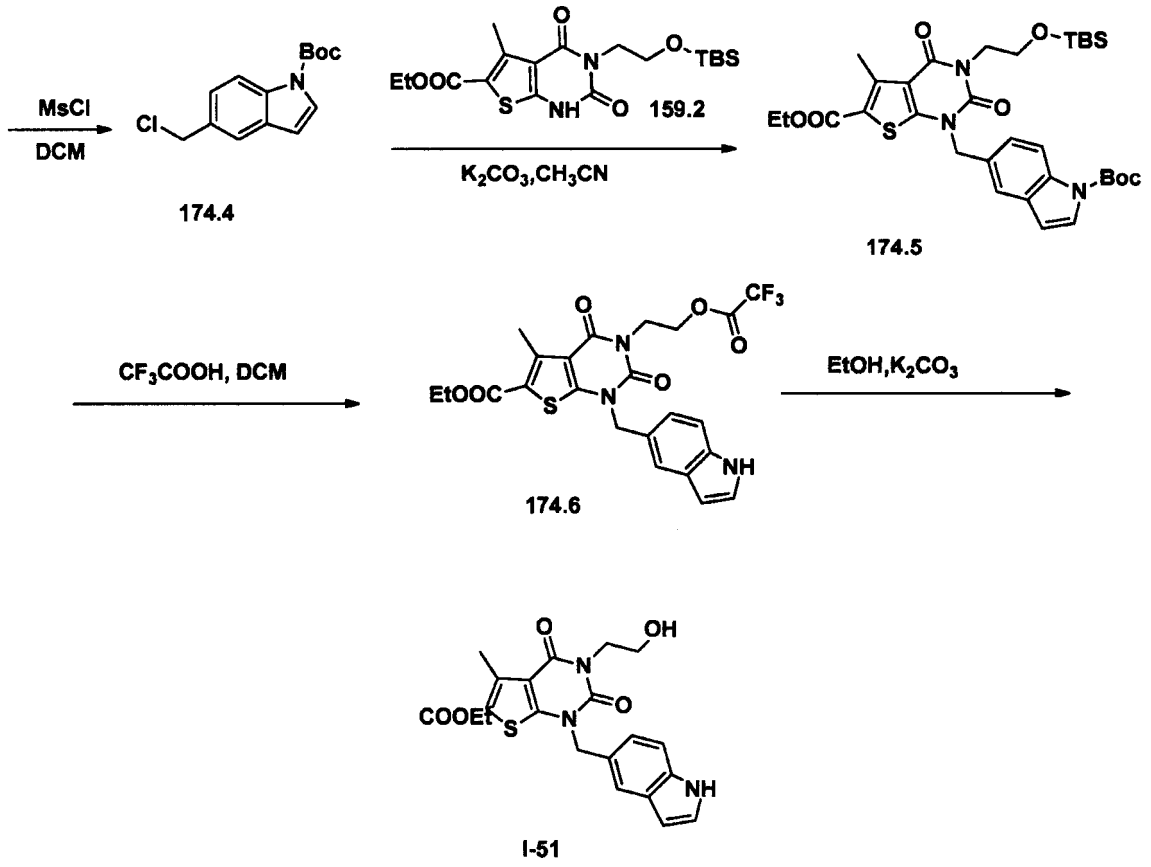
Síntesis del compuesto 173.2. En un matraz de fondo redondo de 50 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se coloca 173.1 (400 mg, 2.63 mmol, 1.00 equivalentes), cloruro de tionilo (626 mg, 5.26 mmol, 2.00 equivalentes) y 20 ml de diclorometano. La solución resultante se agita durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. Esto resulta en 460 mg (97%) de 173.2 como un aceite amarillo.

Síntesis del compuesto I-40. Se sintetiza I-40 a partir de 173.2 y 159.2 de una manera consistente con la síntesis del compuesto I-30 (Ejemplo 161). Se aíslan 27.5 mg de un sólido blanco con un rendimiento total de 39%. EM (ES): *m/z* $(M+H)^+$ 433, 455 $(M+Na)^+$, 496 $(M+Na+CH_3CN)^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.26 (t, J = 7.2, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.59 (t, J = 6.0, 2H), 4.01 (t, J = 6.6, 2H), 4.25 (c, J = 7.2, 3H), 4.79 (t, J = 6.0, 1H), 5.10 (s, 2H), 6.01 (s, 2H), 6.85-6.95 (m, 3H).

Ejemplo 174: Síntesis de 3-(2-hidroxietil)-1-(1H-indol-5-ilmetil)-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo (I-51).



174.1 174.2 174.3



Síntesis del compuesto 174.2. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocan 20 ml de tetrahidrofurano, 4-dimetilaminopiridina (1.32 g, 10.80 mmol, 1.08 equivalentes), 1H-indol-5-carbaldehído (1.45 g, 9.99 mmol, 1.00 equivalentes) y $(Boc)_2O$ (2.18 g, 9.99 mmol, 1.00 equivalentes). La solución resulante se agita durante 12 h a temperatura ambiente. La reacción después se suspende por la adición de 10 ml de agua. La solución resultante se extrae con 3 x 50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran bajo vacío. Esto resulta en 2.1 g (86%) de 174.2 como un sólido amarillo.

Síntesis del compuesto 174.3. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se coloca una solución de 174.2 (2.1 g, 8.56 mmol, 1.00 equivalentes) en 20 ml de metanol. Después se agrega a 0°C $NaBH_4$ (740 mg, 19.56 mmol, 2.28 equivalentes). La solución resultante se agita durante 4 h a 0°C en un baño de agua/hielo. La reacción después se suspende por la adición de 10 ml de agua. La solución resultante se extrae con 3 x 50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran bajo vacío. Esto resulta en 1.85 g (87%) de 174.3 como un sólido amarillo.

Síntesis del compuesot 174.4. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se coloca una solución de 174.3 (320 mg, 1.29 mmol, 1.00 equivalentes) en 20 ml de diclorometano. Después se agregan a la mezcla anterior, a 0°C, Et_3N (0.223 g, 2.21 mmol, 1.70 equivalentes) y cloruro de metansulfonilo (222 mg, 1.94 mmol, 1.50 equivalentes). La solución resultante se agita durante 5 h a °C en un baño de agua/hielo. La reacción después se suspende por la adición de 15 ml de agua. La solución resultante se extrae con 3 x 40 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas y se concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:4). La purificación proporciona 0.112 g (33%) de 174.4 como un aceite amarillo.

Síntesis del compuesto 174.5. En un matraz de fondo

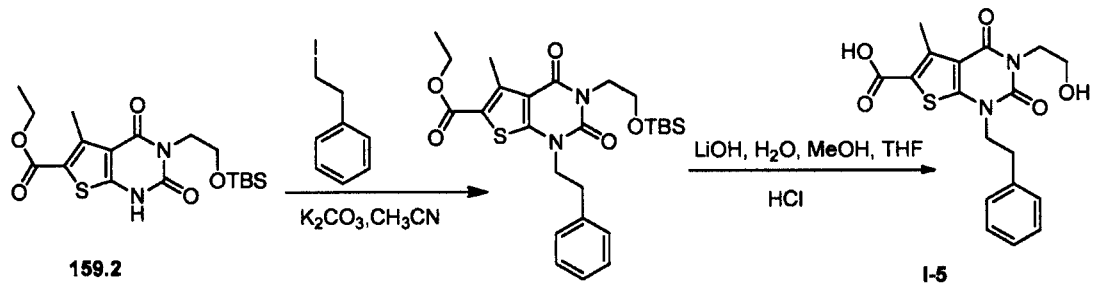
redondo de 25 ml se colocan 5 ml de CH_3CN, 0.005 g de NaI, carbonato de potasio (105 mg, 0.76 mmol, 2.02 equivalentes), 159.2 (155 mg, 0.38 mmol, 1.00 equivalentes) y 174.4 (100 mg, 0.38 mmol, 1.00 equivalentes). La solución resultante se agita durante la noche a 50°C en un baño de aceite. La reacción después se suspende por la adición de 40 ml de agua. La solución resultante se extrae con 3 x 60 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación proporciona 0.143 g (59%) de 174.5 como un sólido blanco.

Síntesis del compuesto 174.6. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se colocan 10 ml de diclorometano, 174.5 (143 mg, 0.22 mmol, 1.00 equivalentes) y 2 ml de CF_3COOH. La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente y después se concentra bajo vacío. Esto resulta en 0.126 g (crudo) de 174.6 crudo como un sólido amarillo.

Síntesis del compuesto I-51. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se colocan 5 ml de etanol, carbonato de potasio (276 mg, 2.00 mmol, 8.30 equivalentes) e I-51 (126 mg, 0.24 mmol, 1.00 equivalentes). La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente, se concentra bajo vacío y se diluye con 50 ml de H_2O. La solución resultante se extrae con 3 x 50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas

se combinan, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran bajo vacío. El producto crudo se purifica por recristalización a partir de acetato de etilo:hexano (1/10). Esto resulta en 0.043 g (42%) de I-51 como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 428 $(M+H)^+$ RMN ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.27 (t, 3H), 2.85 (s, 3H), 3.96 (m, 2H), 4.34 (m, 4H), 5.29 (s, 2H), 6.56 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.23 (s, 1H).

Ejemplo 175: Síntesis del ácido 3-[2-[(terbutildimetilsilil)oxi]etil]-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (I-5).



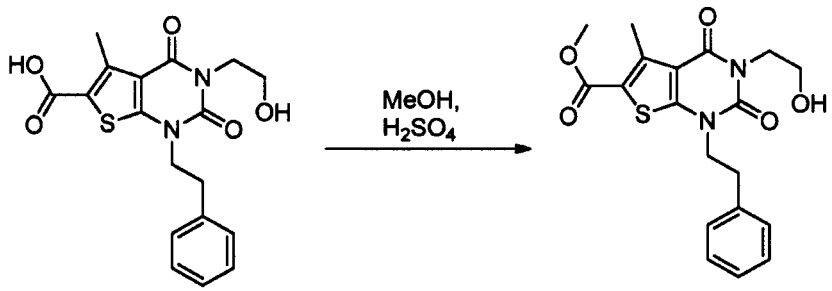
159.2 175.1 I-5

Síntesis del compuesto 175.1. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se coloca una solución de 159.2 (1.2 g, 2.91 mmol, 1.00 equivalentes) en 50 ml de CH_3CN, 2-yodoetilbenceno (1.35 g, 5.82 mmol, 2.00 equivalentes) y 1.2 g de carbonato de potasio. La solución resultante se calienta a reflujo durante la noche. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de

sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20). La purificación proporciona 1.5 g (95%) de 175.1 como un sólido blanco.

Síntesis del compueso I-5. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocan 175.1 (500 mg, 0.9676 mmol, 1.00 equivalentes), 5 ml de tetrahidrofurano, 5 ml de metanol, 5 ml de agua y 0.07 g de LiOH. La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El valor de pH de la solución se ajusta a 1 con cloruro de hidrógeno. La mezcla se agita durante 1 h a temperatura ambiente. Los sólidos se recolectan por filtración. La torta de filtro se lava con etanol. Se obtienen 300 mg (63%) de I-5 como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 375 $(M+H)^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.74 (s, 3H), 3.00 (t, J = 7 .2, 2H), 3.51 (t, J = 6.3, 2H), 3.96 (t, J = 6.6, 2H), 4.09 (t, J = 7.2, 2H), 4.78 (s, 1H), 7.20-7.33 (m, 5H).

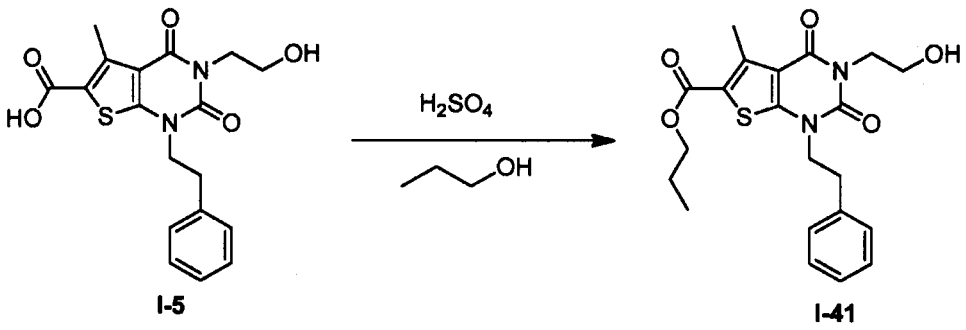
Ejemplo 176: Síntesis de 3-(2-hidroxietil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (I-37).



I-5 I-32

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se coloca I-5 (200 mg, 0.53 mmol, 1.00 equivalentes), 20 ml de metanol y 0.1 ml del ácido sulfúrico. La solución resultante se agita durante 4 días a 50°C. La reacción después se suspende por la adición de 5 ml de agua. El valor de pH de la solución se ajusta a >7 con carbonato de sodio (acuoso). La solución resultante se extrae con 3 x 20 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan y se concentran bajo vacío. Se purifican 200 mg del producto crudo por *HPLC* preparativa bajo las siguientes condiciones: (SHIMADZU): columna: SunFire Prep C18, 19*150mm 5 µm; fase móvil: agua con 0.05% de NH_4HCO_3 y CH_3CN (8.0% de CH_3CN hasta 55.0% en 20 min); detector; 254/220 nm. 20.2 mg (10%) de I-32 se obtienen como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 389 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 2.83 (s, 3H), 3.10 (t, J = 7.5, 2H), 3.74 (t, J = 6.3, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.14-4.20 (m, 4H), 7.22-7.30 (m, 5H).

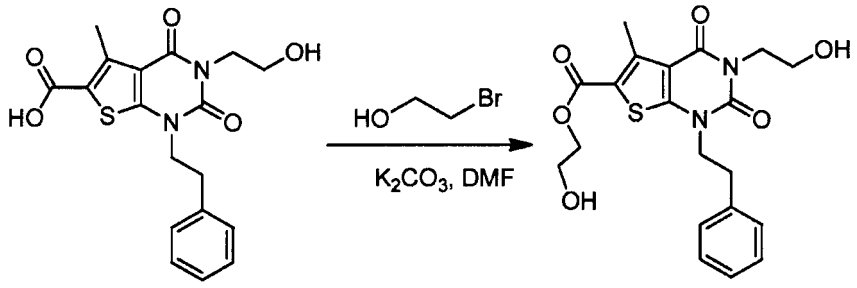
Ejemplo 177: Síntesis de 3-(2-hidroxietil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de propilo (I-41).



I-5 I-41

Se prepara el compuesto I-41 a partir de I-5 y 1-propanol de una manera análoga a la síntesis del compuesto I-32 (Ejemplo 176). Esto resulta en 4.7 mg (2%) de I-41 como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 417 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1.05 (t, J = 7.6, 3H), 1.78 (m, J = 7.2, 2H), 2.83 (s, 3H), 3.11 (t, J = 7.6, 2H), 3.75 (t, J = 6.8, 2H), 4.15-4.21 (m, 4H), 4.25 (t, J = 6.4, 2H), 7.23-7.32 (m, 5H).

Ejemplo 178: Síntesis de 3-(2-hidroxietil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de 2-hidroxietilo (I-42).

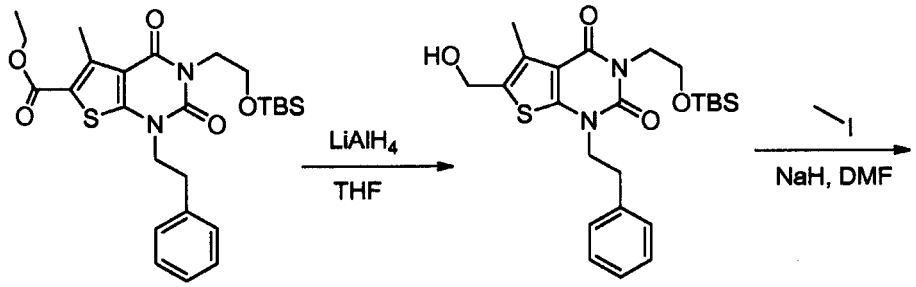


I-5 I-42

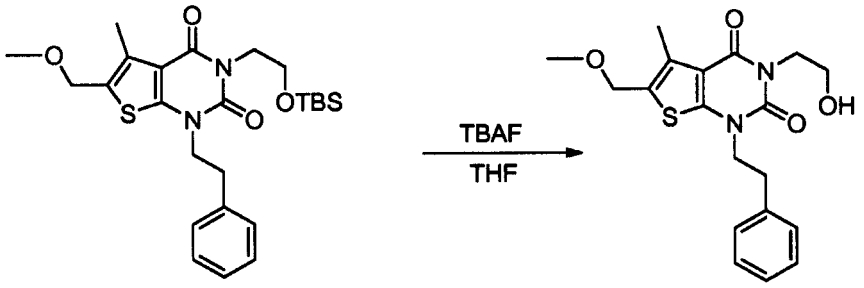
En un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 100 ml se coloca I-5 (200 mg, 0.53 mmol, 1.00 equivalentes), carbonato de potasio (221 mg, 1.60 mmol, 2.99 equivalentes), 2-bromoetan-1-ol (100 mg, 0.80 mmol, 1.50 equivalentes) y 10 ml de N,N-dimetilformamida. La solución resultante se agita durante la noche a 80°C. La mezcla de reacción se enfría. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. Se purifican 200 mg del producto crudo por *HPLC* preparativa bajo las siguientes condiciones (SHIMADZU): columna: SunFire Prep C18, 19*150 mm

5 µm; fase móvil; agua con NH_4HCO_3 0.05% y CH_3CN (CH_3CN 6.0% hasta 60.0% en 14 min); detector 245/220 nm. Esto resulta en 30.7 mg (14%) de I-42 como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 419 $(M+H)^+$, 441, $(M+Na)^+$, 482 $(M+Na+CH_3CN)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2.77 (s, 3H), 3.01 (t, J = 7.6, 2H), 3.52 (t, J = 6.0, 2H), 3.68 (t, J = 4.8, 2H), 4.11 (t, J = 7.6, 2H), 3.02 (t, J = 7.6, 2H), 4.26 (t, J = 4.8, 2H), 3.02 (t, J = 7.6, 2H), 4.78 (t, 1H), 4.92 (t, 1H), 7.24-7.33 (m, 5H).

Ejemplo 179: Síntesis de 3-(2-hidroxietil)-6-(metoximetil)-5-metil-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (I-39).



175.1 179.1



179.2 I-39

Síntesis del compuesto 179.1. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml, purgado y mantenido con una

atmósfera inerte de nitrógeno se coloca una solución de 175.1 (1 g, 1.94 mmol, 1.00 equivalentes) en 20 ml de tetrahidrofurano. Esto es seguido por la adición de $LiAlH_4$ (100 mg, 2.63 mmol, 1.36 equivalentes) a −78°C. La solución resultante se agita durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción después se suspende por la adición de 50 ml de NH_4Cl (acuoso). La solución resultante se extrae con 3 x 50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan y concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). Esto resulta en 0.5 g (54%) de 179.1 como un sólido amarillo claro.

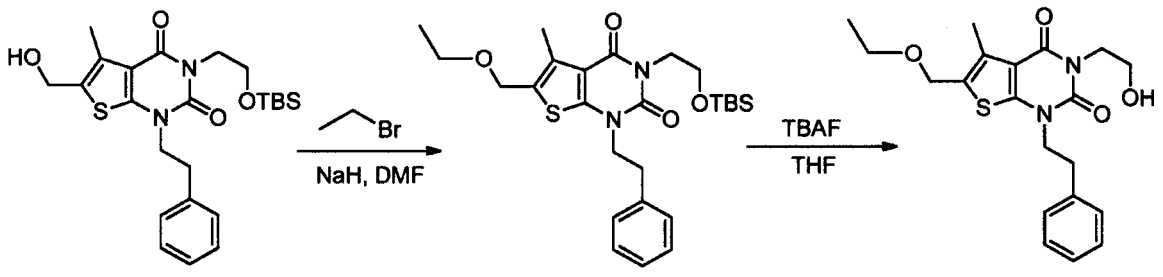
Síntesis del compuesto 179.2. En un tubo sellado de 10 ml se coloca una solución de 179.1 (150 mg, 0.31 mmol, 1.00 equivalentes), 5 ml de N,N-dimetilformamida e hidruro de sodio (19 mg, 0.55 mmol, 1.76 equivalentes, 70%). La solución resultante se agita durante 10 min a temperatura ambiente. Esto es seguido por la adición de yodometano (67 mg, 0.47 mmol, 1.50 equivalentes) a gotas, con agitación. La solución resultante se permite que reaccione con agitación durante 2 h adicionales a temperatura ambiente. La reacción después se suspende por la adición de 5 ml de NH_4Cl (acuoso). La solución resultante se extrae con 3 x 10 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan y concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con

acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). La purificación proporciona 90 mg (59%) de 179.2 como un sólido blanco.

Síntesis del compuesto I-39. En un tubo sellado de 10 ml se coloca una solución de 179.2 (90 mg, 0.18 mmol, 1.00 equivalentes) en 2.5 ml de tetrahidrofurano y 200 mg de TBAF. La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). La purificación proporciona 34.7 mg (50%) de I-39 como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 375 $(M+H)^+$ 397 $(M+Na)^+$.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.37 (s, 3H), 2.98 (t, J = 7.5, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.50 (c, J = 6.6, 2H), 3.96 (t, J = 6.6, 2H), 4.06 (t, J = 7.5, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.76 (t, J = 6.0, 1H), 7.20-7.33 (m, 5H).

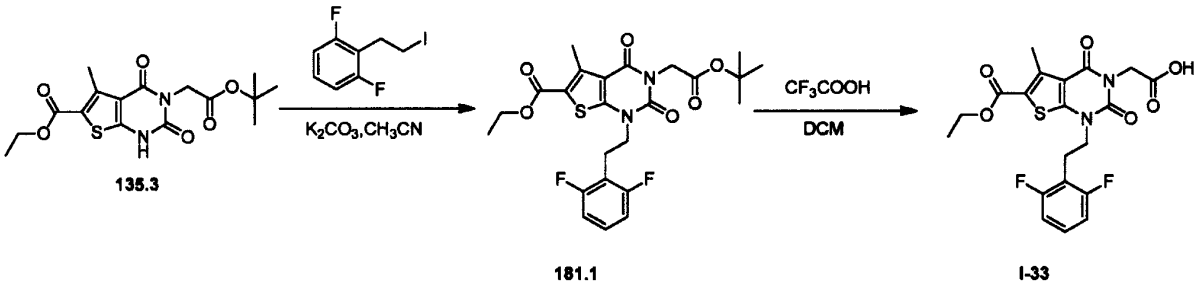
Ejemplo 180: Síntesis de 6-(etoximetil)-3-(2-hidroxietil)-5-metil-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (I-38).



179.1 180.1 I-38

Se prepara el compuesto I-38 a partir de 179.1 y bromuro de etilo de una manera análoga a la síntesis del compuesto I-39 (Ejemplo 179). Se aíslan 50.5 mg de un sólido blanco con un rendimiento total de 42%. EM (ES): *m/z* 389 $(M+H)^+$ 411 $(M+Na)^+$, 452 $(M+Na+CH_3CN)^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.13 (t, J = 7.2, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.98 (t, J = 7.5, 2H), 3.42-3.51 (m, 4H), 4.14-4.20 (m, 4H), 4.54 (s, 2H), 4.74 (s, 1H), 7.20-7.32 (m, 5H).

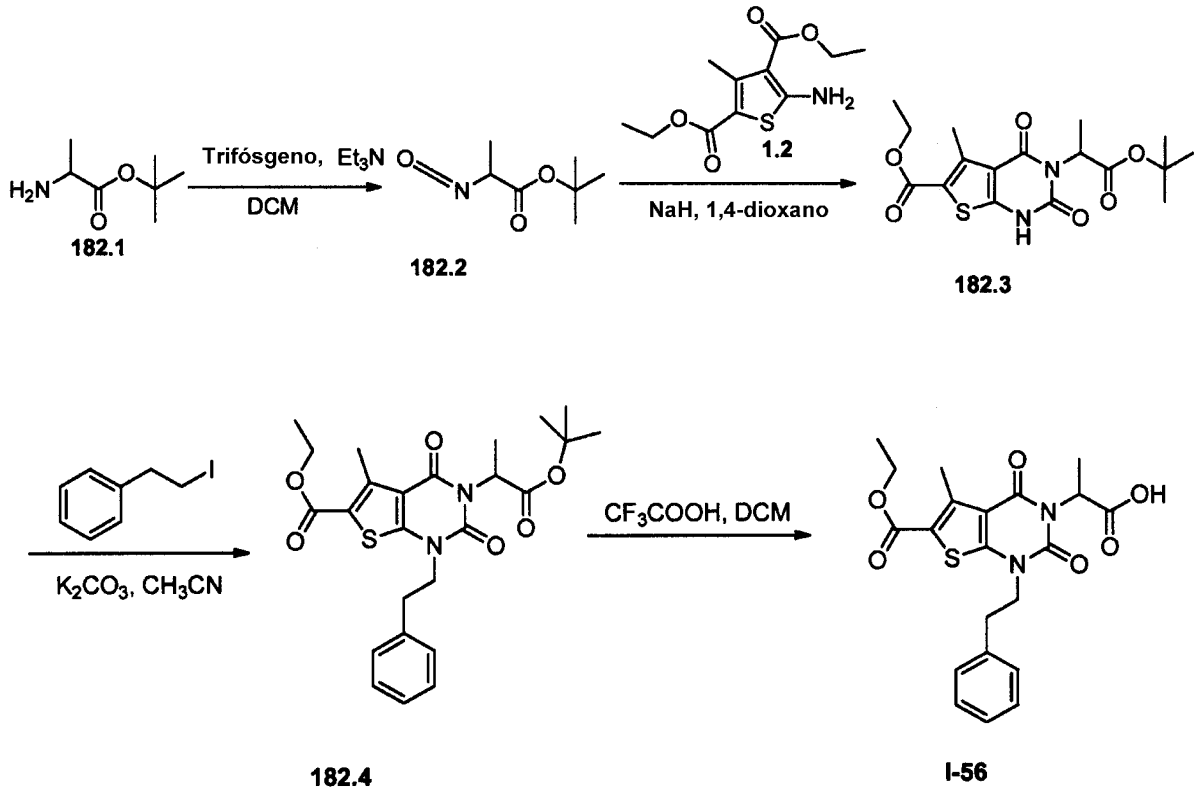
Ejemplo 181: Síntesis del ácido 2-[1-[2-(2,6-difluorofenil)etil]-6-(etoxicarbonil)-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético (I-33).



Se prepara el compuesto I-33 a partir de 135.3 y 1,3-difluoro-2-(2-yodoetil)benceno de una manera análoga a la síntesis de 136.2. Se aíslan 36 mg de un sólido blanco con un rendimiento general de 30%. EM (ES): *m/z* 453 $(M+H)^+$. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 1.32-1.40 (t, 3H), 2.82 (s, 3H), 3.21-3.26 (t,2H), 4.22-4.27 (t, 2H), 4.31-4.38 (c, 2H), 4.67 (s, 2H), 6.91-6.96 (t, 2H), 7.26-7.31 (m, 1H). RMN ^{19}F (400 MHz, CD_3OD): δ 117.76.

Ejemplo 182: Síntesis del ácido 2-[6-

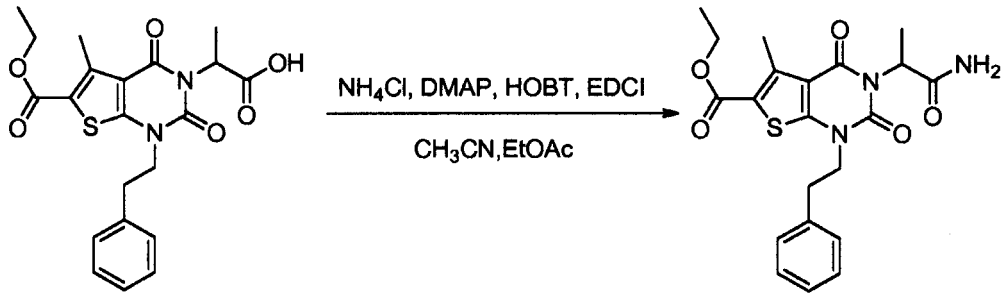
(etoxicarbonil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]propanoico (I-56).



Se prepara el compuesto I-56 a partir de 182.1 y 1.2 de una manera análoga al compuesto 136.2 (Ejemplos 135 y 136). Se aíslan 1.4 g de un sólido blanco con un rendimiento total de 42%. EM (ES): *m/z* 431 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.30 (t, J = 7.2, 3H), 1.41 (d, J = 6.8, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.01 (t, J = 7.2, 2H), 4.13 (t, J = 7.2, 2H), 4.29 (c, J = 7.2, 2H), 5.39 (c, J = 6.8, 1H), 7.20-7.30 (m, 5H), 12.70 (s, 1H).

Ejemplo 183: Síntesis de 3-(1-carbamoiletil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-

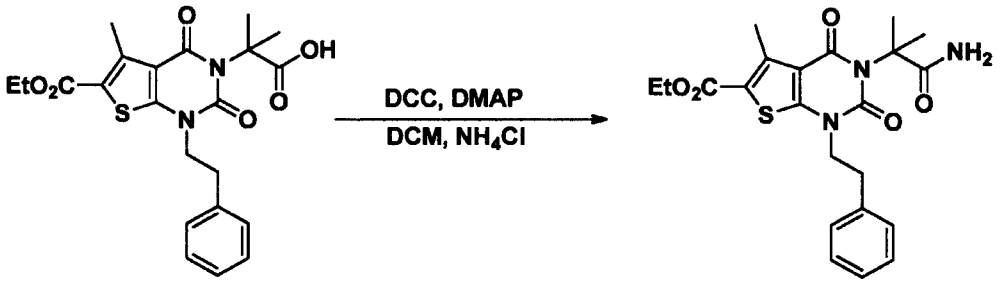
d]pirimidin-6-carboxilato de etilo (I-69).



182.4 I-69

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocan 4-dimetilaminopiridina (82 mg, 0.67 mmol, 1.44 equivalentes), 182.4 (200 mg, 0.46 mmol, 1.00 equivalentes), NH_4Cl (1 g, 18.70 mmol, 40.24 equivalentes), EDCI (130 mg, 0.68 mmol, 1.46 equivalentes), 10 ml de CH_3CN, 10 ml de acetato de etilo y HOBT (100 mg, 0.74 mmol, 1.59 equivalentes). La solución resultante se agita durante 5 h a temperatura ambiente. La reacción después se detiene por la adición de 20 ml de agua. La solución resultante se extrae con 3 x 50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (20:1). Esto resulta en 0.12 g (60%) de I-69 como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 430 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.97 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.07 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.23 (c, J = 7.2 Hz, 2H), 5.30 (c, J = 7.2 Hz, 1H), 7.15-7.24 (m, 5H).

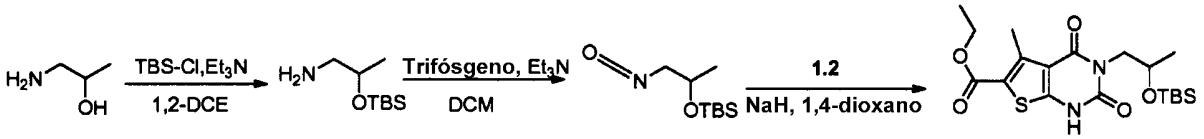
Ejemplo 184: Síntesis de 3-(1-carbamoil-1-metiletil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo (I-107).



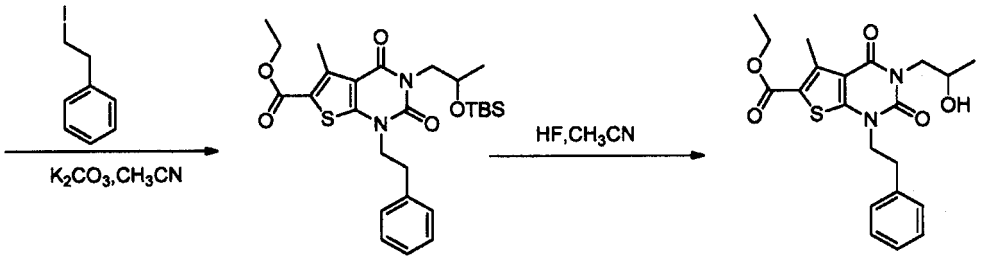
I-70 I-107

Se prepara el compuesto I-107 a partir de I-70 (Ejemplo 120) y cloruro de amonio de una manera análoga a la síntesis del compuesto I-121 (Ejemplo 4). Se aíslan 70 mg de un sólido blanco con 70% de rendimiento. EM (ES): *m/z* 466 $(M+Na)^+$. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 1.37 (t, J = 7.2, 3H), 1.80 (s, 6H), 2.76 (s, 3H), 3.07 (t, J = 7.2, 2H), 4.12 (t, J = 7.2, 2H), 4.33 (c, J = 7.2, 2H), 7.22-7.34 (m, 5H).

Ejemplo 185: Síntesis de 3-(2-hidroxipropil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo (I-62).



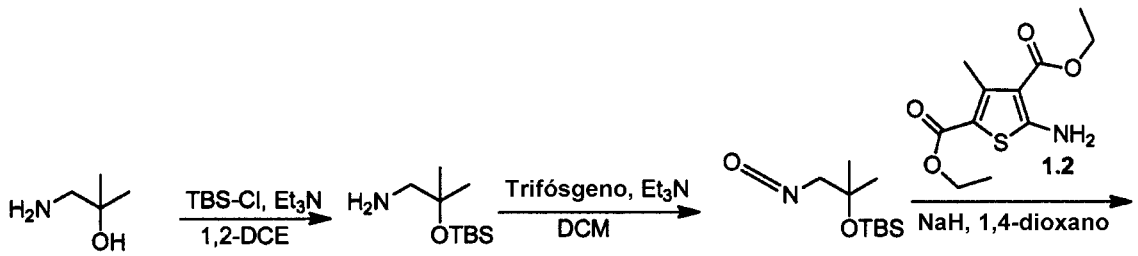
185.1 185.2 185.3 185.4



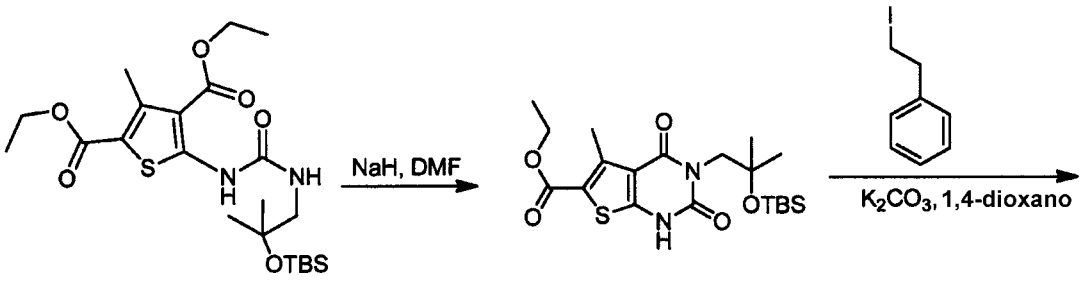
185.5 I-62

Se prepara el compuesto I-62 a partir de 185.1 y 1.2 de una manera análoga a la síntesis del compuesto I-34 (Ejemplo 169). Se aíslan 0.34 g de un sólido blanco con un rendimiento total de 8%. EM (ES): *m/z* 417 $(M+H)^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.02 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 1.29 (t, J = 9.6 Hz, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.99 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 3.69 (c, J = 10.8 Hz, 1H), 3.94 (m, J = 7.2 Hz, 2H), 4.27 (c, J = 9.2 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 4.77 (s, 1H), 7.19-7.32 (m, 5H).

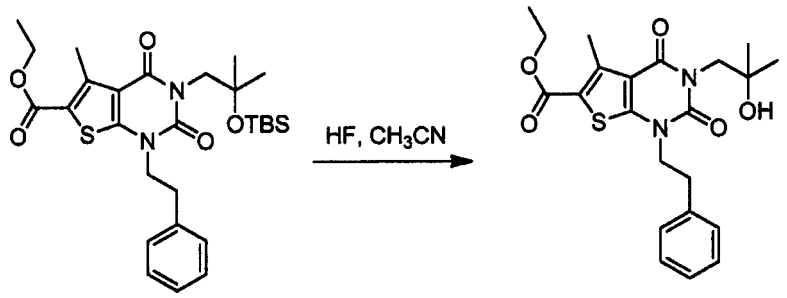
Ejemplo 186: Síntesis de 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo (I-79).



186.1 186.2 186.3



186.4 186.5

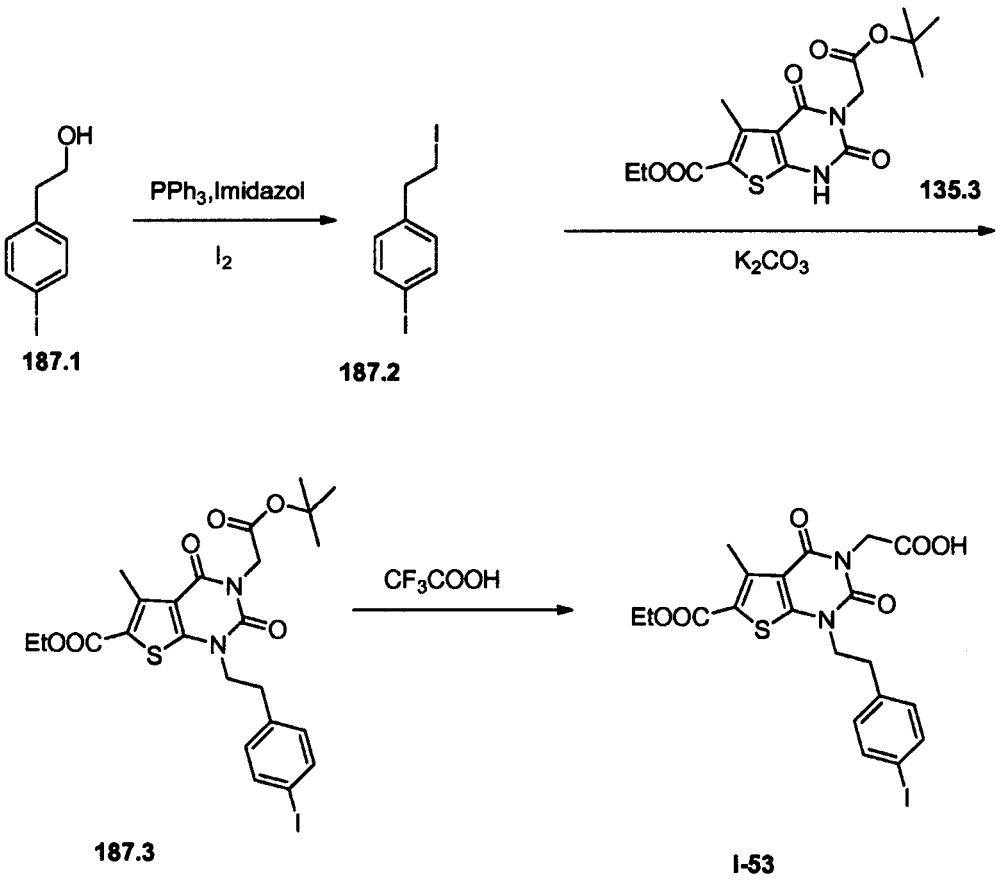


186.6 I-79

Se prepara el compuesto I-79 a partir de 186.1 y 1.2 de una manera análoga a la síntesis del compuesto I-34 (Ejemplo 169). Se aíslan 80 mg de un sólido blanco con un rendimiento total de 10%. EM (ES): *m/z* 431 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.07 (s, 6H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.01 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 4.13 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.29 (c, 2H), 4.41 (s, 1H), 7.20-7.32 (m, 5H).

Ejemplo 187: Síntesis del ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-1-[2-(4-yodofenil)etil]-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético

(I-53).

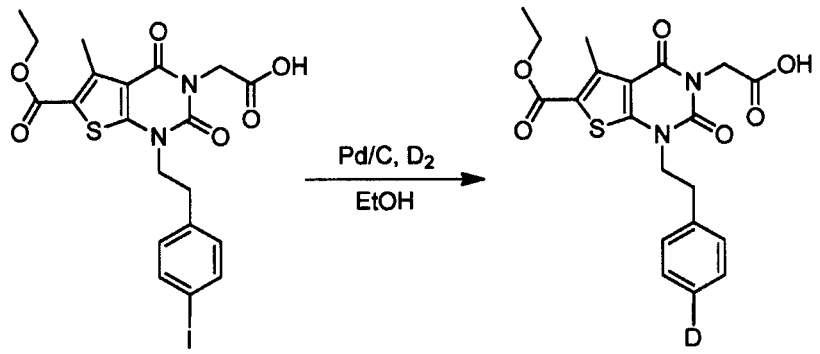


Síntesis del compuesto 187.2. Se preparan 187.2 a partir de 187.1 de una manera análoga a la síntesis de 160.2. Se aíslan 2.23 g de un sólido blanco con un rendimiento de 78%.

Ejemplo 188: Síntesis del compuesto I-53. Se prepara I-53 a partir de 187.2 y 135.3 de una manera análoga a la síntesis de 136.2. Se aíslan 0.134 g de un sólido blancuzco con un rendimiento total de 57% para 135.3. EM (ES): *m/z* 543 $(M+H)^+$. RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.43 (t, 3H), 2.88 (s, 3H), 3.04 (m, 2H), 4.14 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 4.85 (s, 2H), 7.03

(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

Ejemplo 188: Síntesis del ácido 2-(1-(4-deuterofenetil)-6-(etoxicarbonil)-5-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)acético (I-66).

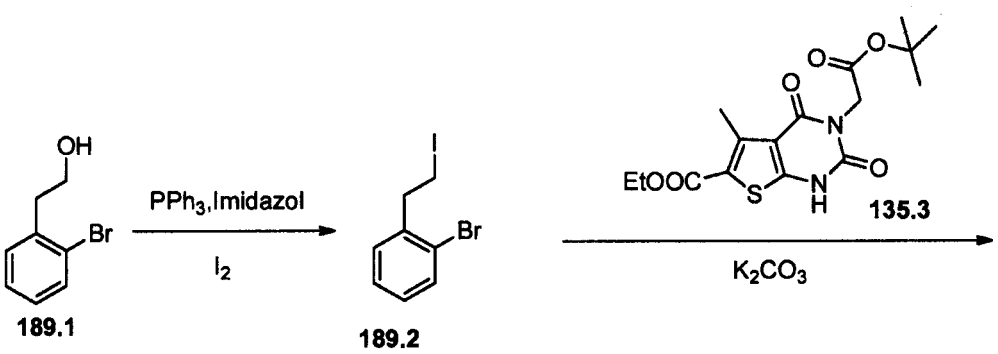


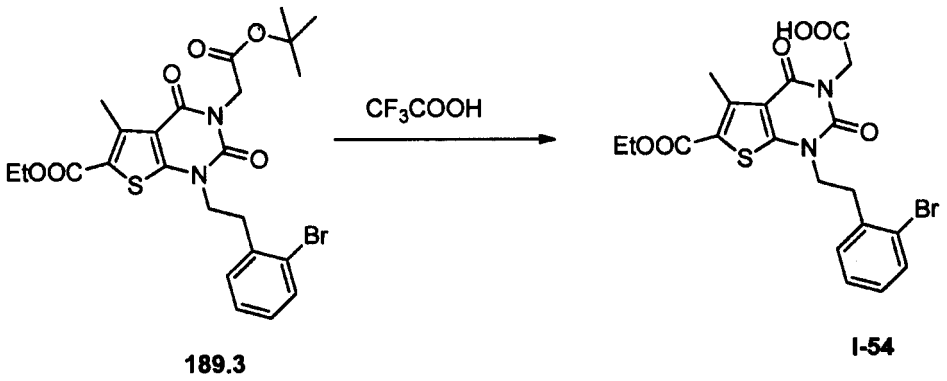
I-53 I-66

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocan 20 ml de etanol, I-53 (Ejemplo 187; 73 mg, 0.13 mmol, 1.00 equivalentes). Esto es seguido por la adición de 100 mg de paladio 10% sobre carbono, bajo nitrógeno. El matraz se evacua y se purga tres veces con nitrógeno, seguido por purgado con deuterio gaseoso. La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de gas de deuterio. Los sólidos se separan por filtración. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. Se purifican 80 mg del producto crudo por CLAP preparativa bajo las siguientes condiciones (SHIMADZU): columna: SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 µm; fase móvil: agua con NH_4HCO_3 0.05% y CH_3CN (CH_3CN 5.0% hasta 53.0% en 16 min); detector: 254/220 nm. Esto resulta en 0.04 g (71%) de I-66 como un sólido blanco. EM (ES): *m/z*

$(M+H)^+$ 418. RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.41 (t, J = 7.2, 3H), 2.87 (s, 3H), 3.09 (t, J = 8.1, 2H), 4.16 (t, 2H), 4.38 (c, J = 7.2, 2H), 4.82 (s, 2H), 7.26-7.35 (m, 4H).

Ejemplo 189: Síntesis del ácido 2-[1-[2-(2-bromofenil)etil]-6-(etoxicarbonil)-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético (I-54).

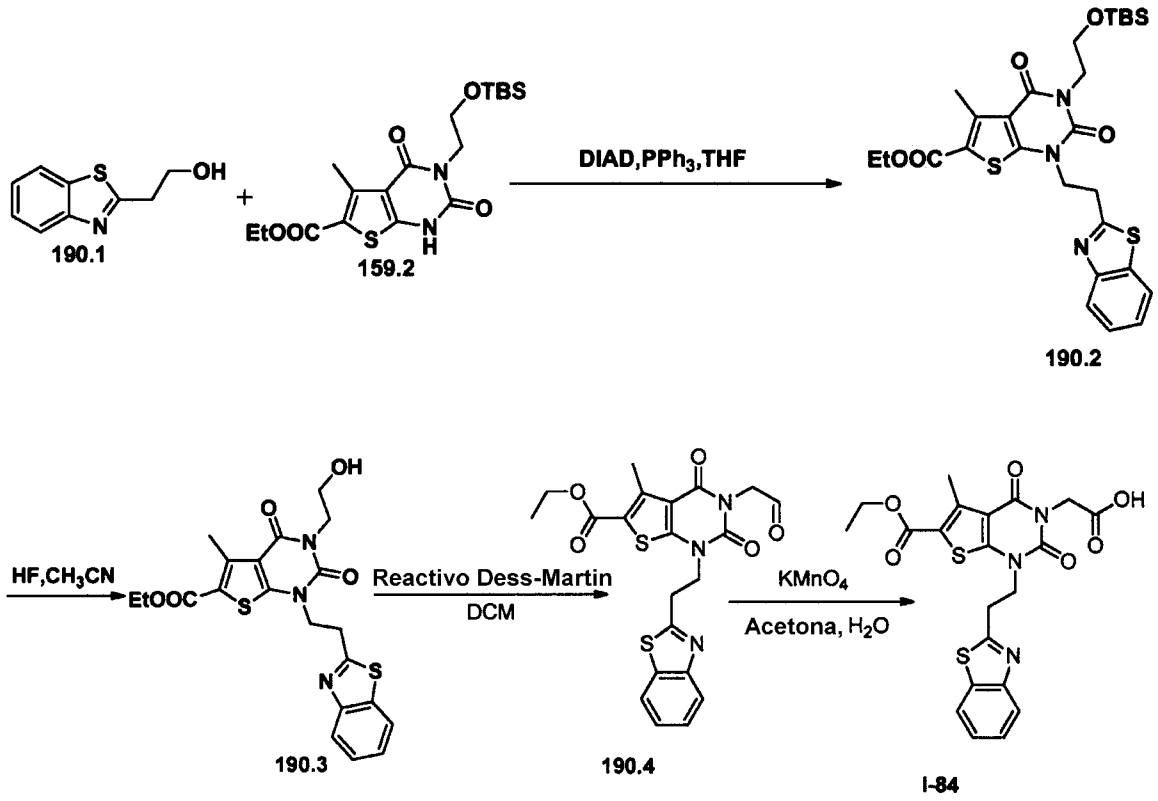




Se prepara el compuesto I-54 a partir de 189.1 y 135.3 de una manera análoga a la síntesis de I-53 (Ejemplo 187). Se aíslan 0.2 g de un sólido blanco con un rendimiento total de 38% a partir de 135.3. EM (ES): *m/z* 495 $(M+H)^+$. RMN ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.38 (t, 3H), 2.85 (s, 3H),

3.24 (t, 2H), 4.24 (t, 2H), 4.37 (t, 2H), 4.81 (s, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.54 (m,1 H).

Ejemplo 190: Síntesis del ácido 2-[1-[2-(1,3-benzotiazol-2-il)etil]-6-(etoxicarbonil)-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético (I-84).



Síntesis del compuesto 190.2. En un matraz de fondo redondo de 25 ml purgado con N_2 se colocan 5 ml de tetrahidrofurano, 2-(1,3-benzotiazol-2-il)etan-1-ol (358 mg, 2.00 mmol, 2.00 equivalentes), PPh_3 (524 mg, 2.00 mmol, 2.00 equivalentes), DIAD (292 mg, 1.44 mmol, 1.45 equivalentes) y 159.2 (412 mg, 1.00 mmol, 1.00 equivalentes). La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente.

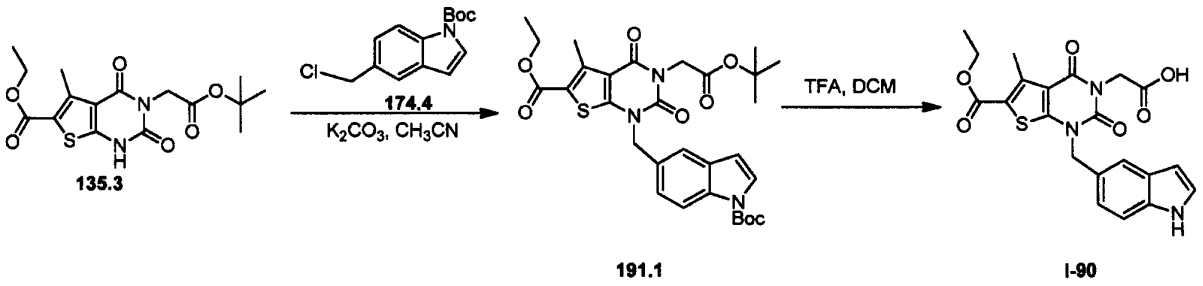
La reacción después se suspende por la adición de 50 ml de agua. La solución resultante se extrae con 3 x 50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto resulta en 0.350 g (61%) de 190.2 como un sólido blanco.

Síntesis del compuesto 190.3. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocan 15 ml de CH_3CN, 190.2 (352 mg, 0.61 mmol, 1.00 equivalentes) y 5 ml de HF. La solución resultante se agita durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción después se suspende por la adición de 20 ml de bicarbonato de sodio (saturado). La solución resultante se extrae con 3 x 50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran bajo vacío. El producto crudo (50 mg) se purifica por CLAP preparativa bajo las siguientes condiciones (SHIMADZU): columna: SunFire Prep C18, 19*150 nm 5 µm; fase móvil; agua con TFA 0.05% y CH_3CN (CH_3CN 12.0% hasta 58.0% en 10 min); detector; 254/220 nm. Se obtienen 142 mg de producto. Esto resulta en 14.7 mg (5%) de 190.3 como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 460 $(M+H)^+$. RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.39 (m, 3H), 2.89 (s, 3H), 3.62 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 4.36 (m, 2H), 4.53 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

Síntesis del compuesto 190.4. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se coloca 190.3 (74 mg, 0.16 mmol, 1.00 equivalentes), 10 ml de diclorometano y reactivo de Dess-Martin (740 mg, 1.75 mmol, 10.84 equivalentes). La solución resultante se agita durante la noche a 40°C en un baño de aceite. Los sólidos se separan por filtración. El filtrado se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). Esto resulta en 87 mg (crudo) de 190.4 como un sólido blanco.

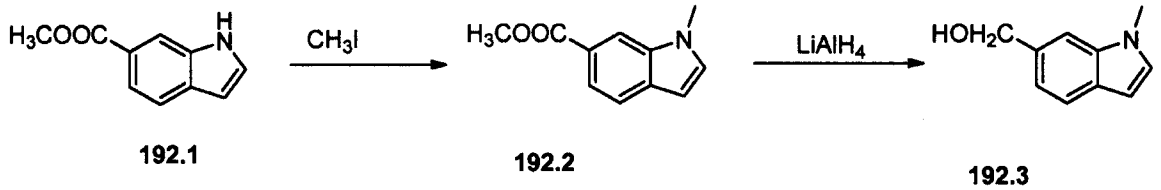
Síntesis del compuesto I-84. En un matraz de fondo redondo se coloca 190.4 (87 mg, 0.19 mmol, 1.00 equivalentes), 3 ml de acetona, 2 ml de H_2O y tetraoxo (potasio) manganeso (25.4 mg, 0.16 mmol, 0.85 equivalentes). La solución resultante se agita durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). Esto resulta en 16 mg (18%) de I-84 como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 474 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.27 (t, J = 7.2, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.57 (t, J = 7.2, 2H), 4.27 (c, J = 7.2, 2H), 4.44 (t, J = 7.2, 2H), 4.53 (s, 3H), 7.43 (t, J = 7.6, 1H), 7.51 (t, J = 7.2, 1H), 7.95 (d, J = 8.0, 1H), 8.08 (d, J = 7.6, 1H).

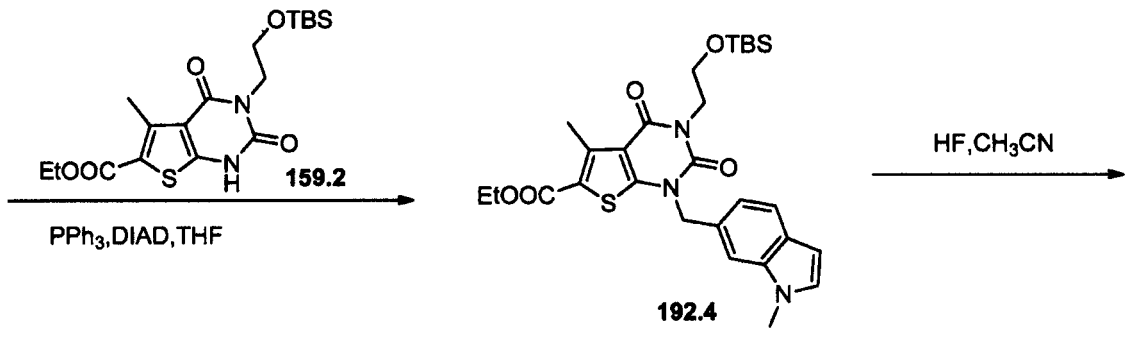
Ejemplo 191: Síntesis del ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-1-(1H-indol-5-ilmetil)-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético (I-90).

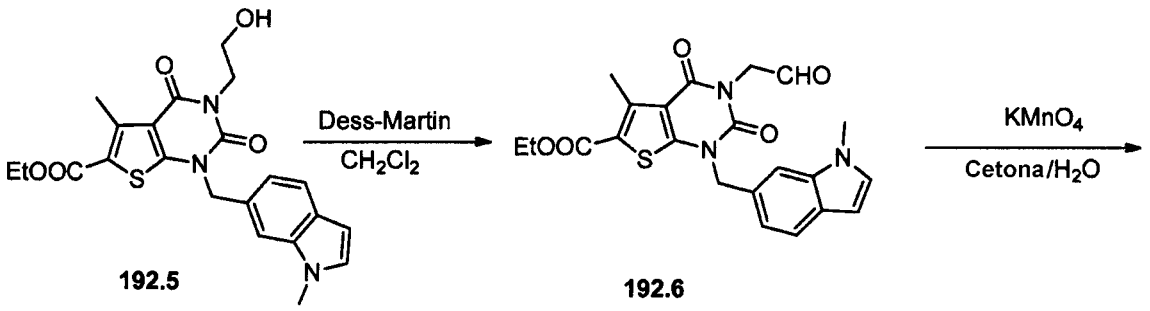


Se prepara el compuesto I-90 a partir de 135.3 y 174.4 de una manera análoga a la síntesis de 136.2. Se aíslan 11 mg de un sólido blancuzco con un rendimiento de 12% a partir de 135.3. EM (ES): *m/z* 442 $(M+H)^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.25 (t, J = 7.2, 3H), 2.75 (s, 3H), 4.23 (c, J = 7.2, 2H), 4.46 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 7.08 (d, J = 6.6, 1H), 7.34-7.39 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 11.14 (s, 3H).

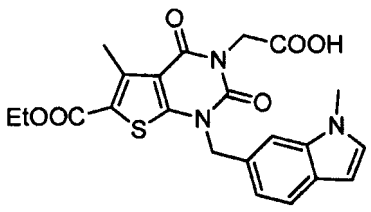
Ejemplo 192: Síntesis del ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-5-metil-1-[(1-metil-1H-indol-6-il)metil]-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético (I-74).







192.5 192.6



I-74

Síntesis del compuesto 192.2. En un matraz de fondo redondo de 500 ml se colocan 200 ml de N,N-dimetilformamida y 1H-indol-6-carboxilato de metilo (7 g, 39.96 mmol, 1.00 equivalentes). Se agrega hidruro de sodio (1.9 g, 47.50 mmol, 1.19 equivalentes, 60%) a 0°C y se continúa agitando durante 30 minutos a esta temperatura después de lo cual se agrega CH_3I (6.8 g, 47.91 mmol, 1.20 equivalentes). La solución resultante se agita durante 2 h a 0°C en un baño de agua/hielo. La reacción después se suspende por la adición de 120 ml de agua. La solución resultante se extrae con 3 x 150 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación

proporciona 7.2 g (95%) de 192.2 como un sólido amarillo.

Síntesis del compuesto 192.3. En un matraz de fondo redondo de 500 ml se colocan 300 ml de tetrahidrofurano y 192.2 (5.67 g, 29.97 mmol, 1.00 equivalentes). A esta solución se le agrega, a −5°C, $LiAlH_4$ (2.28 g, 60.08 mmol, 2.00 equivalentes). La solución resultante se agita durante 2 h a −5°C en un baño de hielo/sal. La reacción después se suspende por la adición de 10 ml de acetato de etilo y 150 ml de NH_4Cl (acuoso). La solución resultante se extrae con 3 x 150 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). La purificación proporciona 5.0 g (98%) de 192.3 como un aceite amarillo claro.

Síntesis del compuesto 192.4. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se coloca una solución de 192.3 (322 mg, 2.00 mmol, 2.00 equivalentes) en 5 ml de tetrahidrofurano, PPh_3 (524 mg, 2.00 mmol, 2.00 equivalentes), DIAD (292 mg, 1.44 mmol, 1.45 equivalentes) y 159.2 (412 mg, 1.00 mmol, 1.00 equivalentes). La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La reacción después se suspende por la adición de 50 ml de agua. La solución resultante se extrae con 3 x 50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se

concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto resulta en 0.12 g (22%) de 192.4 como un sólido blanco.

Síntesis del compuesto 192.5. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocan 15 ml de CH_3CN, 192.4 (120 mg, 0.22 mmol, 1.00 equivalentes) y 3 ml de HF. La solución resultante se agita durante 4 h a temperatura ambiente. La reacción después se suspende por la adición de 10 ml de $NaHCO_3$ saturado. La solución resultante se extrae con 3 x 50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan, se lavan con carbonato de sodio acuoso y salmuera, se secan y se concentran bajo vacío. Se purifican 80 mg del producto crudo por CLAP preparativa bajo las siguientes condiciones (SHIMADZU): columna: SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 µm; fase móvil: agua con NH_4HCO_3 0.05% y CH_3CN (CH_3CN 7.0% hasta 63.0% en 18 min); detector: 254/220 nm. Esto resulta en 0.075 g (79%) de 192.5 como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 442 $(M+H)^+$. RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.38 (t, 3H), 2.86 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.97 (m, 2H), 4.36 (m, 4H), 5.34 (s, 2H), 6.48 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

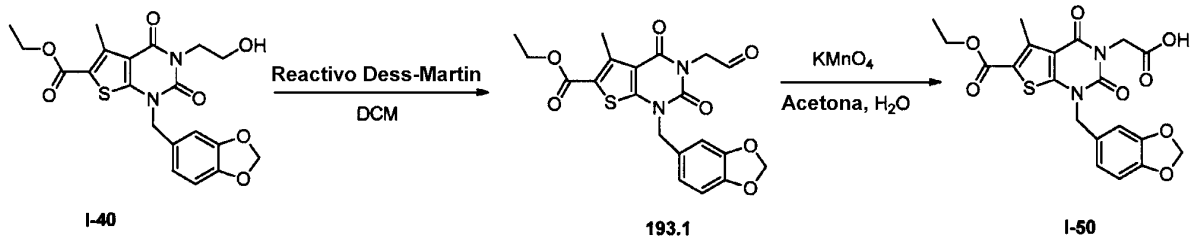
Síntesis del compuesto 192.6. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocan 20 ml de diclorometano, 192.5 (61 mg, 0.14 mmol, 1.00 equivalentes) y reactivo de Dess-Martin (157 mg, 0.37 mmol, 2.68 equivalentes). La solución

resultante se calienta a reflujo durante la noche en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). Esto resulta en 0.035 g (58%) de 192.6 como un sólico blanco.

Síntesis del compuesto I-74. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocan 4 ml de agua, 20 ml de acetona y 192.6 (35 mg, 0.08 mmol, 1.00 equivalentes). Esto es seguido por la adición de $KMnO_4$ (13 mg, 0.08 mmol, 1.00 equivalentes). La solución resultante se agita durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción después se suspende por la adición de 2 ml de acetato de etilo. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. Se purifican 50 mg del producto crudo por CLAP preparativa bajo las siguientes condiciones (SHIMADZU): columna: SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 µm; fase móvil; agua con TFA 0.05% y CH_3CN (CH_3CN 8.0% hasta 57.0% en 16 min); detector: 254/220 nm. Esto resulta en 0.011 g (30%) de I-74 como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 456 $(M+H)^+$. RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 1.25 (t, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.23 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 6.41 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

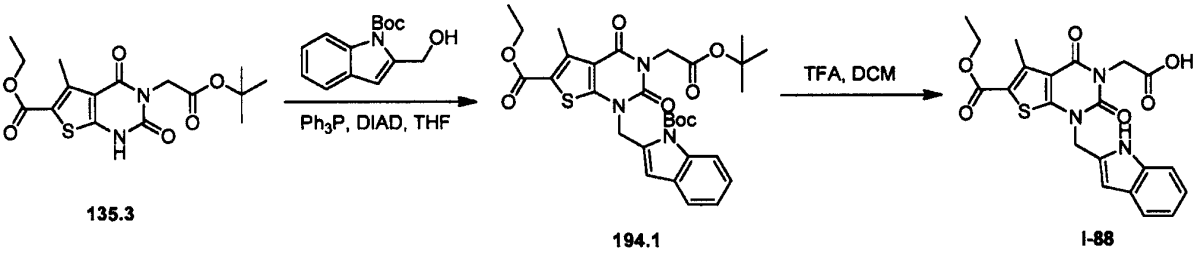
Ejemplo 193: Síntesis del ácido 2-[1-(2H-1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-6-(etoxicarbonil)-5-metil-2,4-dioxo-

1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético (I-50).



Se prepara el compuesto I-50 a partir del compuesto I-40 (Ejemplo 173) de una manera análoga a la síntesis del compuesto I-74 (Ejemplo 192). Se aíslan 7.6 mg de un sólido blanco con un rendimiento de 6% a partir de I-40. EM (ES): 447 *m/z* $(M+H)^+$. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 1.35 (t, J = 7.2, 3H), 2.81 (s, 3H), 4.32 (c, J = 7.2, 3H), 4.76 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.94 (s, 3H), 6.79-6.91 (m, 3H).

Ejemplo 194: Síntesis del ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-1-(1H-indol-2-ilmetil)-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético (I-88).



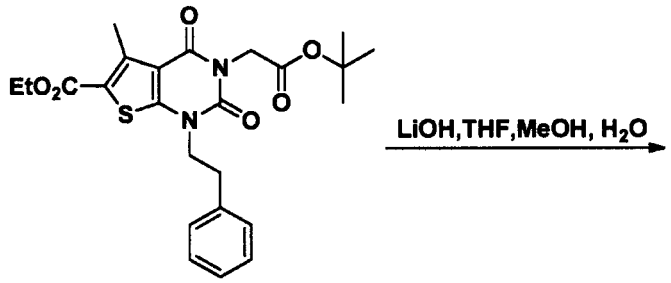
Síntesis del compuesto 194.1. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se coloca una solución de 174.4 (322 mg, 1.30 mmol, 1.30 equivalentes) en 5 ml de

tetrahidrofurano, PPh_3 (524 mg, 2.00 mmol, 2.00 equivalentes), DIAD (292 mg, 1.44 mmol, 1.45 equivalentes) y 135.3 (368 mg, 1.00 mmol, 1.00 equivalentes). La solución resultante se agita durante 48 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:15). La purificación proporciona 0.244 g (41%) de 194.1 como un sólido blanco.

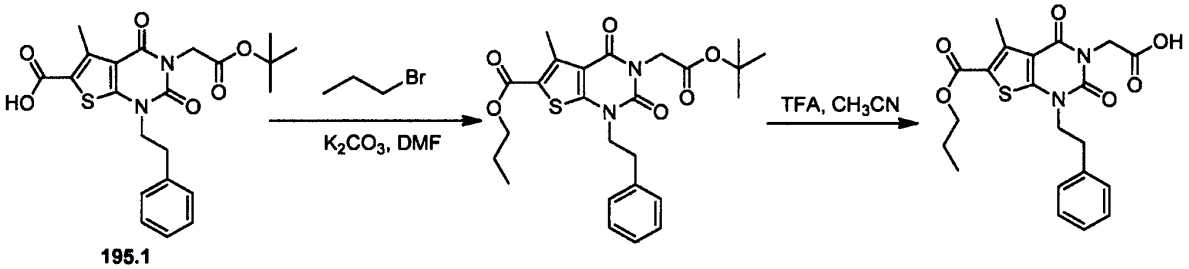
Síntesis del compuesto I-88. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se colocan 10 ml de diclorometano, 194.1 (20 mg, 0.03 mmol, 1.00 equivalentes) y 4 ml de CF_3COOH. La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. Se purifica el producto crudo (30 mg) por *HPLC* preparativa bajo las siguientes condiciones (SHIMADZU): columna: SunFire Prep C18, 19*150 mm, 5 µm; fase móvil:agua con NH_4 HCO_3 0.05% y CH_3CN (CH_3CN 6.0% hasta 55.0% en 13 min); detector: 254/220 nm. Esto resulta en 0.0065 g (44%) de I-88 como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 442 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.44 (t, J = 7.2, 3H), 2.85 (s, 3H), 4.40 (c, J = 7.2, 2H), 4.89 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 7.11 (t, J = 7.2, 1H), 7.20 (t, J = 7.6, 1H), 7.36 (d, J = 8.4, 1H), 7.60 (d, J = 8.0, 1H), 8.79 (s, 1H).

Ejemplo 195: Síntesis del ácido 2-[5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-6-(propoxicarbonil)-1H,2H,3H,4H-

tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético (I-68).



136.1



195.1 195.2 I-68

Síntesis del compuesto 195.1. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se coloca 136.1 (5.1 g, 10.79 mmol, 1.00 equivalentes), 5 ml de tetrahidrofurano, 10 ml de metanol, 10 ml de agua y LiOH (770 mg, 32.15 mmol, 2.98 equivalentes). La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluye con 100 ml de H_2O. El valor de pH de la solución se ajusta a 3 con cloruro de hidrógeno 10%. La solución resultante se extrae con 3 x 100 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan y concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (100:1). Esto resulta en 2.3 g (48%) de 195.1 como un

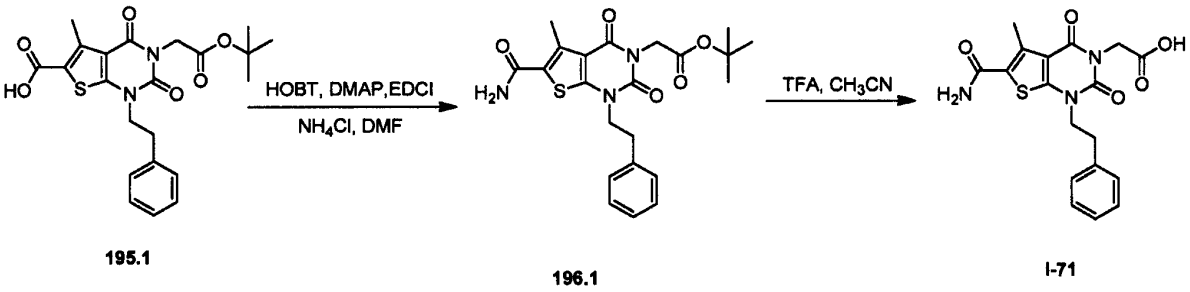
sólido blanco.

Síntesis del compuesto 195.2. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se coloca 195.1 (150 mg, 0.34 mmol, 1.00 equivalentes), 10 ml de N,N-dimetilformamida, carbonato de potasio (140 mg, 1.01 mmol, 3.00 equivalentes) y 1-bromopropano (83 mg, 0.67 mmol, 2.00 equivalentes). La solución resultante se agita durante la noche a 50°C. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50). Esto resulta en 130 mg (79%) de 195.2 como un sólido blanco.

Síntesis del compuesto I-68. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se colocan 195.2 (130 mg, 0.27 mmol, 1.00 equivalentes), 2 ml de CF_3COOH y 5 ml de CH_3CN. La solución resultante se agita durante 5 h a temperatura ambiente y después se concentra bajo vacío. El producto crudo se recristaliza a partir de EA:n-hexano en la relación de 1:5. Esto resulta en 40.9 mg (36%) de I-68 como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 431 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.87 (t, J = 6.4, 3H), 1.65-1.74 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 3.01 (t, J = 7.2, 2H), 4.14 (t, J = 7.2, 2H), 4.21 (t, J = 6.8, 3H), 2.75 (s, 2H), 7.20-7.31 (m, 5H).

Ejemplo 196: Síntesis del ácido 2-[6-carbamoil-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-

d]pirimidin-3-il]acético (I-71).

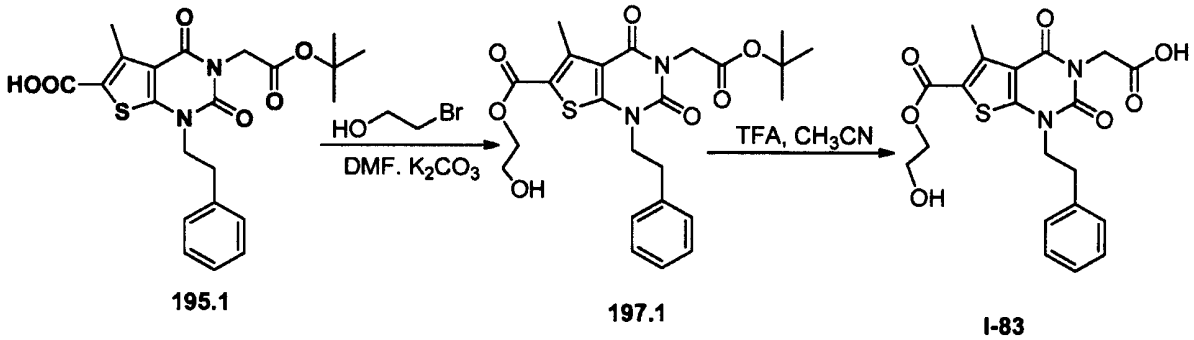


Síntesis del compuesto 196.1. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se coloca HOBT (50 mg, 0.37 mmol, 1.10 equivalentes), 195.1 (150 mg, 0.34 mmol, 1.00 equivalentes), 4-dimetilaminopiridina (45 mg, 0.37 mmol, 1.09 equivalentes), NH_4Cl (72 mg, 1.35 mmol, 3.99 equivalentes), 10 ml de N,N-dimetilformamida y EDC (71 mg, 0.46 mmol, 1.36 equivalentes). La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La reacción después se suspende por la adición de 20 ml de agua. La solución resultante se extrae con 3 x 20 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan, se secan y se concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Esto resulta en 500 mg (crudo) de 196.1 como un sólido blanco.

Síntesis del compuesto I-71. Se prepara el compuesto I-71 a partir de 196.1 de una manera análoga a la síntesis del compuesto I-68 (Ejempl 195). Se aíslan 27 mg de un sólido blanco con un rendimiento de 6%. EM (ES): *m/z* 388 $(M+H)^+$ 410, $(M+Na)^+$, 429 $(M+H+CH_3CN)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2.66

(s, 3H), 2.99 (t, J = 8.0, 2H), 4.07 (t, J = 7.6, 2H), 4.37 (s, 2H), 7.22-7.34 (m, 5H), 7.55 (s, 2H).

Ejemplo 197: Síntesis de 2-[6-[(2-hidroxietoxi)carbonil]-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético (I-83).



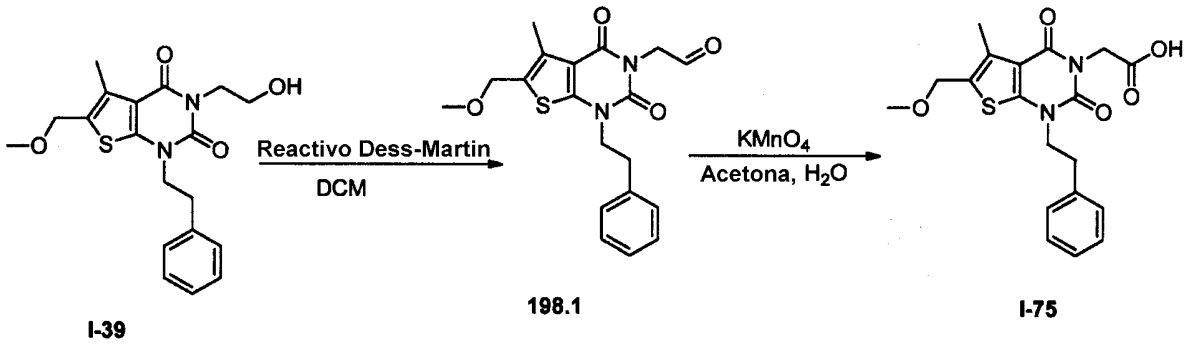
195.1 197.1 I-83

Síntesis del compuesto 197.1. Se prepara 197.1 a partir de 195.1 de una manera análoga a la síntesis de I-42 (Ejemplo 178). Se aíslan 140 mg (85%) de un sólido blanco.

Síntesis del compuesto I-83. Se prepara el compuesto I-83 a partir de 197.1 de una manera análoga al compuesto I-68 (Ejemplo 195). Se aíslan 35.2 mg de un sólido blanco con un rendimiento de 28%. EM (ES): *m/z* 433 $(M+H)^+$ 455 $(M+Na)^+$, 496 $(M+H+CH_3CN)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2.76 (s, 3H), 3.02 (t, J = 7.6, 2H), 3.68 (t, J = 4.8, 2H), 4.14 (t, J = 7.6 2H), 4.27 (t, J = 4.8, 2H), 4.56 (s, 2H), 7.21-7.32 (m, 5H).

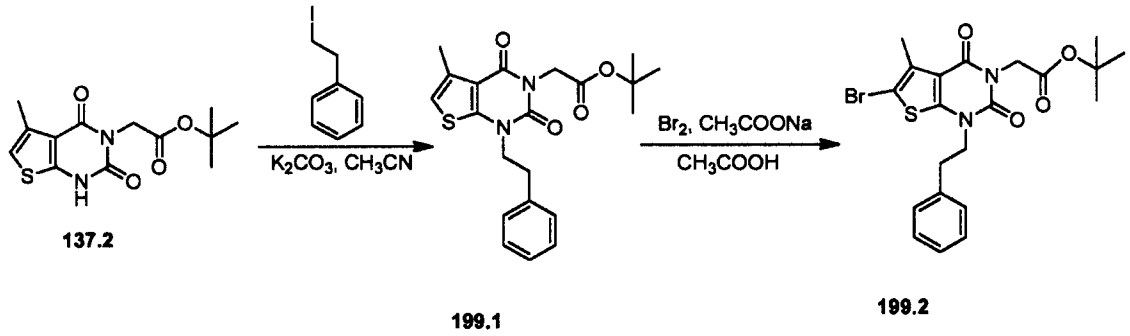
Ejemplo 198: Síntesis del ácido 2-[6-(metoximetil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-

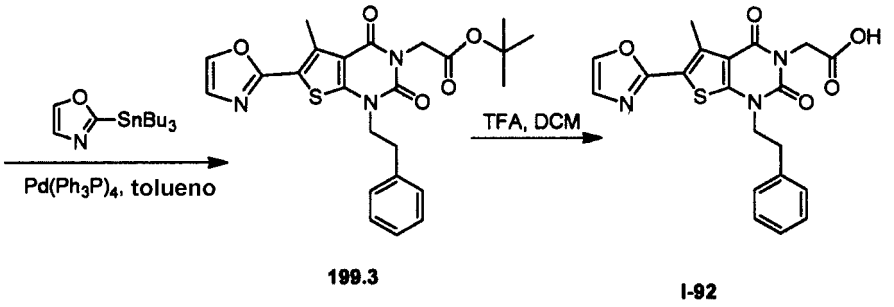
d]pirimidin-3-il]acético (I-75).



Se prepara el compuesto I-75 a partir de I-39 (Ejemplo 179) de una manera análoga a la síntesis del Compuesto I-84 (Ejemplo 190). Se aísla 49.5 mg de un sólido blanco con un rendimiento de 40% a partir de I-39. EM (ES): *m/z* 389 $(M+H)^+$ 411 $(M+Na)^+$, 452 $(M+Na+CH_3CN)^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.35 (s, 3H), 2.99 (t, J = 7.5, 2H), 3.32 (s, 3H), 4.08 (t, J = 7.2, 2H), 4.51 (s, 2H), 7.19-7.32 (m, 5H), 12.94 (s, 1H).

Ejemplo 199: Síntesis del ácido 2-[5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético (I-92).





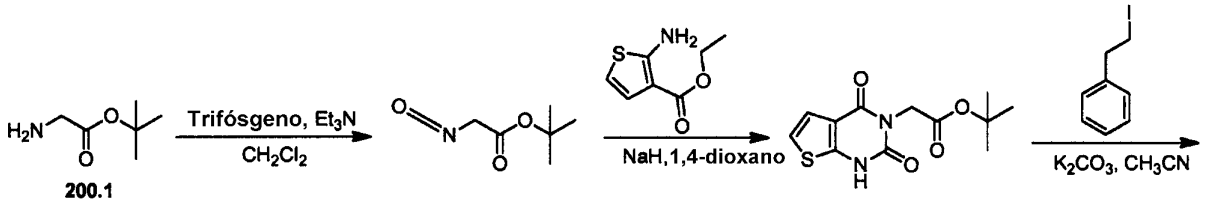
199.3 I-92

Síntesis del compuesto 199.1. Se prepara el compuesto 199.1 a partir de 137.2 de una manera análoga a la síntesis de 136.1. Se aíslan 0.87 g de un sólido amarillo con un rendimiento de 64%.

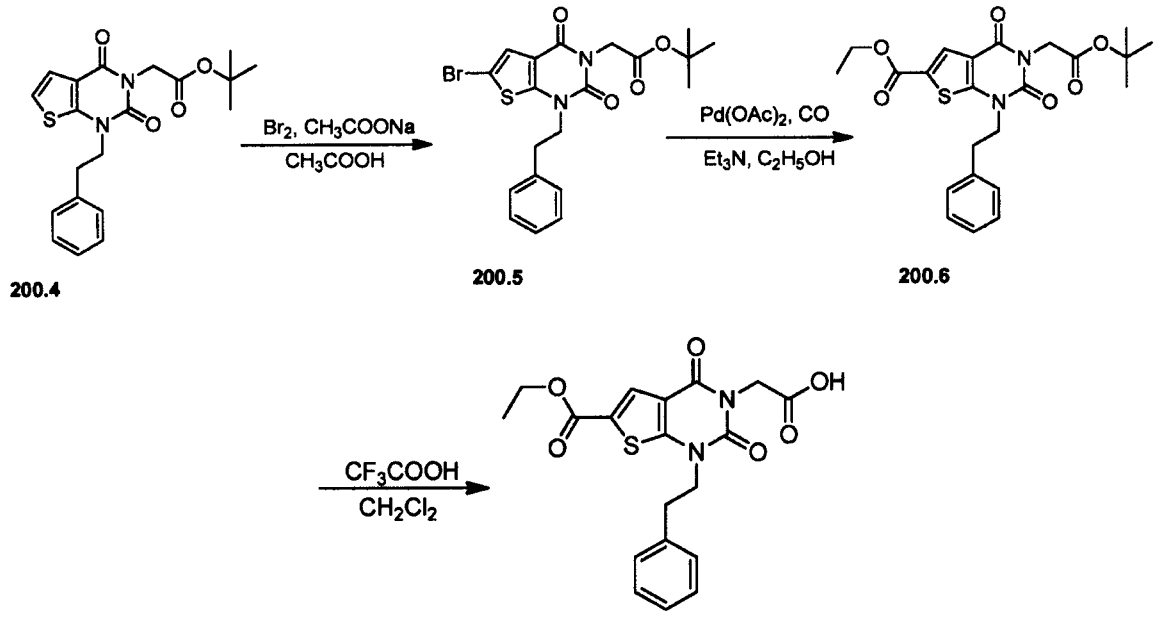
Síntesis del compuesto 199.2. Se prepara el compuesto 199.2 a partir de 199.1 de una manera análoga a la síntesis del compuesto 137.3. Se aíslan 0.56 g de un sólido blanco con un rendimiento de 94%.

Síntesis del compuesto I-92. Se prepara el compuesto I-92 a partir de 199.2 de una manera análoga al compuesto I-141 (Ejemplo 7). Se aíslan 24 mg (52%) de un sólido blanco.

Ejemplo 200: Síntesis del ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético (I-91).



200.1 200.2 200.3



200.4 200.5 200.6

I-91

Síntesis del compuesto 200.4. El compuesto 200.4 se prepara a partir de 200.1 y 2-aminotiofeno-3-carboxilato de etilo de una manera análoga a la síntesis de 136.1 (Ejemplos 135 y 136). Se aíslan 1.1 g de un sólido amarillo con un rendimiento total de 12%.

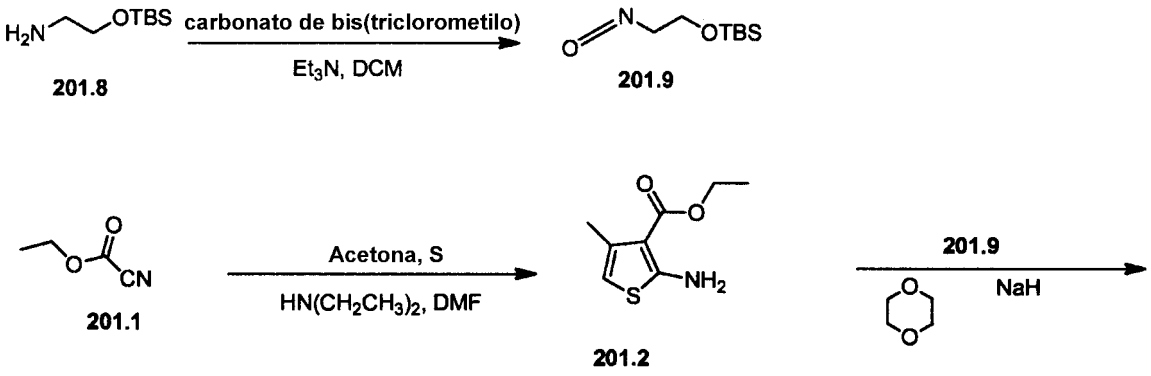
Síntesis del compuesto 200.5. Se prepara el compuesto 200.5 a partir de 200.4 de una manera consistente con la síntesis de 137.3. Se aíslan 1.1 g de un sólido blanco con un rendimiento de 83%.

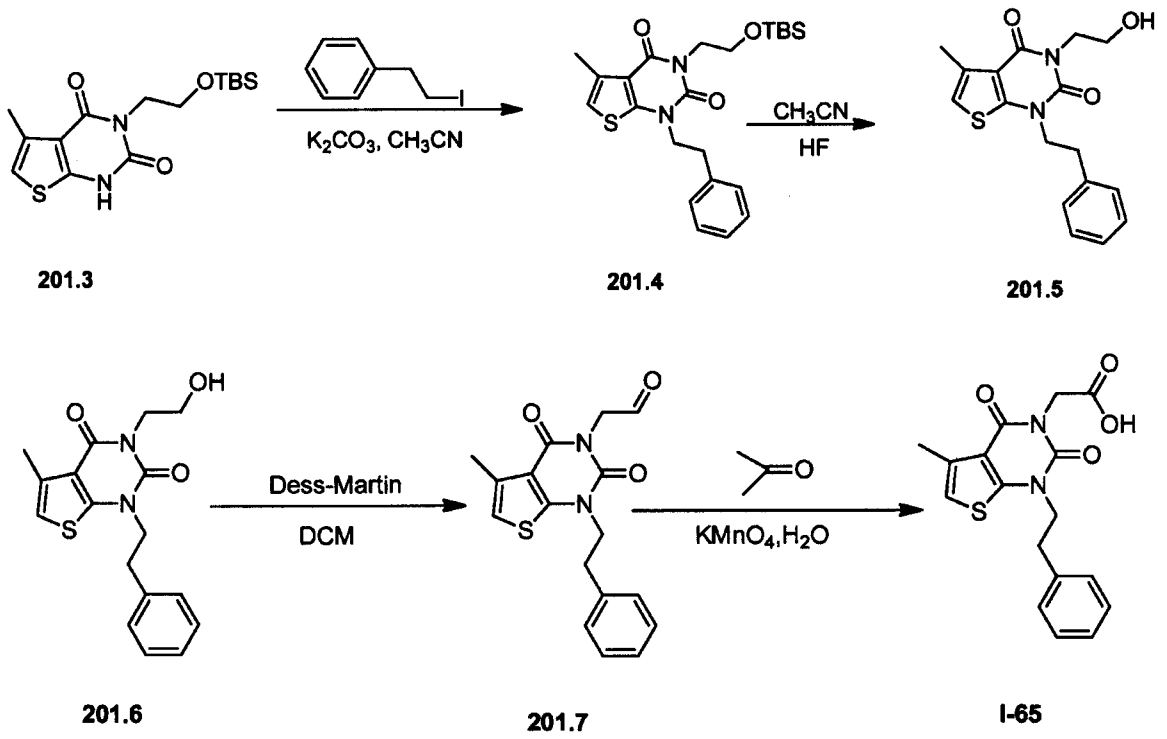
Síntesis del compuesto 200.6. En un reactor de tanque a presión de 100 ml (7 atmósferas) se coloca $Pd(OAc)_2$ (100 mg, 0.45 mmol, 0.41 equivalente), 200.5 (500 mg, 1.07 mmol, 1.00 equivalentes), 50 ml de etanol y trietilamina (220

mg, 2.17 mmol, 2.02 equivalentes). Después se introduce CO (gaseoso) para mantener la presión a 7 atmósferas. La solución resultante se agita durante la noche a 100°C. Después de enfriar, la mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo es aplicado sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20). La purificación proporciona 130 mg (26%) de 200.6 como un sólido blanco.

Síntesis del compuesto I-91. Se prepara el compuesto I-91 a partir de 200.6 de una manera análoga a la síntesis del compuesto 2.5. EM (ES): *m/z* 403 $(M+H)^+$, 425 $(M+Na)^+$, 444 $(M+H+CH_3CN)^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.29 (t, *J*=6.9, 3H), 3.02 (t, *J*=7.2, 2H), 4.15 (t, *J*=7.2, 2H), 4.30 (c, *J*=6.9, 2H), 4.56 (s, 2H), 7.18-7.30 (m, 5H), 7.81 (s, 1H), 13.09 (s, 1H).

Ejemplo 201: Síntesis del ácido 2-[2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético (I-65).





Síntesis del compuesto 201.9. Se prepara el compuesto 201.9 a partir de (2-aminoetoxi)(terbutil)dimetilsilano de una manera análoga al compuesto 169.3. Se aíslan 13 g (crudo) de un líquido amarillo.

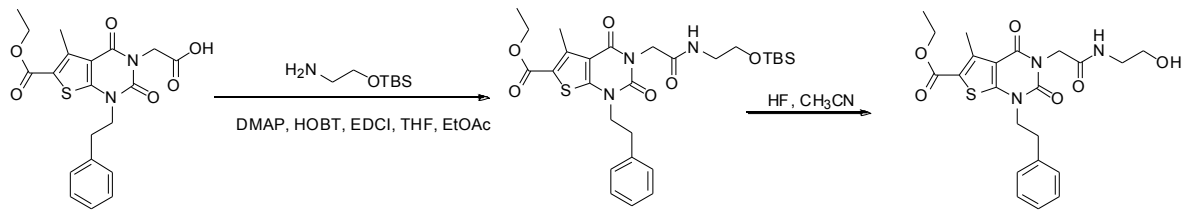
Síntesis del compuesto 201.2. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 500 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se coloca 2-cianoacetato de etilo (22.6 g, 199.80 mmol, 1.00 equivalentes), 200 ml de etanol, propan-2-ona (11.6 g, 199.73 mmol, 1.00 equivalentes), 14.6 g de dietilamina y 6.4 g de S. La solución resultante se agita durante la noche a 50°C. Los sólidos se separan por filtración. El filtrado se concentra bajo vacío. El residuo se

aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/PE (1:100-1:20). Esto resulta en 6.47 g (17%) de 201.2 como un sólido blanco.

Síntesis del compuesto 201.5. Se prepara el compuesto 201.5 a partir de 201.2 de una manera análoga al compuesto I-34 (Ejemplo 169). Se aíslan 12.6 mg de un sólido blanco con un rendimiento total de 0.03%. EM (ES): *m/z* 331.1 $(M+H)^+$. RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 2.37 (s,3H), 2.96-3.01 (t, 2H), 3.58-3.62 (t, 2H), 3.92-3.96 (t, 2H), 4.04-4.09 (t, 2H), 6.81 (s, 1H), 7.21-7.32 (m, 5H).

Síntesis del compuesto I-65. Se prepara el compuesto I-65 a partir de 201.5 de una manera análoga al compuesto I-84 (Ejemplo 190). Se aíslan 30.8 mg de un sólido blanco con un rendimiento de 29% a partir de 201.5. EM (ES): *m/z* 367.1 $(M+Na)^+$. RMN ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 2.36 (s, 3H), 2.97-3.02 (t, 2H), 4.06-4.11 (t, 2H), 4.55 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.19-7.32 (m, 5H).

Ejemplo 202: Síntesis de 3-[[(2-hidroxietil)carbamoil]metil]-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo (I-48).



136.2 202.1 I-48

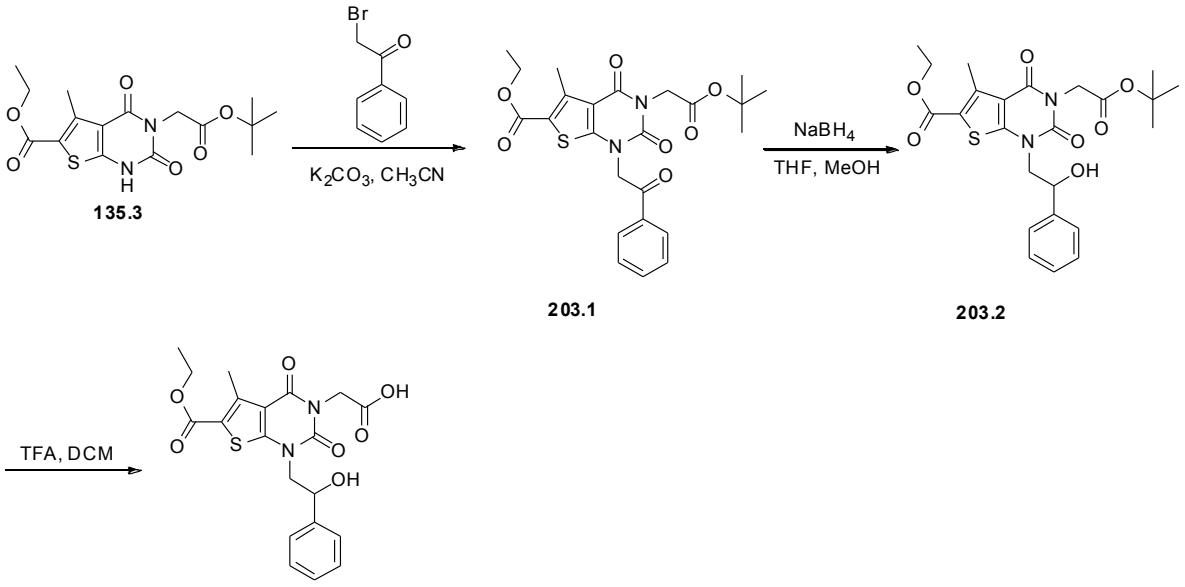
Síntesis del compuesto 202.1. Se prepara el

compuesto 202.1 a partir de 136.2 y (2-aminoetoxi)(terbutil)dimetilsilano de una manera análoga a 136.3. Se aíslan 0.7 g de un sólido blanco con un rendimiento de 98%.

Síntesis del compuesto I-48. Se prepara el compuesto I-48 a partir de 202.1 de una manera análoga al compuesto I-20. (Ejemplo 160). Se aíslan 0.46 g de un sólido blanco con un rendimiento de 80%. EM (ES): *m/z* 460 $(M+H)^+$.

RMN ^1H (CD_3OD, 400 MHz): δ 1.38 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 2.82 (s, 3H), 3.10 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.37 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.64 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 4.18 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.34 (c, 2H), 4.69 (s, 2H), 7.23-7.33 (m, 5H).

Ejemplo 203: Síntesis del ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-1-(2-hidroxi-2-feniletil)-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético (I-60).



135.3 203.1 203.2 I-60

Síntesis de 203.1. Se prepara el compuesto 203.1 a partir de 135.3 y 2-bromo-1-pentiletan-1-ona de una manera análoga a 136.1. Se aíslan 0.34 g de un sólido amarillo claro con un rendimiento de 51%.

Síntesis de 203.2. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocan 203.1 (300 mg, 0.62 mmol, 1.00 equivalentes), 5 ml de metanol, 5 ml de tetrahidrofurano y $NaBH_4$ (25 mg, 0.66 mmol, 1.07 equivalentes). La solución resultante se agita durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción después se suspende por adición de 5 ml de NH_4Cl acuoso. La solución resultante se extrae con 2 x 5 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Esto resulta en 160 mg (53%) de 203.2 como un sólido blanco.

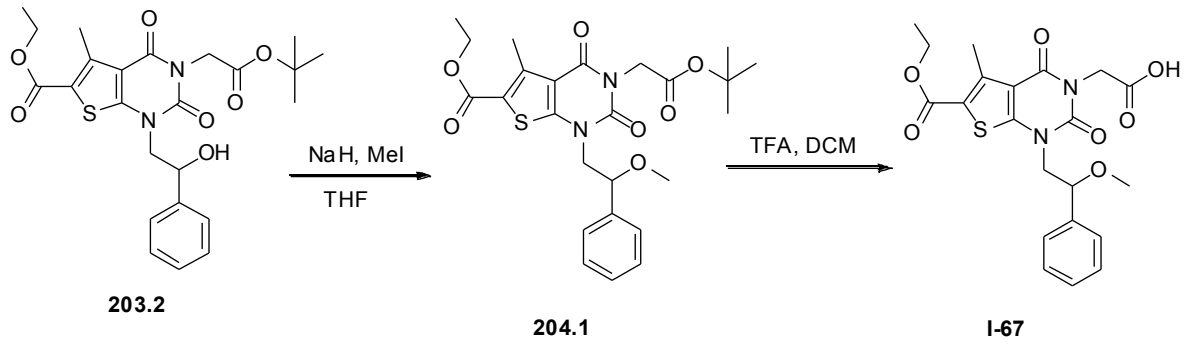
Síntesis del compuesto I-60. El compuesto I-60 se prepara a partir de 203.2 de una manera consistente con la síntesis del compuesto 2.5. Se aíslan 20.4 mg de un sólido blanco con un rendimiento de 38%.

EM (ES): *m/z* 433 $(M+H)^+$, 455 $(M+Na)^+$, 496 $(M+Na+CH_3CN)^+$.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.31 (t, *J*=7.2, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.77-3.85 (m, 1H), 4.12-4.15 (m, 1H), 4.29 (c, *J*=6.9, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.99 (d, *J*=7.2, 1H), 5.89(s, 1H),

7.30-7.43 (m, 5H).

Ejemplo 204: Síntesis del ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-1-(2-metoxi-2-feniletil)-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético (I-67).

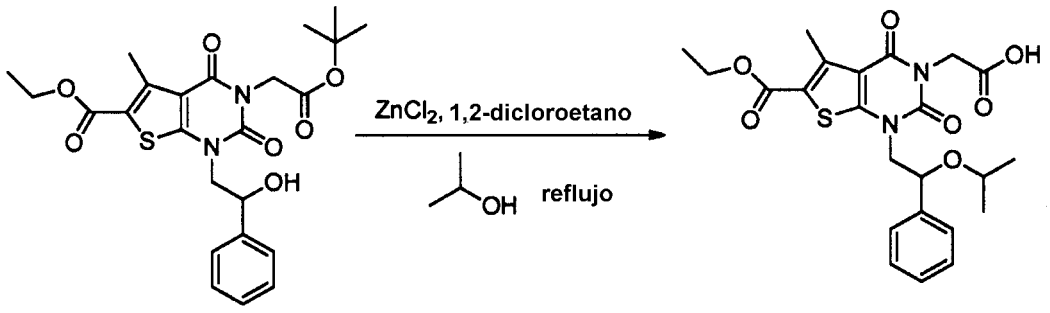


203.2 204.1 I-67

Síntesis del compuesto 204.1. En un matraz de fondo redondo de 50 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se colocan 203.2 (100 mg, 0.20 mmol, 1.00 equivalentes), 10 ml de tetrahidrofurano. Esto es seguido por la adición de hidruro de sodio (8.2 mg, 0.20 mmol, 1.00 equivalentes). La mezcla se agita durante 15 min a 0°C. A esto se agrega CH_3I (43.6 mg, 0.31 mmol, 1.50 equivalentes). La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La reacción después se suspende por la adición de 5 ml de NH_4Cl acuoso. La solución resultante se extrae con 2 x 5 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/PE (1:10). Esto resulta en 70 mg (68%) de 204.1 como un sólido blanco.

Síntesis del compuesto I-67. Se prepara el compuesto I-67 a partir de 204.1 de una manera consistente con la síntesis del compuesto 2.5. Se aíslan 30.5 mg de un sólido blanco con un rendimiento de 49%. EM (ES): *m/z* 447 $(M+H)^+$, 469 $(M+Na)^+$, 469 $(M+Na+CH_3CN)^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.31 (t, *J*=7.2, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.94-4.15 (m, 2H), 4.30 (c, *J*=6.6, 2H), 4.56-4.65 (m, 3H), 7.34-7.46 (m, 5H), 12.98 (s, 1H).

Ejemplo 205: Síntesis del ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-5-metil-2,4-dioxo-1-[2-fenil-2-(propan-2-iloxi)etil]-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirmidin-3-il]acético (I-89).

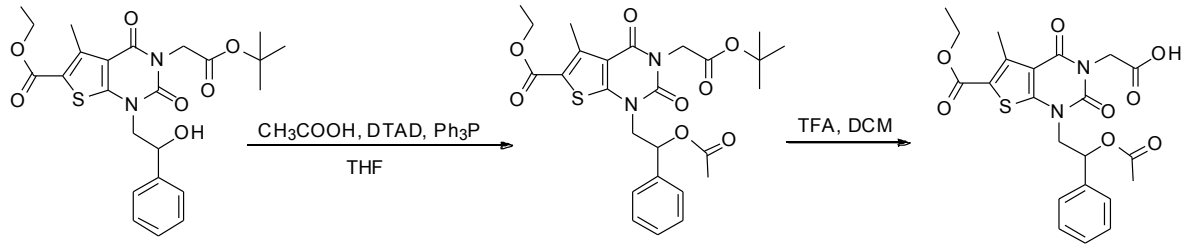


203.2 **I-89**

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se coloca 203.2 (100 mg, 0.20 mmol, 1.00 equivalentes), 20 ml de 1,2-dicloroetano, $ZnCl_2$ (33 mg, 0.24 mmol, 1.18 equivalentes) y propan-2-ol (25 mg, 0.42 mmol, 2.03 equivalentes). La solución resultante se agita durante la noche a 50°C. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de

petróleo (1:10). Se purifican 110 mg del producto crudo por *HPLC* preparativa bajo las siguientes condiciones (SHIMADZU): columna: SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 µm; fase móvil: agua con NH_4HCO_3 0.05% y CH_3CN (CH_3CN 6.0% hasta 49% en 19 min); detector: 254/220 nm. La purificación proporciona 23.8 mg (25%) de I-89 como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 475 $(M+H)^+$, 497 $(M+Na)^+$, 538 $(M+Na+CH_3CN)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.85 (d, 3H), 0.95 (d, 3H), 1.33 (t, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.46 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.34 (m, 2H), 4.61 (m, 2H), 4.81 (m, 1H), 7.34-7.42 (m, 5H).

Ejemplo 206: Síntesis del ácido 2-[1-[2-(acetiloxi)-2-feniletil]-6-(etoxicarbonil)-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético (I-85).



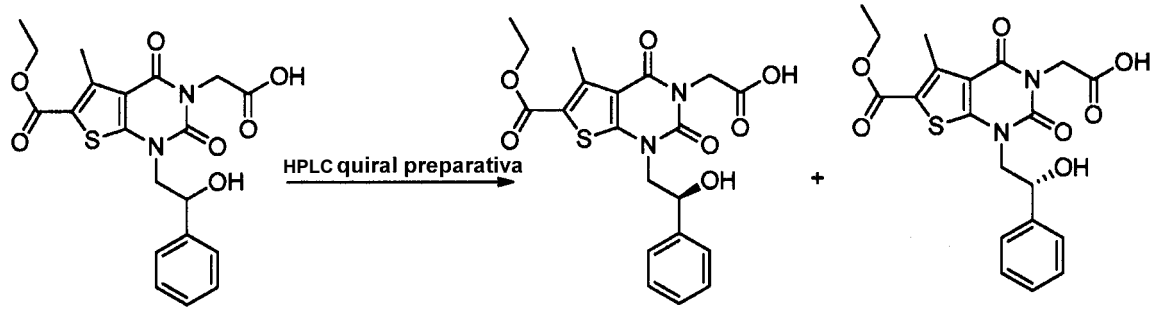
203.2 **206.1** **I-85**

Síntesis del compuesto 206.1. En un tubo de sellado de 10 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se coloca 203.2 (200 mg, 0.41 mmol, 1.00 equivalentes), DTAD (188 mg, 0.82 mmol, 2.00 equivalentes), 5 ml de tetrahidrofurano, PPh_3 (214 mg, 0.82 mmol, 2.00 equivalentes) y ácido acético (49 mg,

0.82 mmol, 2.00 equivalentes). La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente y después se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/PE (1:15). Esto resulta en 76 mg (35%) de 206.1 como un sólido blanco.

Síntesis del compuesto I-85. El compuesto I-85 se prepara a partir de 206.1 de una manera análoga a 2.5. Se aíslan 23.1 mg (34%) de un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 475 $(M+H)^+$, 415 $(M+H-CH_3COOH]^+$. RMN ^1H RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 1.40 (t, *J*=7.2, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 4.33-4.40 (m, 4H), 4.72 (t, *J*=5.1, 2H), 6.25 (t, *J*=7.2, 1H), 7.37-7.50 (m, 5H).

Ejemplo 207: Síntesis del ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-1-[(2S)-2-hidroxi-2-feniletil]-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético (I-77) y Ejemplo 208: ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-1-[(2R)-2-hidroxi-2-feniletil]-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético (I-78).



Se purifica I-60 (120 mg, 0.28 mmol,

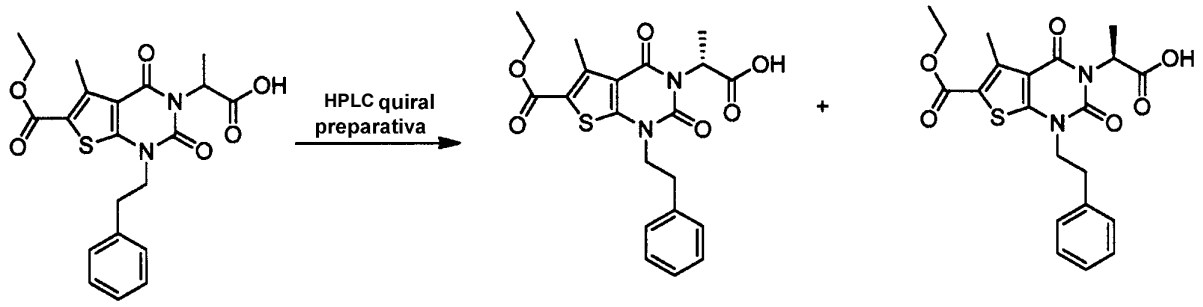
1.00 equivalentes) por *HPLC* preparativa quiral bajo las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): columna: Chiralpak IC(SFC), 2*25 cm, 5 µm; fase móvil; hexanos y etanol (TFA 0.1%) (se mantiene en etanol 20.0% (TFA 0.1%) en 18 min); detector: UV 220/254 nm. Esto resulta en 24.6 mg (tR = 10.1 min, 21%) de I-77 como un sólido blanco y 15.2 mg (12.5 min, 13%) de I-78 como un sólido blanco.

Datos analíticos para I-77: EM (ES): *m/z* 433 $(M+H)^+$, 496 $(M+Na+CH_3CN)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.32(t, *J*=7.2, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.80-3.86 (m, 1H), 4.13-4.18 (m, 1H), 4.29 (c, *J*=6.9, 2H), 4.57 (d, *J*=6.0, 2H), 4.99 (t, *J*=4.8, 1H), 5.90 (d, *J*=4.4, 1H), 7.29-7.44 (m, 5H).

Datos analíticos para I-78: EM (ES): *m/z* 433 $(M+H)^+$, 496 $(M+Na+CH_3CN)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.32 (t, *J*=7.2, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.80-3.86 (m, 1H), 4.13-4.18 (m, 1H), 4.29 (c, *J*=6.9, 2H), 4.57 (d, *J*=6.0, 2H), 4.99 (t, *J*=4.8, 1H), 5.90 (d, *J*=4.4, 1H), 7.29-7.44 (m, 5H).

Ejemplo 209: Síntesis de (2R)-2-[6-(etoxicarbonil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]propanoico (I-76) y Ejemplo 210: Síntesis de (2S)-2-[6-(etoxicarbonil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-

1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]propanoico (I-80).



I-56 I-76 I-80

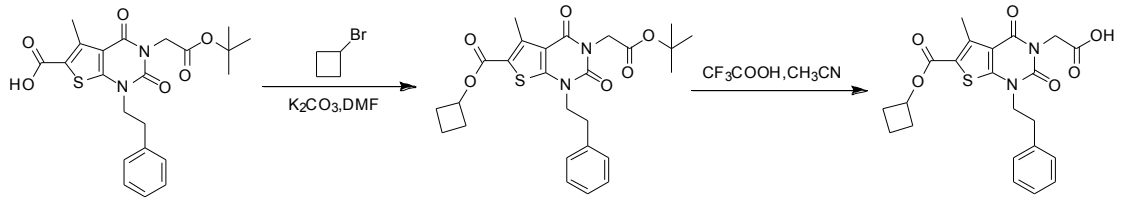
Los enantiómeros I-56 se preparan por *HPLC* quiral bajo las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): columna: Chiralpak IA, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos y etanol (DEA 0.1%) (que se mantiene en etanol 40.0% (DEA 0.1%) en 20 min); detector: UV 220/254 nm. Esto resulta en 20 mg (tR = 5.27 min, 31%) de I-76 como un sólido blanco y 20 mg (tR = 10.4 min, 27%) de I-80 como un sólido blanco.

Datos analíticos para I-76: EM (ES): *m/z* 431 $(M+H)^+$. RMN ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.29 (t, *J*=9.6 Hz, 3H), 1.48 (d, *J*=10.0 Hz, 3H), 2.74 (s, 3H), 3.00 (t, *J*=9.6 Hz, 2H), 4.12 (t, *J*=10.0 Hz, 2H), 4.28 (c, *J*=9.6 Hz, 2H), 5.37(c, 1H), 7.18-7.30 (m, 5H), 12.72 (s, 1H).

Datos analíticos para I-80: EM (ES): *m/z* 431 $(M+H)^+$. RMN ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.29 (t, *J*=9.6 Hz, 3H), 1.42 (d, *J*=9.6 Hz, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.98 (t, *J*=9.6 Hz, 2H), 4.12 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 4.27 (c, 2H), 4.96 (c, 1H), 7.19-7.32 (m, 5H).

Ejemplo 211: Síntesis del ácido 2-[6-

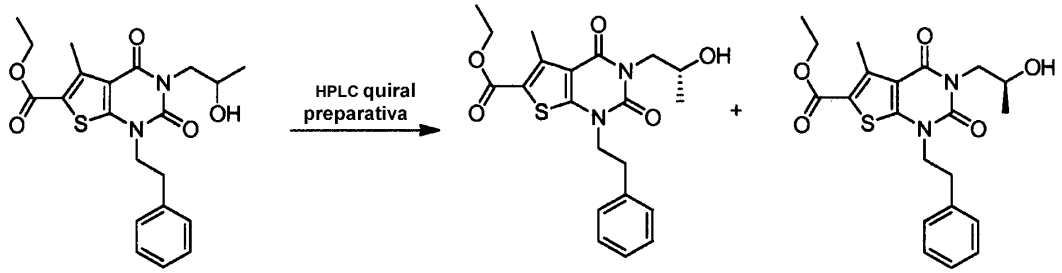
(ciclobutoxicarbonil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético (I-86).



195.1 211.1 I-86

Se prepara el compuesto I-86 a partir de 195.1 y bromociclobutano de una manera análoga a la síntesis del compuesto I-68 (Ejemplo 195). Se aísla 93 mg (55%) de un sólido amarillo oscuro. EM (ES): *m/z* 443 $(M+H)^+$. RMN ^1H (CD_3OD, 300 MHz): δ 1.69-1.95 (m, 2H), 2.14-2.28 (m, 2H), 2.39-2.48 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 3.08-3.13 (t, 2H), 4.17-4.22 (t, 2H), 4.71 (s, 2H), 5.12-5.22 (m, 1H), 7.22-7.32 (m, 5H).

Ejemplo 212: Síntesis de 3-[(2R)-2-hidroxipropil]-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo (I-81) y Ejemplo 213: Síntesis de 3-[(2S)-2-hidroxipropil]-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo (I-82).



I-62 I-81 I-82

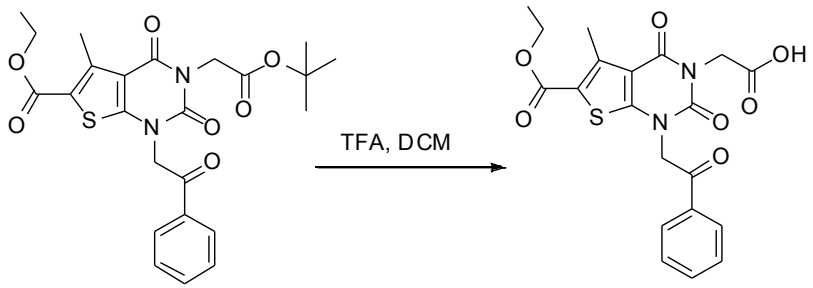
Los enantiómeros de I-62 (250 mg) se separan por

HPLC preparativa quiral bajo las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): columna: Chiralpak IB, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos y etanol (se mantiene el etanol 5.0% en 12 min); detector: UV 220/254 nm. Esto resulta en 100 mg (tR = 15.2 min, 80%) de I-81 como un sólido blanco y 100 mg (tR = 17.6 min, 80%) de I-82 como un sólido blanco.

Datos analíticos para I-81: EM (ES): *m/z* 417 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.03(d, *J*=5.2 Hz, 3H), 1.30 (t, *J*=6.8 Hz, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.00 (m, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.70 (c, 1H), 3.95 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 4.12 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 4.28 (m, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.77 (s, 1H), 7.19-7.32 (m, 5H).

Datos analíticos para I-82: EM (ES): *m/z* 417 $(M+H)^+$. RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 1.03 (d, *J*=5.2 Hz, 3H), 1.30 (t, *J*=6.8 Hz, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.00 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.70 (c, 1H), 3.95 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 4.12 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 4.28 (c, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.77 (s, 1H), 7.19-7.32 (m, 5H).

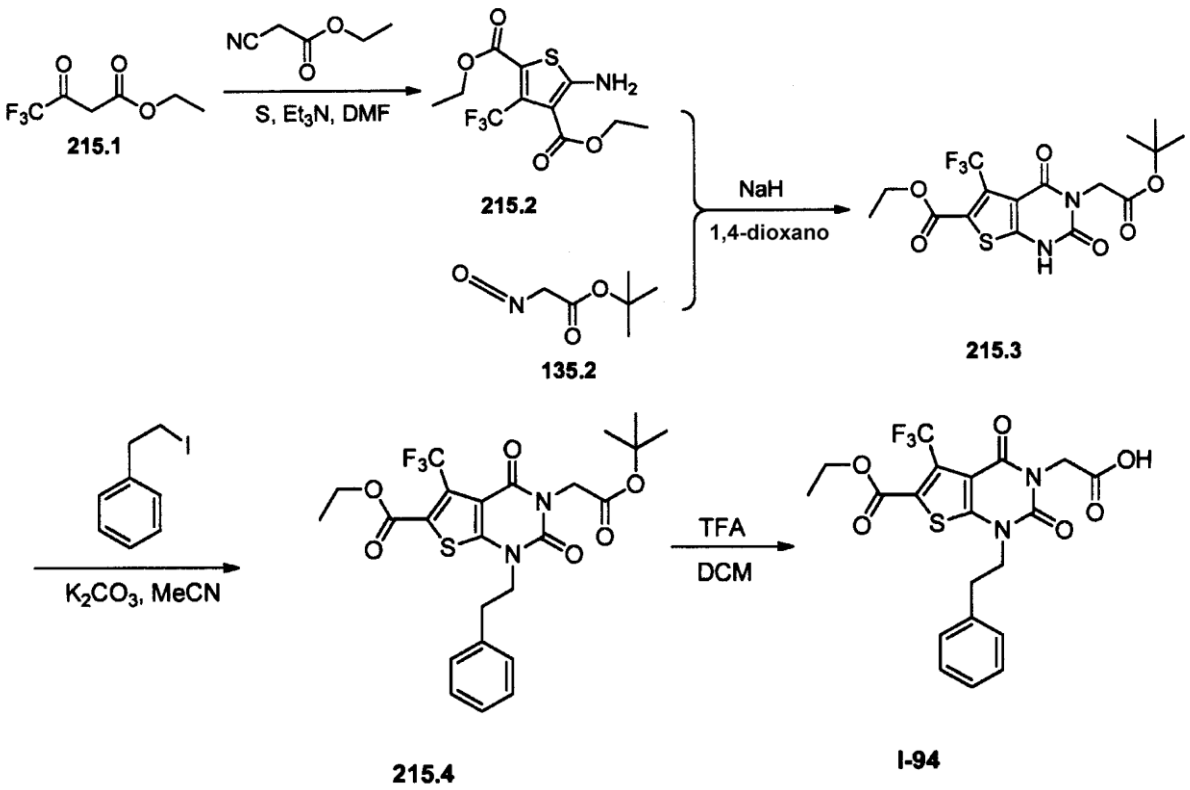
Ejemplo 214: Síntesis del ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-oxo-2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético (I-73).



203.1 **I-73**

El compuesto I-73 se prepara a partir de 203.1 de una manera análoga a la síntesis de 2.5. Se aíslan 69.2 mg (78%) de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.26 (t, J=7.2, 3H), 2.80 (s, 3H), 4.26 (c, J=7.2, 2H), 4.57 (s, 2H), 5.73 (s, 2H), 7.63 (t, J=7.6, 2H), 7.78 (t, J=7.6, 1H), 8.12 (d, J=7.6, 2H).

Ejemplo 215: Síntesis del ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-5-(trifluorometil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético (I-94).



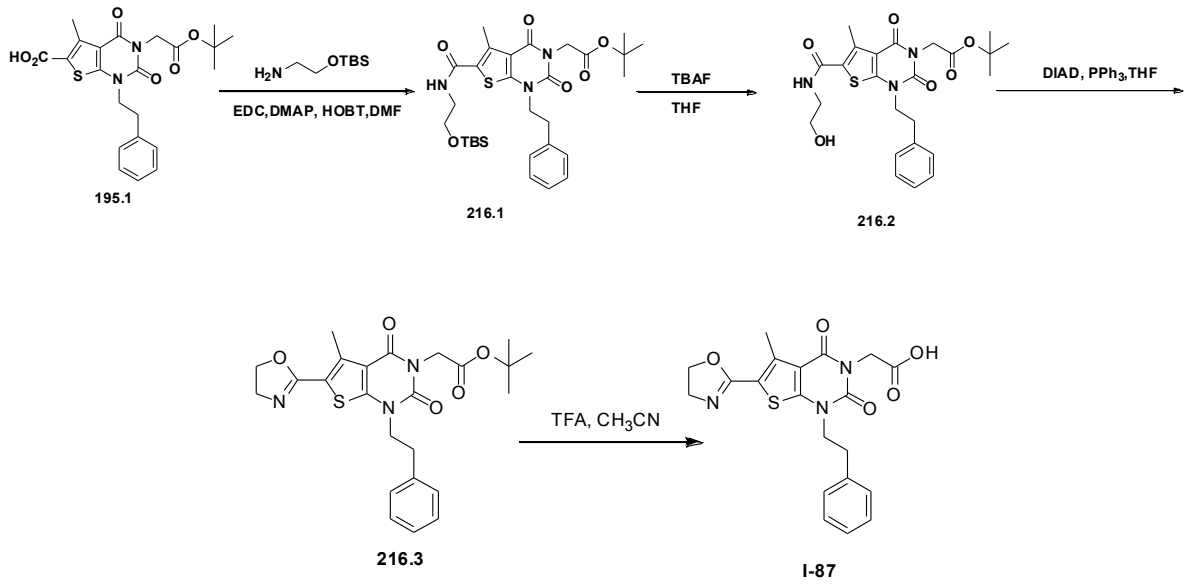
Síntesis del compuesto 215.2. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 1 l se coloca S (8.84 g,

276.25 mmol, 1.00 equivalentes), 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo (50.8 g, 275.92 mmol, 1.00 equivalente), 300 ml de N,N-dimetilformamida y 2-cianoacetato de etilo (31.2 g, 275.83 mmol, 1.00 equivalente). Esto es seguido por la adición de trietilamina (28 g, 276.71 mmol, 1.00 equivalente) a gotas, con agitación, a 0°C. La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se permite que la solución resultante reaccione, con agitación, durante 1 día adicional mientras que la temperatura se mantiene a 40°C en un baño de aceite. La reacción después se suspende por la adición de 500 ml de agua. La solución resultante se extrae con 3 x 500 ml de éter y las capas orgánicas se combinan y se concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:12). Esto resulta en 5.8 g (7%) de 215.2 como un sólido amarillo.

Síntesis del compuesto I-94. El compuesto I-94 se prepara a partir de 215.2 y 135.2 de una manera análoga a la síntesis del compuesto 136.2. Se aíslan 0.4 g de un sólido blanco con 53% de rendimiento. EM (ES): *m/z* 471 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.30 (t, *J*=6.8, 3H), 3.02(t, *J*=7.2, 2H), 4.17 (t, *J*=7.2, 2H), 4.34 (t, *J*=7.2, 2H), 4.58 (s, 2H), 7.21-7.32 (m, 5H), 13.11 (s, 1H).

Ejemplo 216: Síntesis del ácido 2-[6-(4,5-dihidro-

1,3-oxazol-2-il)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético (I-87).



Síntesis del compuesto 216.1. El compuesto 216.1 se prepara a partir de 195.1 de una manera análoga al compuesto 136.3. Se aíslan 600 mg (89%) de un sólido blanco.

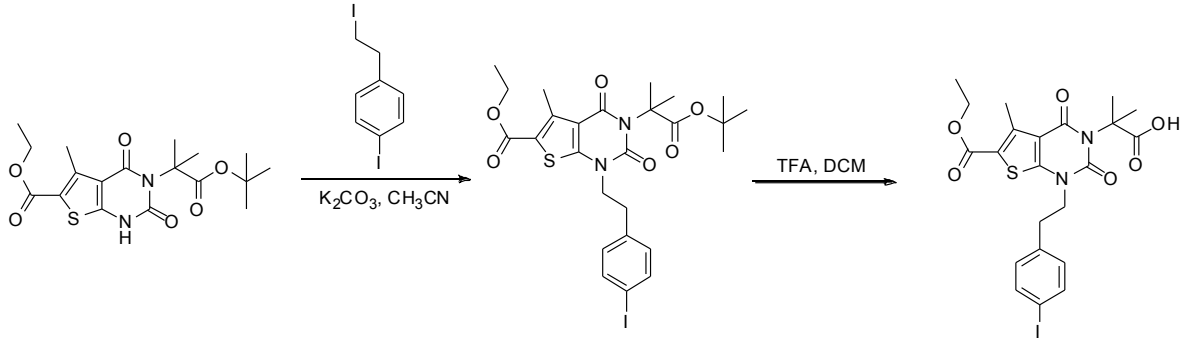
Síntesis del compuesto 216.2. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se coloca 216.1 (600 mg, 1.00 mmol, 1.00 equivalentes), 10 ml de oxolano y TBAF (300 mg, 1.15 mmol, 1.15 equivalentes). La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/PE (1:5). La purificación proporciona 205 mg (42%) de 216.2 como un sólido blanco.

Síntesis del compuesto 216.3. En un matraz de fondo

redondo de 10 ml se coloca 216.2 (100 mg, 0.21 mmol, 1.00 equivalente), DIAD (94 mg, 0.46 mmol, 1.99 equivalentes), PPh_3 (107 mg, 0.41 mmol, 2.00 equivalentes) y 5 ml de tetrahidrofurano. La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20). La purificación proporciona 70 mg (73%) de 216.3 como un sólido blanco.

Síntesis del compuesto I-87. El compuesto I-87 se prepara a partir de 216.3 de una manera análoga a la síntesis de 2.5. Se aíslan 2.8 mg (9%) de I-87 como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 414 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 2.76 (s, 1H), 3.11 (t, *J*=8.0, 2H), 3.99 (t, *J*=9.6, 2H), 4.17 (t, *J*=7.6, 2H), 4.49 (t, *J*=9.6, 2H), 4.62 (s, 2H), 7.22-7.30 (m, 5H).

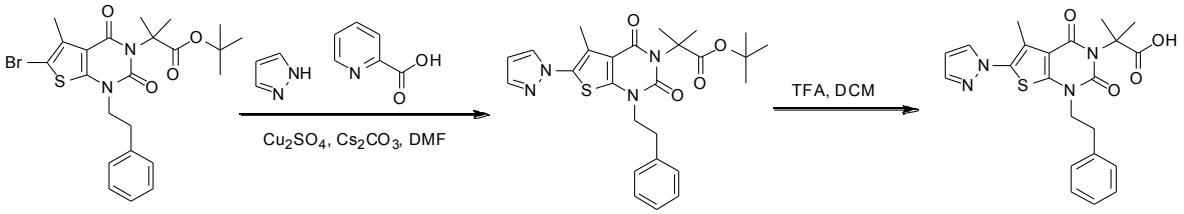
Ejemplo 217: Síntesis del ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-1-[2-(4-yodofenil)etil]-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-95).



1.4 217.1 I-95

Síntesis del compuesto I-95. El compuesto I-95 se prepara a partir de 1.4 y 1-yodo-4-(2-yodoetil)benceno de una manera análoga a la síntesis de 136.2. EM (ES): *m/z* 571 $(M+H)^+$, 612 $(M+H+CH_3CN)^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3CN): δ 1.32 (t, *J*=7.2, 3H), 1.67 (s, 6H), 2.71 (s, 3H), 2.98 (t, *J*=7.2, 2H), 4.05 (t, *J*=7.2, 2H), 4.28 (c, *J*=7.2, 2H), 7.01 (d, *J*=8.4, 2H), 7.62 (d, *J*=8.0, 2H).

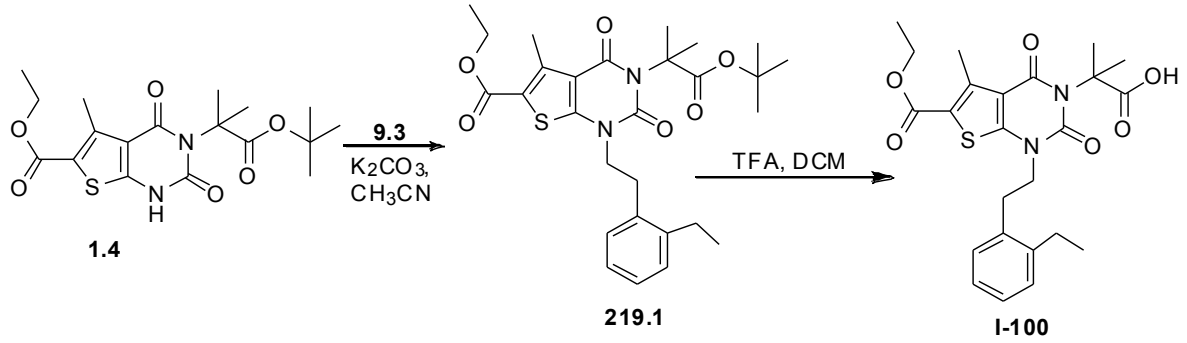
Ejemplo 218: Síntesis del ácido 2-metil-2-[5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-6-(1H-pirazol-1-il)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]propanoico (I-116).



El compuesto I-116 se prepara a partir de 121.3 y pirazol de una manera análoga al compuesto I-157. Se aíslan 150 mg de un sólido blanco con un rendimiento general de 30%. EM (ES): *m/z* 439 $(M+H)^+$, 480 $(M+H+CH_3CN)^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.62 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.95 (t, *J*=7.2, 2H), 4.00 (t, *J*=7.2, 2H), 6.52 (t, *J*=2.1, 1H), 7.15-7.28 (m, 5H), 7.73 (d, *J*=2.1, 1H), 8.10 (d, *J*=2.4, 1H), 12.40 (s, 1H).

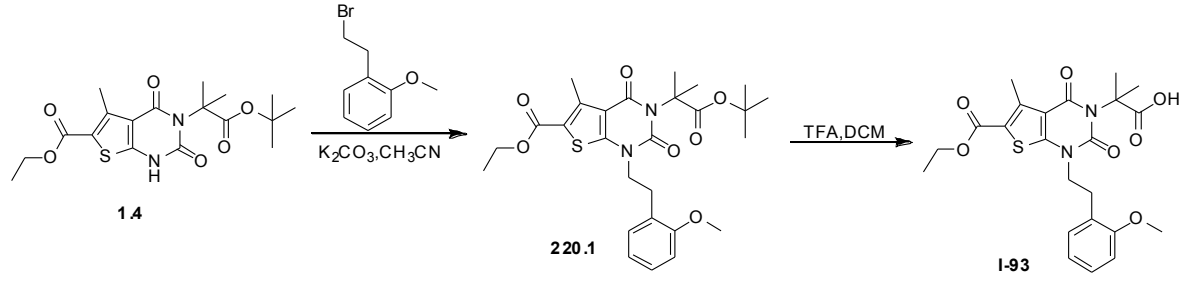
Ejemplo 219: Síntesis del ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-1-[2-(2-etilfenil)etil]-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-

100).



El compuesto I-100 se prepara a partir de 1.4 y 9.3 de una manera análoga a la síntesis de 136.2. Se aíslan 0.041 g de un sólido blanco con un rendimiento general de 59% a partir de 1.4. EM (ES): *m/z* 473 $(M+H)^+$. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 1.25 (t, *J*=7.5, 3H), 1.36 (t, *J*=7.5, 3H), 1.25 (s, 6H), 2.76 (c, *J*=7.5, 5H), 3.12 (t, *J*=7.5, 2H), 4.10 (t, *J*=7.5, 2H), 4.32 (c, *J*=7.2, 3H), 7.08-7.20 (m, 4H).

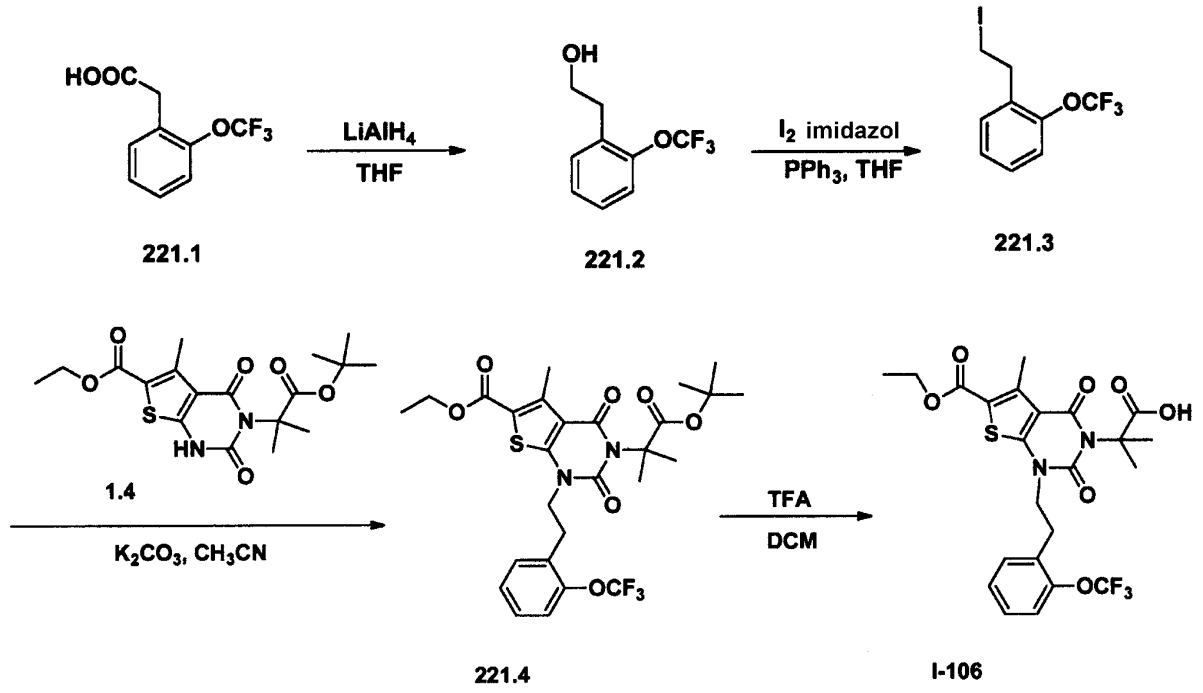
Ejemplo 220: Síntesis del ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-1-[2-(2-metoxifenil)etil]-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-93).



El compuesto I-93 se prepara a partir de 1.4 y 1-(2-bromoetoil)-2-metoxibenceno disponible comercialmente de una manera análoga a la síntesis de 136.2. EM (ES): *m/z* 475 $(M+H)^+$. RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 1.29~1.32 (t, 3H), 1.64 (s, 6H), 2.70 (s, 3H), 2.96~2.95 (t, 2H), 3.76 (s, 3H),

4.03~4.07 (t, 2H), 4.25~4.30 (c, 2H), 6.84~6.87 (t, 1H), 6.91~6.93 (d, 1H), 7.12~7.14 (d, 1H), 7.19~7.23 (t, 1H).

Ejemplo 221: Síntesis del ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-5-metil-2,4-dioxo-1-[2-[2-(trifluorometoxi)fenil]etil]-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-106).



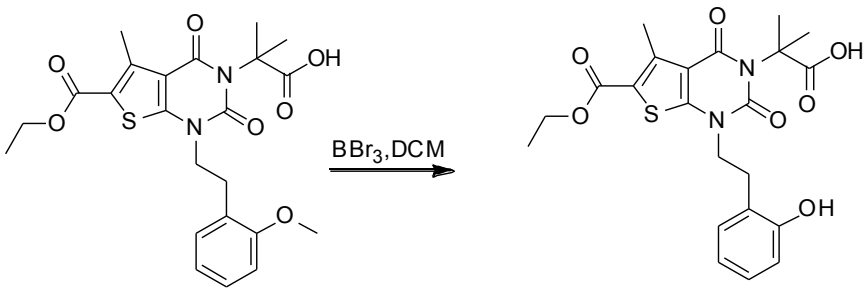
Síntesis del compuesto 221.2. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se coloca ácido 2-[2-(trifluorometoxi)fenil]acético (1 g, 4.54 mmol, 1.00 equivalentes), 30 ml de THF y alumano de litio (173 mg, 4.55 mmol, 1.00 equivalentes). La solución resultante se agita durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción después se suspende por la adición de 40 ml de NH_4Cl acuoso. La solución resultante se extrae con 3 x 50 ml de acetato de etilo y las

capas orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20). Esto resulta en 300 mg (32%) de 221.2 como un aceite incoloro.

Síntesis del compuesto 221.3. Se prepara 221.3 a partir de 221.2 de una manera análoga a la síntesis del compuesto 9.3. Se aíslan 300 mg de un aceite incoloro con un rendimiento de 65%.

Síntesis del compuesto I-106. El compuesto I-106 se prepara a partir de 221.3 y 1.4 de una manera análoga a la síntesis de 136.2. Se aíslan 80 mg (rendimiento total, 60%) como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 528.8 $(M+H)^+$, 591.8 $(M+Na+CH_3CN)^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ1.26 (t, 3H), 1.56 (s, 6H), 2.67 (s, 3H), 3.05 (t, 2H), 4.04 (t, 2H), 4.26 (c, 2H), 7.24-7.40 (m, 4H).

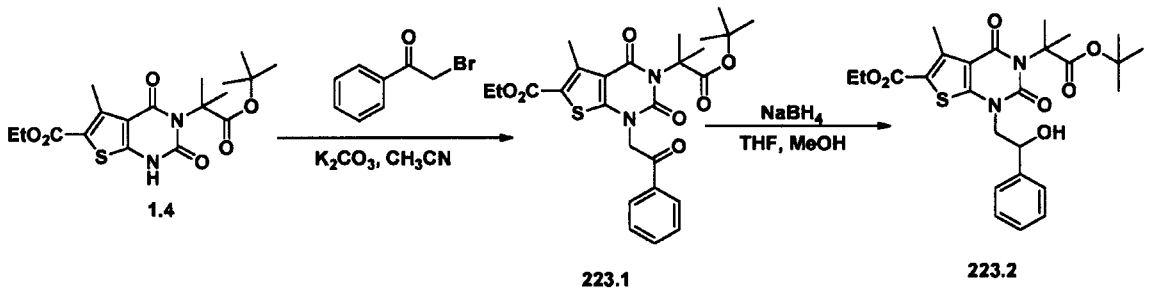
Ejemplo 222: Síntesis del ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-1-[2-(2-hidroxifenil)etil]-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-99).

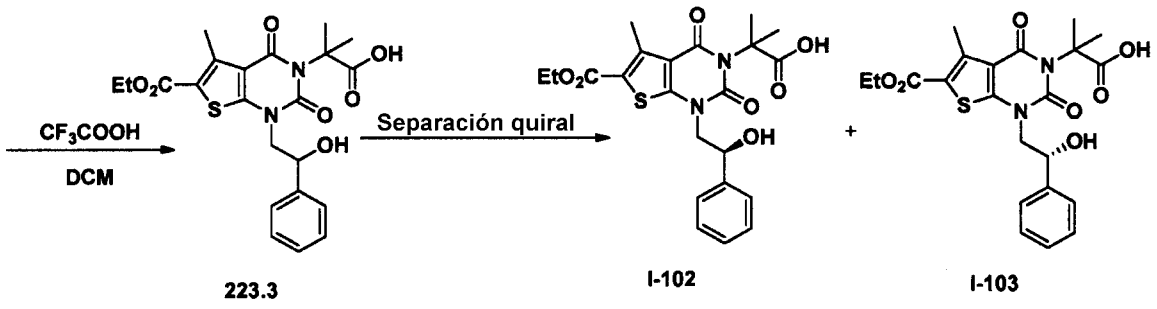


I-93 **I-99**

En un matraz de fondo redondo de 10 ml se coloca I-93 (50 mg, 0.11 mmol, 1.00 equivalentes), 105 mg de BBr_3 y 5 ml de diclorometano. La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La reacción después se suspende por la adición de 2 ml de agua. La solución resultante se extrae con 3 x 5 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan y concentran bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/hexano (1:2). Esto resulta en 4.6 mg (9%) de I-99 como un aceite incoloro. EM (ES): *m/z* 461 $(M+H)^+$. RMN ^1H (CD_3OD, 300Mz): δ 1.29~1.37 (t, 3H), 1.77 (s, 6H), 2.73 (s, 3H), 3.04~3.09 (t, 2H), 4.13~4.17 (t, 2H), 4.26 ~4.33 (c, 2H), 6.68~6.72 (m, 2H), 6.98~7.03 (m, 2H).

Ejemplo 223: Síntesis del ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-1-[(2S)-2-hidroxi-2-feniletil]-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-102) y Ejemplo 224: Síntesis del ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-1-[(2S)-2-hidroxi-2-feniletil]-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico





Síntesis del compuesto 223.3. El compuesto 223.3 se prepara a partir de 1.4 y 2-bromo-1-feniletan-1-ona de una manea análoga a la síntesis de I-60 (Ejemplo 203). Se aíslan 140 mg de un sólido blanco con un rendimiento total de 60% a partir de 1.4.

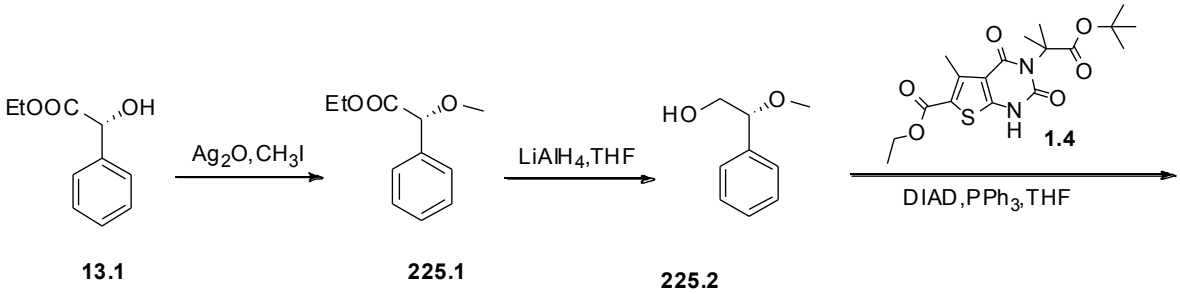
Síntesis de los compuestos I-102 y I-103. Los enantiómeros de 223.3 (140 mg) se aíslan por *HPLC* preparativa quiral bajo las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): columna: Chiralpak IC(SFC), 2*25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos (TFA 0.1%) y etanol (que se mantiene en etanol 10.0% en 16 min); detector: UV 220/254 nm. Esto resulta en 15.9 mg (11%) de I-102 como un sólido blanco y 15.2 mg (11%) de I-103 como un sólido blanco.

Datos analíticos para I-102: EM (ES): *m/z* 461 $(M+H)^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ1.30 (t, 3H), 1.66 (s, 6H), 2.71 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.27 (m, 2H), 4.98 (c, 1H), 5.88 (d, 1H), 7.28-7.41 (m, 5H), 12.3 (s,1H).

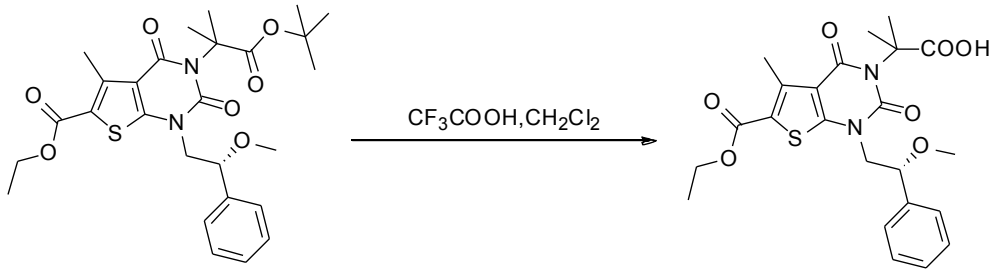
Datos analíticos para I-103: EM (ES): *m/z* 461 $(M+H)^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.30 (t, 3H), 1.66 (s, 6H), 2.71 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.27 (c, 2H),

4.98 (d, 1H), 5.88 (m,1H), 7.28-7.41 (m, 5H), 12.3 (s amplio, 1H).

Ejemplo 225: Síntesis del ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-1-[(2R)-2-metoxi-2-feniletil]-5-metil-2,4-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-110).



13.1 225.1 225.2



225.3 I-110

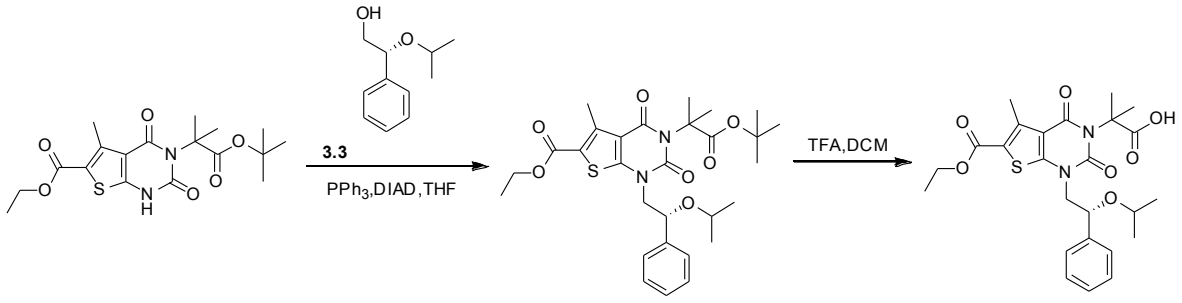
Síntesis del compuesto 225.1. Se prepara 225.1 a partir de 13.1 de una manera análoga a la síntesis de 13.2. Se aíslan 1.26 g (22%) como un aceite incoloro.

Síntesis del compuesto 225.2. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml se colocan 50 ml de tetrahidrofurano y 225.1 (1.26 g, 6.49 mmol, 1.00 equivalentes). Esto es seguido por la adición de $LiAlH_4$ (247 mg, 6.51 mmol, 1.00 equivalentes) en porciones a 0°C. La

solución resultante se agita durante 2 h a 0°C. La reacción después se suspende por la adición de 20 ml de NH_4Cl acuoso. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/hexano (1:5). Esto resulta en 610 mg (62%) de 225.2 como un aceite incoloro.

Síntesis del compuesto I-110. El compuesto I-110 se prepara a partir de 225.2 de una manera análoga a la síntesis de 2.5. Se aíslan 70 mg (78%) de un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 475 $(M+H)^+$. RMN ^1H (CD_3OD, 300 MHz): δ 1.34 (m, 3H), 1.75 (s, 6H), 2.74 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.92 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.28 (m, 2H), 4.66 (m, 1H), 7.37 (m, 5H).

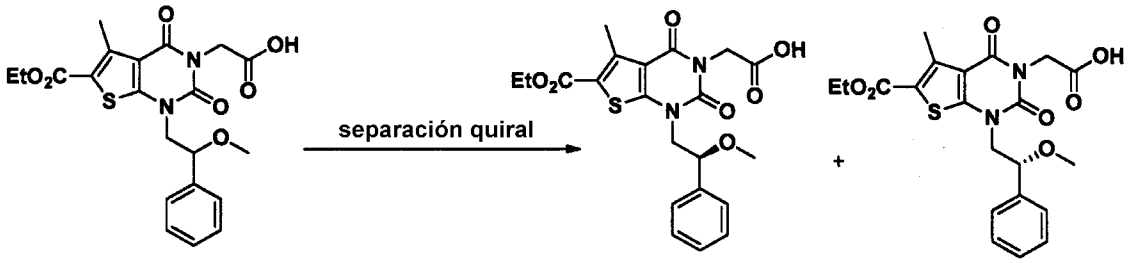
Ejemplo 226: Síntesis del ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-5-metil-2,4-dioxo-1-[(2R)-2-fenil-2-(propan-2-iloxi)etil]-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-108).



El compuesto I-108 se prepara a partir de 1.4 y 3.3 de una manera análoga a la síntesis de 2.5. Se aíslan 51.6 mg

(22% general) de un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 503 $(M+H)^+$. RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.85 (d, 3H), 0.89 (d, 3H), 1.25~1.33 (t, 3H), 1.67~1.71 (d, 6H), 2.73 (s, 3H), 3.41~3.47 (m, 1H), 3.81~3.85 (m, 1H), 4.02~4.11 (m, 1H), 4.27~4.34 (m, 2H), 4.80~4.82 (m, 1H), 7.32~7.37 (m, 1H), 7.41~7.42 (d, 4H), 12.45 (s, 1H).

Ejemplo 227: Síntesis del ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-1-[(2S)-2-metoxi-2-feniletil]-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético (I-104) y Ejemplo 228: Síntesis de 2-[6-(etoxicarbonil)-1-[(2S)-2-metoxi-2-feniletil]-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético (I-105).



I-67 I-104 I-105

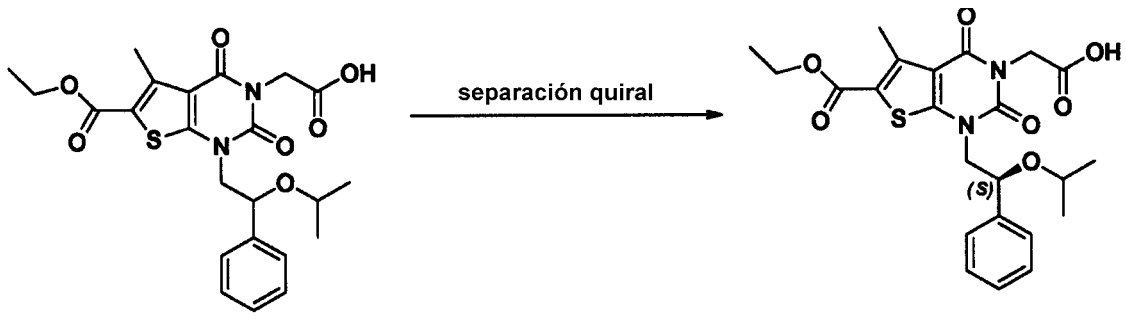
Síntesis de los compuestos I-104 y I-105. Los enantiómeros de I-67 se aíslan por *HPLC* preparativa quiral bajo las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): columna Chiralpak IC(SFC), 2*25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos (TFA 0.1%) y etanol (que se mantiene en etanol 30% durante 15 min); detector; UV 220/254 nm. Esto resulta en 4.4 mg de I-104 como

un sólido blanco (tR = 11.52 min) y 3.7 mg de I-105 como un sólido blanco (tR = 14.07 min).

Datos analíticos para I-104: EM (ES): *m/z* 446.9 $(M+H)^+$, 509.8 $(M+Na+CH_3CN)^+$. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 1.39 (t, 3H), 2.83 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 4.02 (m, 2H), 4.16 (c, 2H), 4.70 (m, 3H), 7.33-7.46 (m, 5H).

Datos analíticos para I-105: EM (ES): *m/z* 446.9 $(M+H)^+$, 509.8 $(M+Na+CH_3CN)^+$. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 1.39 (t, 3H), 2.83 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 4.02 (m, 2H), 4.16 (c, 2H), 4.70 (m, 3H), 7.33-7.46 (m, 5H).

Ejemplo 229: Síntesis del ácido (S)-2-(6-(etoxicarbonil)-1-(2-isopropoxi-2-feniletil)-5-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)acético (I-96).

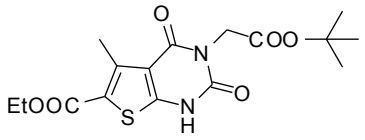


I-89 I-96

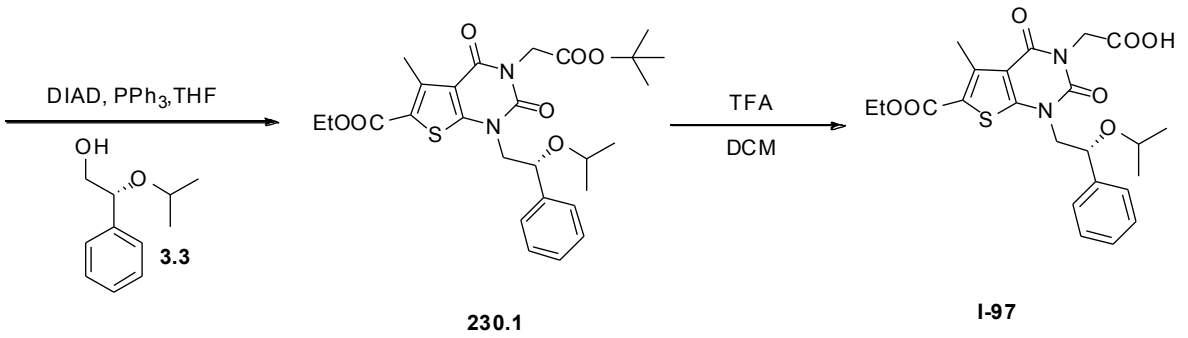
El enantiómero (S) de I-89 se aísla por *HPLC* preparativa quiral bajo las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): columna: Chiralpak IC(SFC), 2*25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos y etanol (0.1% DEA) (que se mantiene en etanol 10.0%

(DEA 0.1%) en 25 min); detector: UV 220/254 nm. Se obtienen 1.7 mg (tR = 14.9 min, 9%) de producto como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 475 $(M+H)^+$, 497 $(M+Na)^+$, 538 $(M+Na+CH_3CN)^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.98 (d, 3H), 1.03 (d, 3H), 1.42 (t, 3H), 2.84 (s, 3H), 3.51 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.75 (m, 2H), 4.92 (m, 1H), 7.33-7.49 (m, 5H).

Ejemplo 230: Síntesis del ácido (R)-2-(6-(etoxicarbonil)-1-(2-isopropoxi-2-feniletil)-5-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(4H-il)acético (I-97).



135.3

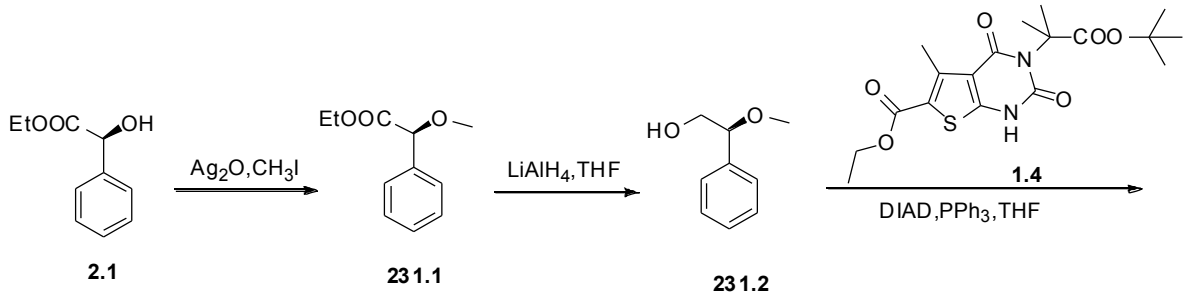


230.1 I-97

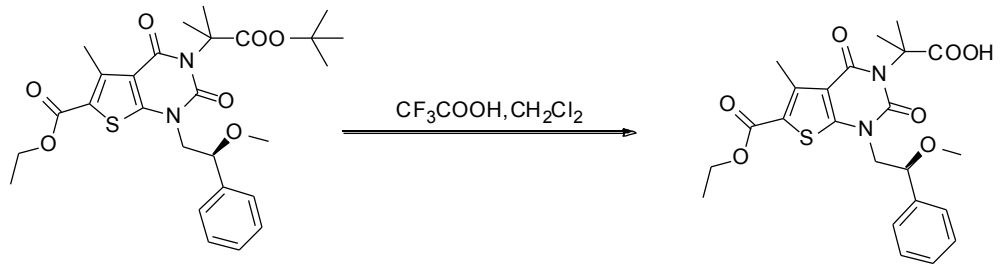
El compuesto I-97 se prepara a partir de 135.3 y 3.3 de una manera análoga a la síntesis del compuesto 2.5. Se aíslan 180 mg de un sólido blanco (tR = 17.8 min) con un rendimiento general de 21%. EM (ES): *m/z* $(M+H)^+$ 475. RMN ^1H (CD_3OD, 300 MHz): δ 0.90(d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.97(d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.35 (t, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 4.16 (m,1H), 4.32 (m, 2H), 4.68 (m, 2H), 4.89 (m, 1H),

7.25-7.44 (m, 5H).

Ejemplo 231: Ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-1-[(2S)-2-metoxi-2-feniletil]-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-111).



2.1 231.1 231.2

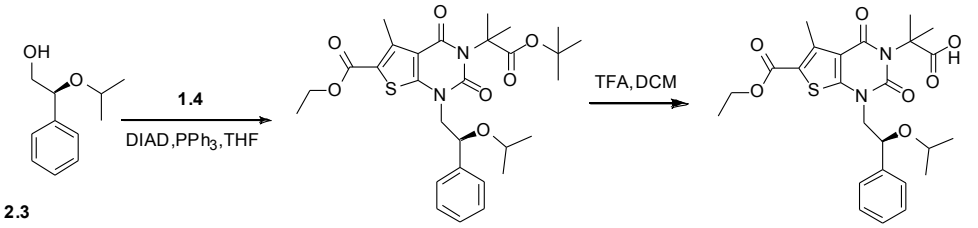


231.3 I-111

El compuesto I-111 se prepara a partir de 2.1 y 1.4 de una manera análoga a la síntesis del compuesto I-110 (Ejemplo 225). Se aíslan 65 mg de un sólido blanco con un rendimiento de 11% a partir de 2.1. EM (ES): *m/z* 475 $(M+H)^+$. RMN ^1H (CD_3OD, 300 MHz): δ 1.34 (t, 3H), 2.00 (s, 6H), 2.74 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.93 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.28 (c, 2H), 4.65 (m, 1H), 7.34 (m, 5H).

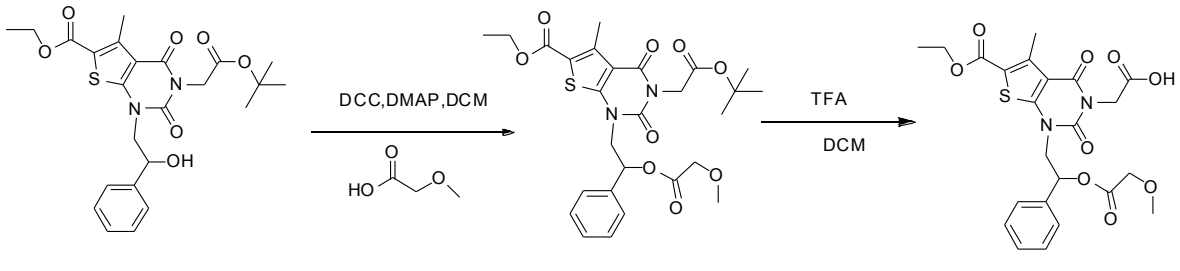
Ejemplo 232: Síntesis del ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-5-metil-2,4-dioxo-1-[(2S)-2-fenil-2-(propan-2-iloxi)etil]-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-

metilpropanoico (I-109).



El compuesto I-109 se prepara a partir de 2.3 y 1.4 de una manera análoga a la síntesis de 2.5. Se aíslan 11.3 mg de un sólido blanco con un rendimiento general de 10% a partir de 1.4. EM (ES): *m/z* 503 $(M+H)^+$. RMN ^1H (CD_3OD, 400 MHz): δ 0.97~1.04 (m, 6H), 1.37~1.41 (t, 3H), 1.79~1.81 (d, 6H), 2.79 (s, 3H), 3.48~3.51 (m, 1H), 3.82~3.87 (m, 1H), 4.14~4.17 (m, 1H), 4.32~4.38 (m, 2H), 4.87~4.92 (m, 1H), 7.31~7.34 (m, 1H), 7.38~7.42 (t, 2H), 7.45~7.47 (d, 2H).

Ejemplo 233: Síntesis del ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-1-[2-[(2-metoxiacetil)oxi]-2-feniletil]-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético (I-101).

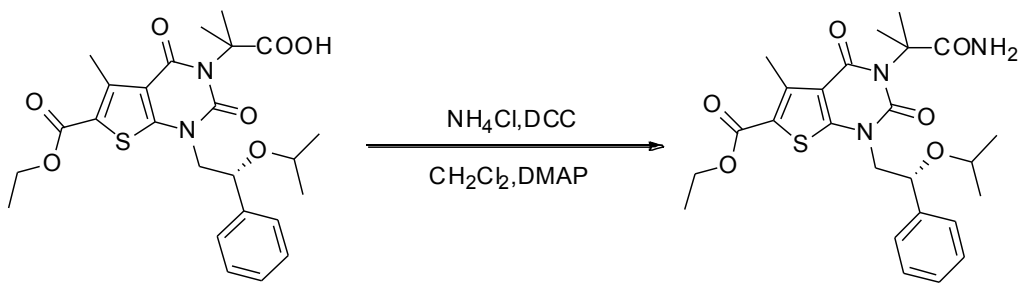


Síntesis del compuesto 233.1. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se coloca 203.2 (200 mg, 0.41 mmol, 1.00 equivalentes), DCC (101 mg, 0.49 mmol,

1.20 equivalentes), 4-dimetilaminopiridina (90 mg, 0.74 mmol, 1.80 equivalentes), 10 ml de diclorometano y ácido 2-metoxiacético (73 mg, 0.81 mmol, 1.98 equivalentes). La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto resulta en 190 mg (85%) de 233.1.

Síntesis del compuesto I-101. El compuesto I-101 se prepara a partir de 233.1 de una manera análoga a la síntesis del compuesto 2.5. Se aíslan 60.4 mg (67%) de un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 527 $(M+H)^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.33 (t, 3H), 2.74 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.91 (d, 1H), 4.09 (d, 1H), 4.34 (m, 4H), 4.53 (s, 2H), 6.18 (m, 1H), 7.35-7.44 (m, 5H) 13.05 (s amplio, 1H).

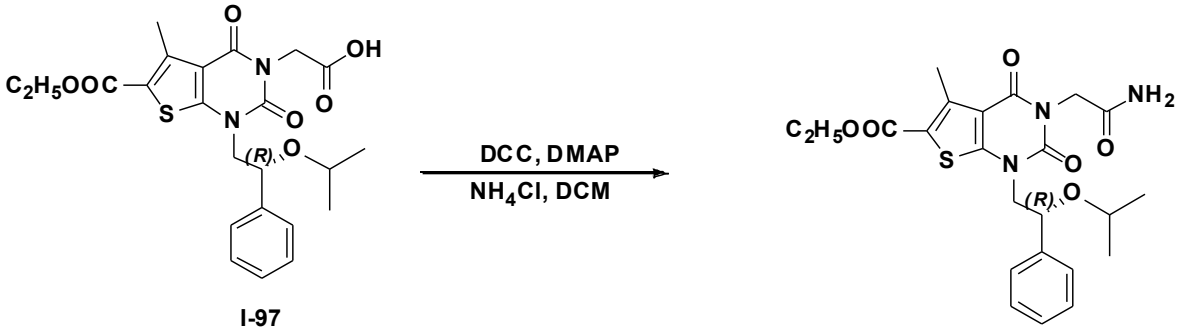
Ejemplo 234: Síntesis de 3-(1-carbamoil-1-metiletil)-5-metil-2,4-dioxo-1-[(2R)-2-fenil-2-(propan-2-iloxi)etil]-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo (I-115).



I-108 **I-115**

El compuesto I-115 se prepara a partir de I-108 (Ejemplo 226) y cloruro de amonio de una manera análoga a la síntesis de I-121 (Ejemplo 4). Se aíslan 0.059 g (42%) de un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 524 $(M+Na)^+$. RMN ^1H (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 0.90 (m, 6H), 1.26 (t, 3H), 1.63 (d, *J* = 8.1 Hz, 6H), 3.29 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 4.26 (m, 2H), 4.74 (m, 1H), 7.23 (m, 5H).

Ejemplo 235: Síntesis de 3-(carbamoilmetil)-5-metil-2,4-dioxo-1-[(2R)-2-fenil-2-(propan-2-iloxi)etil]-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo (I-112).

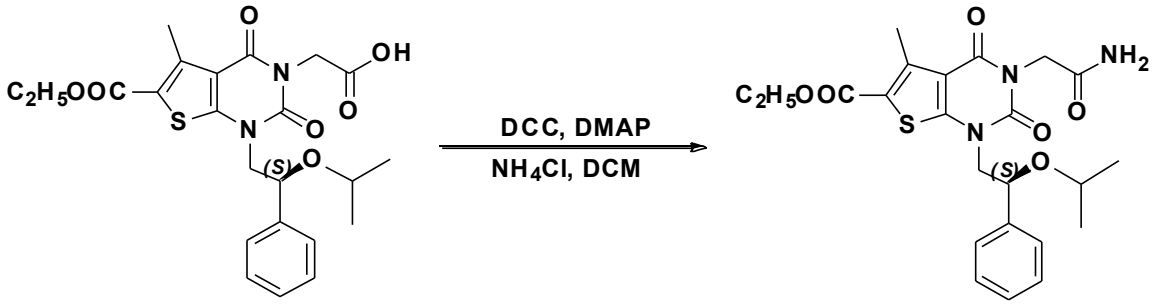


I-97 I-112

El compuesto I-112 se prepara a partir de I-97 (Ejemplo 230) y cloruro de amonio de una manera análoga a la síntesis de I-121 (Ejemplo 4). Se aíslan 53.7 mg (41%) de un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 474 $(M+H)^+$. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 0.97(d, 3H), 0.99 (d, 3H), 1.37 (t, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.49 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 4.15 (dd, 1H), 4.32 (c, 2H), 4.65 (s, 2H) , 4.87 (m, 1H), 7.25-7.44 (m, 5H).

Ejemplo 236: Síntesis de 3-(carbamoilmetil)-5-metil-2,4-dioxo-1-[(2S)-2-fenil-2-(propan-2-iloxi)etil]-1H,2H,3H,4H-

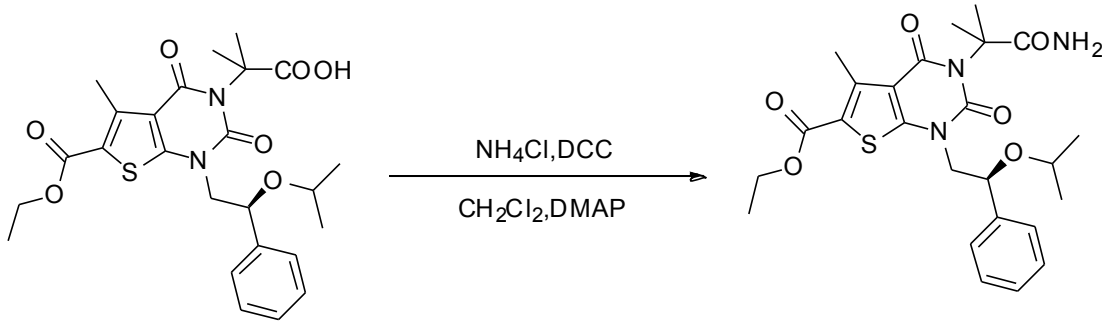
tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo (I-113).



I-96 I-113

El compuesto I-113 se prepara a partir de I-96 (Ejemplo 229) y cloruro de amonio de una manera análoga a la síntesis de I-121 (Ejemplo 4). EM (ES): *m/z* 474 $(M+H)^+$. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 0.97 (d, 3H), 0.99 (d, 3H), 1.37 (t, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.49 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 4.15 (dd, 1H), 4.32 (c, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.87 (m,1H), 7.25-7.44 (m, 5H).

Ejemplo 237: Síntesis de 3-(1-carbamoil-1-metiletil)-5-metil-2,4-dioxo-1-[(2S)-2-fenil-2-(propan-2-iloxi)etil]-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo (I-114).

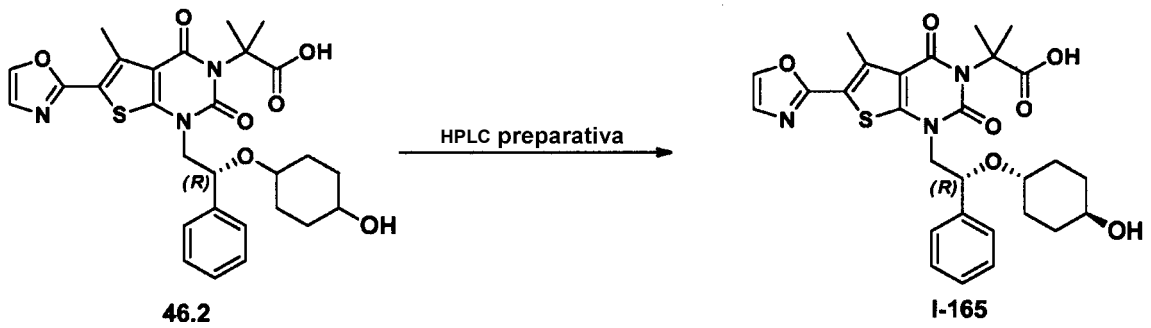


I-109 I-114

El compuesto I-114 se prepara a partir de I-109 (Ejemplo 232) y cloruro de amonio de una manera análoga a la

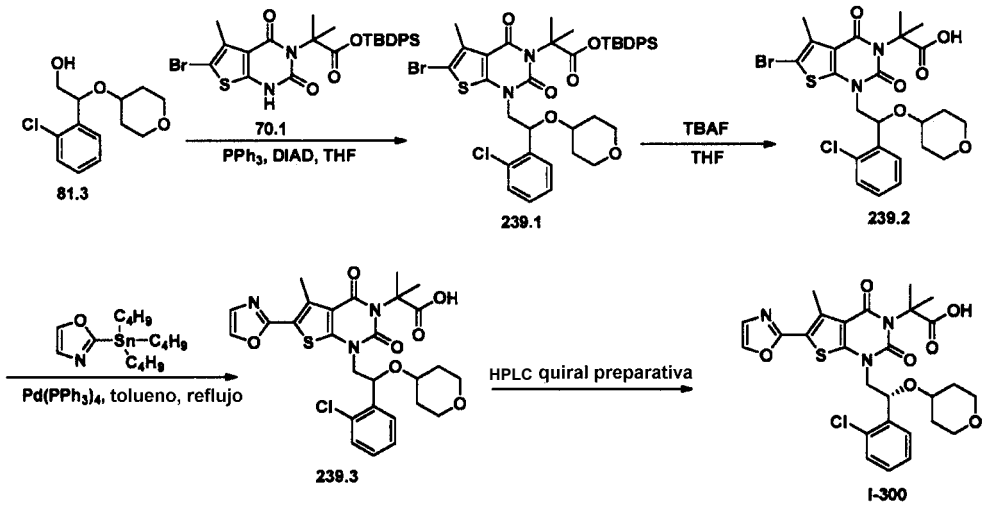
síntesis de I-121 (Ejemplo 4). Se aíslan 0.064 g (64%) de un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 524 $(M+H)^+$. RMN ^1H (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 0.89 (m, 6H), 1.26 (c, 3H), 1.62 (d, J = 8.7 Hz, 6H), 2.67 (s, 3H), 3.38 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 4.26 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 7.35 (m, 5H).

Ejemplo 238: Síntesis del ácido 2-[1-[(2R)-2-[(4-hidroxiciclohexil)oxi]-2-feniletil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-165).



El enantiómero (R) del compuesto 46.2 (30 mg) se aísla por *HPLC* preparativa bajo las siguientes condiciones (Waters): Columna: Xbridge Shield RP18 OBD 5 µm, 19*150 mm; fase móvil: agua (NH_4HCO_3 50 mM) y CH_3CN (CH_3CN 6.0% hasta 50.0% en 14 min); detector: UV 254/220 nm. Se obtienen 11.1 mg de I-165 (tR = 8.82) como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 554 $(M+H)^+$, 576 $(M+Na)^+$, 617 $(M+Na+CH_3CN)^+$. RMN ^1H (300MHz, CD_3OD): δ 1.29-1.38 (m, 6H), 1.44-1.64 (m, 2H), 1.75 (s, 6H), 2.77 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 7.24-7.45 (m, 6H), 7.94 (s, 1H).

Ejemplo 239: Síntesis del ácido 2-[1-[(2R)-2-(2-clorofenil)-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-300).



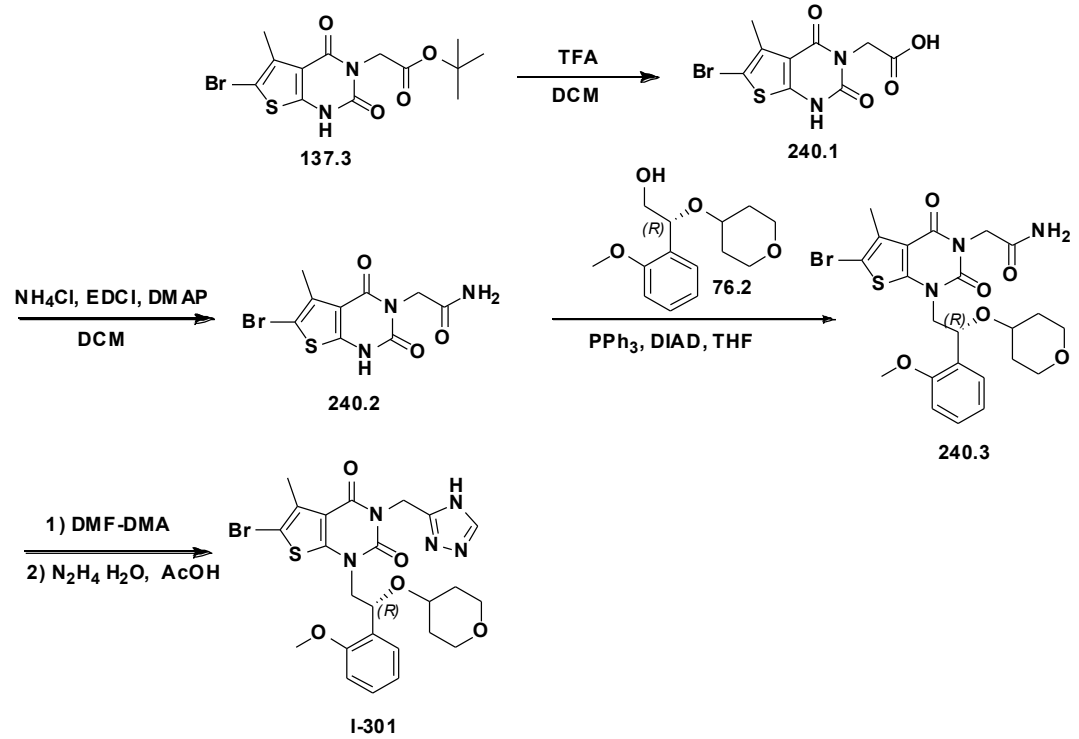
Síntesis del compuesto 239.2. El compuesto 239.2 se prepara a partir de 70.1 y 81.3 de una manera análoga a I-264 (Ejemplo 96). Se aíslan 180 mg de un aceite incoloro con un rendimiento de 36% a partir de 70.1.

Síntesis del compuesto 239.3. El compuesto 239.3 se prepara a partir de 239.2 de una manera análoga a la síntesis de I-120 (Ejemplo 2). Se aíslan 40 mg (23%) de un aceite incoloro.

Síntesis del compuesto I-300. Se purifican 41 mg del producto crudo por *HPLC* preparativa quiral bajo las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): Columna: Chiralpak IA, 2*25 cm 5 µm; fase móvil: hexanos e IPA (que se mantiene en IPA 20% durante 22 min); detector: UV 220/254 nm. La purificación

proporciona 2.8 mg (7%) del Compuesto I-300 como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 574 $(M+H)^+$. RMN ^1H (300MHz, CD_3OD): δ 8.00 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz), 7.45 (m, 2H), 7.35 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz), 7.29 (s, 1H), 5.49 (c, 1H, *J* = 5.1Hz), 4.32 (m, 1 H), 3.99 (m, 1H), 3.70 (m, 2 H), 3.50 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.52 (m, 2H).

Ejemplo 240: Síntesis de 6-bromo-1-[(2R)-2-(2-metoxifenil)-2-oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-3-(4H-1,2,4-triazol-3-ilmetil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (I-301).



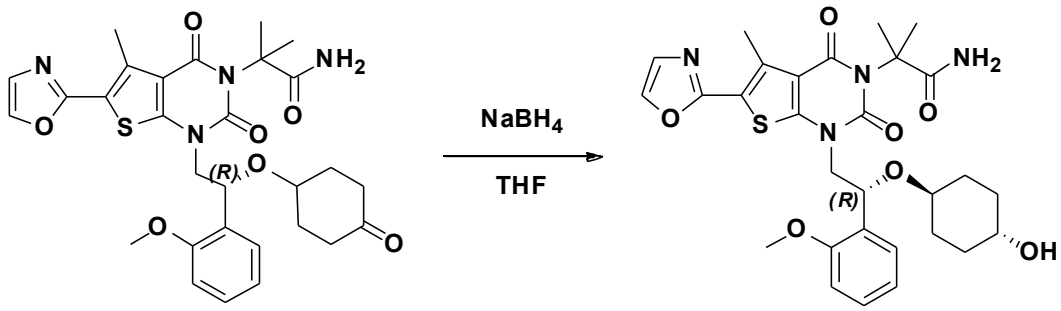
Síntesis del compuesto 240.1. El compuesto 240.1 se prepara a partir de 137.3 de una manera análoga a la síntesis de 136.2 a partir de 136.1. Se aíslan 1.9 g de un sólido

blanco con un rendimiento de 97%.

Síntesis del compuesto 240.3. El compuesto 240.3 se prepara a partir de 240.1 y 76.2 de una manera análoga a la síntesis de I-285 a partir de 141.1 (Ejemplo 141). Se aíslan 106 mg de un sólido blanco con un rendimiento total de 6%.

Síntesis del compuesto I-301. El compuesto I-301 se prepara a partir de 240.3 de una manera análoga a la síntesis de I-289 a partir de I-285 (Ejemplo 145). Se aíslan 40 mg de un sólido blanco con un rendimiento de 43%. EM (ES): *m/z* 576 $(M+H)^+$. RMN ^1H (300MHz, d_6-DMSO): δ 13.81 (1H, s amplio), 8.42 (1H, s), 7.49-7.46 (1H, dd, J_1 = 7.2 Hz, J_2 = 1.5 Hz), 7.31 (1H, m), 7.05-6.98 (2H, m), 5.23-5.16 (3H, m), 4.15-4.09 (1H, m), 3.77-3.75 (4H, m), 3.53-3.48 (2H, m), 3.29-3.24 (2H, m), 2.36 (3H, s), 1.59 (2H, m), 1.28-1.15 (2H, m).

Ejemplo 241: Síntesis de 2-[1-[(2R)-2-[(4-hidroxiciclohexil)oxi]-2-(2-metoxifenil)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanamida (I-302).



129.1 I-302

El compuesto I-302 se prepara a partir de 129.1 de una manera análoga a la síntesis de I-279 a partir de 129.1. El enantiómero deseado se aísla por *HPLC* preparativa bajo las siguientes condiciones (Waters): Columna: HPrepC-012(T) Xbridge Prep Phenyl 5 µm, 19*150 mm; fase móvil: agua (50 mM NH_4HCO_3) y CH_3CN (30.0% CH_3CN hasta 70.0% en 15 min); detector: UV 254/220 nm. Esto resulta en 17.4 mg (3%) de I-302 (9.34 min) como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 605 $(M+Na)^+$. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.02-1.08 (m, 4H), 1.21 (m, 1H), 1.59 (m, 4H), 1.66 (d, 6H), 2.74 (s, 3H), 3.17 (m,1H), 3.78 (s, 3H), 3.99 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 5.28 (t, 1H), 6.79-7.28 (m, 4H), 7.30 (m,1H), 7.37 (s,1H), 7.47 (m, 1H), 8.21 (s, 1H).

Ejemplo 242: Síntesis del ácido (S)-2-(1-(2-(2-cianometil)fenil)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)etil)-5-metil-6-(oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metilpropanoico (I-303).

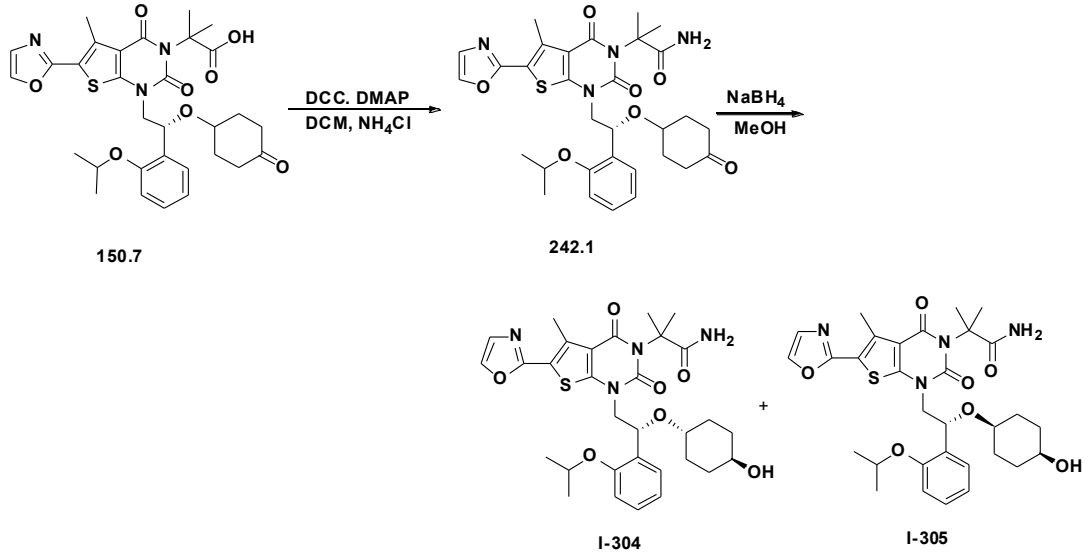


154.7 I-303

El enantiómero S de 154.7 se aísla por *HPLC* preparativa quiral bajo las siguientes condiciones: columna: CHIRALPK IC-3; fase móvil; hexanos (AcOH 0.1%):IPA = 70:30;

detector: UV 254 nm; tiempo de retención: 23.375 min. Se obtienen 11.4 mg (sólido blanco) del producto deseado. EM (ES): *m/z* 579 $(M+H)^+$, 601 $(M+Na)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.41 (s amplio, 1 H) , 8.26 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.49-7.42 (m, 4H), 5.12 (d, 1H), 4.31-4.16 (m, 3H), 3.70 (s, 1H), 3.53 (d, 1H), 3.43-3.32 (m, 2H), 3.25-3.20 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.72-1.62 (m, 8H), 1.33-1.21 (m, 2H).

Ejemplo 243: Síntesis de 2-(1-((R)-2-(((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)oxi)-2-(2-isopropoxifenil)etil)-5-metil-6-(oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metilpropanamida (I-304) y Ejemplo 244: Síntesis de 2-(1-((R)-2-(((1s,4S)-4-hidroxiciclohexil)oxi)-2-(2-isopropoxifenil)etil)-5-metil-6-(oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metilpropanamida (I-305).



Síntesis del compuesto 242.1. Se prepara el

compuesto 242.1 a partir de 150.7 de una manera análoga a I-121 (Ejemplo 4). Se aíslan 1.6 g (84%) de un sólido blanco.

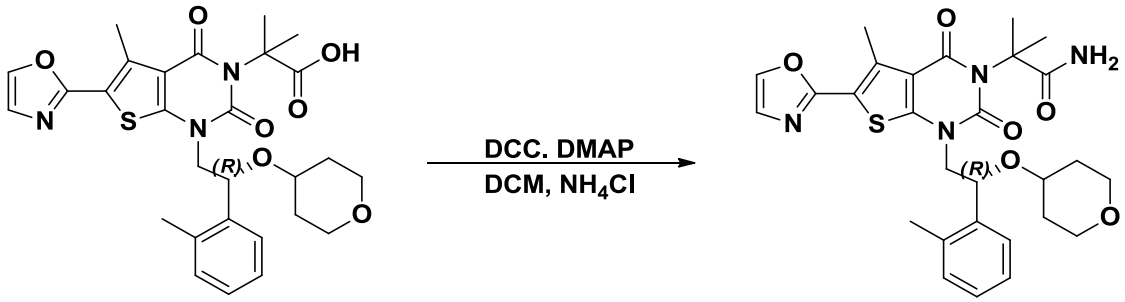
Síntesis de los compuestos I-304 y I-305. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocan 242.1 (1.6 g, 2.63 mmol, 1.00 equivalentes) y 20 ml de metanol. Esto es seguido por la adición de $NaBH_4$ (208 mg, 5.50 mmol, 2.09 equivalentes) a 0°C. La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se purifica por cromatografía en capa delgada revelado con diclorometano/MeOH/HOAc (30:1:0.15). Esto resulta en 86.4 mg (5%) de I-304 como un sólido blanco y 270 mg (17%) de I-305 como un sólido blanco.

Datos analíticos para I-304: EM (ES): *m/z* 633 $(M+Na)^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1.15-1.39 (m, 10H), 1.69-1.80 (m, 10H), 2.82 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 5.42 (t, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 8.01 (s, 1H).

Datos analíticos para I-305: EM (ES): *m/z* 633 $(M+Na)^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1.31-1.49 (m, 12H), 1.70-1.83 (m, 8H), 2.82 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 4.02-4.22 (m, 2H), 4.69 (m, 1H), 5.43 (t, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.98 (s, 1H).

Ejemplo 244: Síntesis de 2-[1-[(2R)-2-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi]-2-[2-(*o*-tolil)]etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-

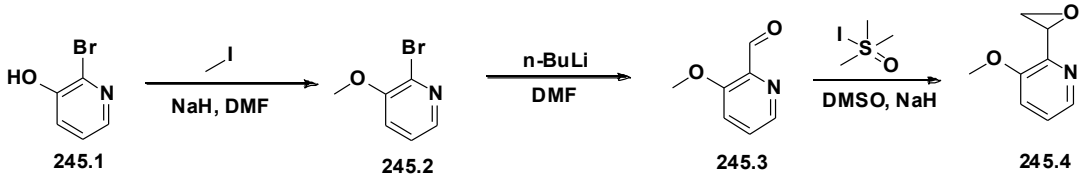
2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanamida (I-306).



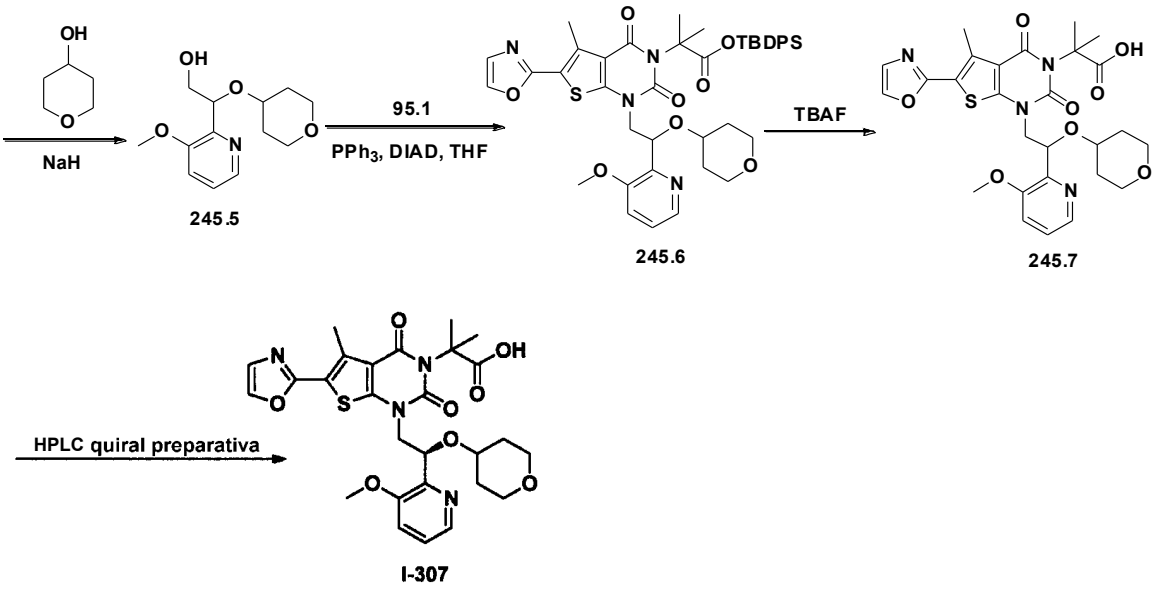
I-282 I-306

El compuesto I-306 se prepara a partir de I-282 de una manera análoga a la síntesis de I-121 (Ejemplo 4). EM (ES): *m/z* 575 $(M+Na)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.12-1.30 (m, 2H), 1.58-1.71 (m, 8H), 2.43-2.51 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.19-3.24 (m, 2H), 3.33-3.49 (m, 2H), 3.51-353 (m, 1H), 4.17-4.20 (m, 1H), 5.10-5.13 (m, 1H), 6.80 (s amplio, 1H), 7.20 (s amplio, 1H), 7.21-7.31 (m, 3H) , 7.40 (s, 1H), 7.54 (m, 1H), 8.24 (s, 1H).

Ejemplo 245: Síntesis del ácido 2-[1-[(2R)-2-(3-metoxipiridin-2-il)-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-307).



245.1 245.2 245.3 245.4



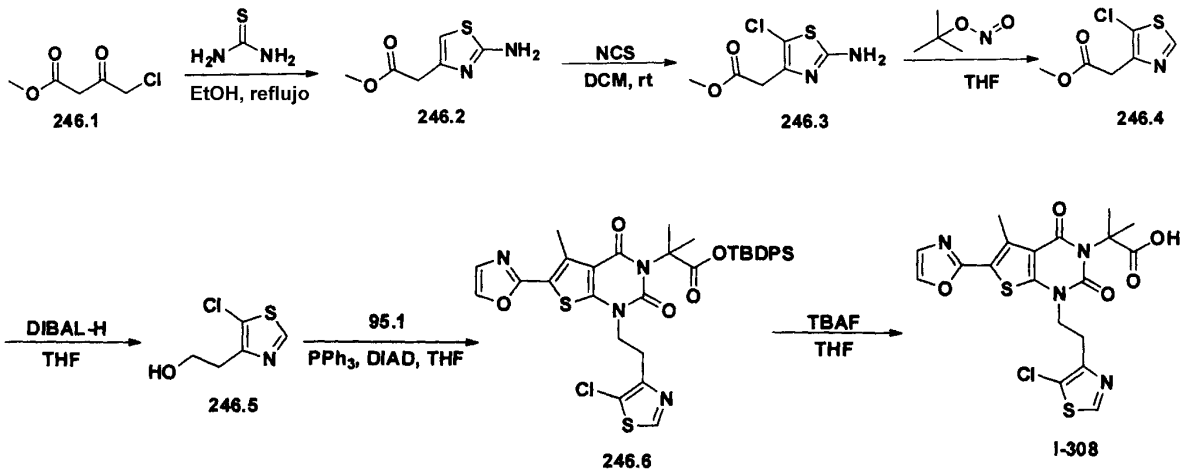
Síntesis del compuesto 245.4. El compuesto 245.4 se prepara a partir de 245.1 de una manera análoga a la síntesis de 149.4 a partir de 149.1. Se aíslan 500 mg de un aceite amarillo con un rendimiento total de 5%.

Síntesis del compuesto 245.5. El compuesto 245.5 se prepara a partir de 245.4 de una manera análoga a la síntesis de 73.2 a partir de 73.1. Se aíslan 200 mg (24%) de un aceite incoloro.

Síntesis del compuesto I-307. El compuesto I-307 se prepara a partir de 245.4 de una manera análoga a la síntesis del compuesto I-265 (Ejemplo 97). Purificación: Se aíslan 20 mg de I-307 por *HPLC* preparativa quiral bajo las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): Columna: Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos y EtOH (HAC 0.1%) (que se mantiene en EtOH 30.0% (HAC 0.1%) durante 13 min); detector: UV 254/220

nm. Se aíslan 2.4 mg de I-307 (tiempo de retención, 10.9 min) como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 571 $(M+H)^+$, 593 $(M+Na)^+$. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 1.33-1.48 (m, 2H), 1.67-1.75 (m, 8H), 2.67 (s, 3H), 3.21 (m, 2H), 3.63-3.70 (m, 6H), 4.32 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 6.20 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.09 (m, 1H).

Ejemplo 246: Síntesis del ácido 2-[1-[2-(5-cloro-1,3-tiazol-4-il)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-308).



Síntesis de 246.2. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 1000 ml se coloca 4-cloro-3-oxobutanoato de metilo (28 g, 185.97 mmol, 1.00 equivalentes), tiourea (15.2 g, 199.68 mmol, 1.07 equivalentes) y etanol (400 ml, 46.69 equivalentes). La solución resultante se calienta a reflujo durante 4 h. Los sólidos se recolectan por filtración. Se obtienen 20 g (62%) de 246.2 como un sólido amarillo claro.

Síntesis de 246.3. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 50 ml se coloca 246.2 (10 g, 58.07 mmol, 1.00 equivalentes) y 40 ml de diclorometano. Esto es seguido por la adición de NCS (7.76 g, 58.11 mmol, 1.00 equivalentes) a gotas con agitación a 0°C. La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación proporciona 1 g (crudo) de 246.3 como un sólido amarillo.

Síntesis de 246.4. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml se coloca 246.3 (1 g, 4.84 mmol, 1.00 equivalentes), 40 ml de tetrahidrofurano y nitrito de terbutilo (8.98 g, 87.08 mmol, 18.00 equivalentes). La solución resultante se agita durante 0.5 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentra bajo vacío. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). La purificación proporciona 200 mg (22%) de 246.4 como un aceite amarillo.

Síntesis de 246.5. En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se coloca 246.4 (200 mg, 1.04 mmol, 1.00 equivalentes) y 50 ml de tetrahidrofurano. Esto es seguido por la adición de DIBAL-H (5 ml, 25% en tolueno) a gotas con agitación a −78°C. La solución resultante se agita

durante 0.5 h a −78°C. La reacción después se suspende por la adición de 50 ml de NH_4Cl acuoso. La solución resultante se extrae con 3 x 100 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinan. El residuo se aplica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación proporciona 40 mg (23%) de 246.5 como un aceite amarillo.

Síntesis del compuesto I-308. El compuesto I-308 se prepara a partir de 246.5 y 95.1 de una manera análoga a la síntesis del compuesto I-264 (Ejemplo 96). Se aíslan 11.2 mg (14% a partir de 95.1) de I-308 como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 481 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.67 (s, 6H), 2.75 (s, 3H), 3.09-3.13 (t, 2H), 4.14-4.18 (t, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.24 (s, 1H).

Los compuestos adicionales de fórmula I se pueden preparar de una manera sustancialmente similar a lo descrito en lo anterior. Los datos de espectroscopía de masas se proporcionan en la Tabla 1, *supra*.

En ciertas modalidades, los compuestos de la presente invención se analizan como inhibidores de ACC utilizando métodos conocidos en el ámbito que incluyen aquellos contenidos en Harwood *et al*. Isozyme-nonselective *N*-Substituted Bipiperidylcarboxamide Acetyl-CoA Carboxylase Inhibitors Reduce Tissue Malonyl-CoA Concentrations, Inhibit Fatty Acid Synthesis, and Increase Fatty Acid Oxidation in

Cultured Cells and in Experimental Animals, J. Biol. Chem., 2003, vol. 278, 37099-37111. En algunas modalidades, los análisis utilizados se seleccionan a partir de análisis de inhibición de enzima ACC *in vitro*, análisis de cultivo de células *in vitro* y análisis de eficacia *in vivo* en animales. En algunas modalidades, los resultados de análisis para compuestos de la presente invención se comparan con resultados obtenidos para inhibidores conocidos de ACC o enzimas relacionadas. En algunas modalidades, el inhibidor de ACC utilizado para comparaciones CP-640186 o sorafeno A.

Los compuestos de la presente invención se evalúan en un análisis de inhibición ACC *in vitro* como se describe por Harwood, *et al*., 2003, la totalidad del cual se incorpora en la presente como referencia.

EJEMPLO 247

Análisis de inhibición de acetil-CoA carboxilasa (ACC) *in vitro*

Un procedimiento ejemplar para el análisis de inhibición de ACC *in vitro*, el cual se puede utilizar para determinar la acción inhibidora de compuestos de la invención hacia ACC1 o ACC2, sigue a continuación. El kit ADP-Glo^{MR} Kinase Assay de Promega es el que se utiliza. El ADP-Glo^{MR} Kinase Assay es un análisis de detección de ADP luminiscente para medir la actividad enzimática al cuantificar la cantidad de ADP producido durante una reacción enzimática. El análisis

se realiza en dos etapas; en primer lugar, después de la reacción de la enzima, se agrega un volumen igual de ADP-Glo^{MR} Reagent para finalizar la reacción y suprimir el ATP remanente. En segundo lugar, se agrega Kinase Detection Reagent para convertir simultáneamente ADP a ATP y permitir que el ATP recién sintetizado sea medido utilizando la reacción de luciferase/luciferina. La luminiscencia se puede correlacionar con las concentraciones de ADP mediante la utilización de una curva de conversión ATP-a-ADP. El procedimiento detallado es el siguiente. Se agregan 50 µl del compuesto que va a ser probado (600 µM en DMSO) a una placa de dilución de 384 pozos. El compuesto se diluye 1:3 en sucesión en DMSO para cada hilera por 11 pozos. Se agregan 0.5 µl de solución de trabajo ACC2 a la placa de análisis Optiplate blanca de 384 pozos. Se agregan 0.5 µl de solución de compuesto diluida en cada columna desde la etapa a la placa de análisis, cada hilera contiene 2 duplicados. Para las últimas dos hileras se agregan 0.5 µl de control negativo (DMSO) en una hilera y 0.5 µl de control positivo (compuesto I-97) en la otra. Las placas se incuban a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregan a cada pozo para iniciar la reacción 5 µl de solución de trabajo de sustrato. Las concentraciones de reacción finales de ACC2 consisten de: ACC2 5 nM, ATP 20 µM, acetil-CoA 20 µM, $NaHCO_3$ 12 mM, Brij35 0.01%, DTT 2 mM, DMSO 5%, concentraciones del compuesto de prueba: 30 µM, 3.33 µM,

1.11 µM, 0.37 µM, 0.123 µM, 0.0411 µM, 0.0137 µM, 0.00457 µM, 0.00152 µM y 0.00051 µM. Las placas se incuban a temperatura ambiente durante 60 minutos. Se agregan 10 µl de ADP glo reagent. Las placas se incuban a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se agregan 20 µl de reactivo de detección de cinasa. Las placas se incuban a temperatura ambiente durante 40 minutos, después se leen en un lector de placas Perkin EnVision 2104 para luminiscencia como unidades de iluminación relativa (RLU, por sus siglas en inglés).

Los datos para cada concentración, así como los controles positivo y negativo se promedian y se calculan a desviación estándar. El porcentaje de inhibición se calcula por la fórmula: 100 x (con promedio de control negativo – compuesto)/(promedio de control negativo – promedio de control positivo). La CI_{50} para cada compuesto se calcula al ajustar los datos con una ecuación de regresión no lineal: Y = inferior + (superior-inferior)/(1+10^((Log CI_{50} – X)*HillSlope)), en donde X es el logaritmo de la concentración del compuesto e Y es el por ciento de inhibición.

Los resultados de los análisis de inhibición *in vitro* de ACC1 y ACC2 se establecen en la Tabla 2. Los números de compuesto corresponden a los números de compuesto en la Tabla 1. Los compuestos que tienen una actividad designada como "AAA" proporciona una $CI_{50} \leq 0.1$ µM; los compuestos que tienen una actividad designada como "AA" proporcionan una CI_{50}

≤ 1 µM; los compuestos que tienen una actividad designada como "A" proporcionan una CI_{50} menor 5 µM; los compuestos que tienen una actividad designada como "B" proporcionan una CI_{50} de 5 a 20 µM; los compuestos que tienen una actividad designada como "C" proporcionan una CI_{50} de 20 a 50 µM; y los compuestos que tienen una actividad designada como "D" proporcionan una CI_{50} ≥ 50 µM. "NA" indica "no analizado". Las curvas de inhibición de enzima para el compuesto I-158 contra ACC1 y ACC2 se muestran en la Figura 1. Las curvas de inhibición de enzima para el compuesto I-181 contra ACC1 y ACC2 se muestran en la figura 6.

TABLA 2

Resultados de los análisis de inhibición de ACC1 y ACC2 *in vitro*.

ID del compuesto	ACC1	ACC2
I-1	A	B
I-2	NA	D
I-3	NA	C
I-4	NA	C
I-5	NA	D
I-6	NA	C
I-7	NA	D
I-8	NA	B
I-9	NA	D
I-10	NA	D
I-11	NA	D

I-12	NA	D
I-13	A	A
I-14	A	A
I-15	NA	D
I-16	NA	D
I-17	NA	D
I-18	NA	D
I-19	A	B
I-20	B	A
I-21	NA	D
I-22	NA	D
I-23	NA	C
I-24	NA	D
I-25	NA	D
I-26	NA	B
I-27	NA	D
I-28	NA	D
I-29	NA	D
I-30	NA	D
I-31	A	A
I-32	A	A
I-33	B	B
I-34	NA	B
I-35	NA	D
I-36	NA	C
I-37	NA	B
I-38	NA	D
I-39	NA	C
I-40	NA	D
I-41	NA	D

I-42	NA	C
I-43	NA	B
I-44	NA	D
I-45	A	A
I-46	A	A
I-47	NA	D
I-48	NA	B
I-49	NA	D
I-50	NA	D
I-51	NA	D
I-52	D	D
I-53	NA	B
I-54	NA	B
I-55	A	A
I-56	NA	A
I-57	NA	D
I-58	NA	D
I-59	NA	D
I-60	A	A
I-61	A	A
I-62	NA	B
I-63	NA	C
I-64	NA	D
I-65	NA	D
I-66	NA	A
I-67	NA	A
I-68	NA	B
I-69	NA	A
I-70	AA	AA
I-71	NA	D

I-72	NA	D
I-73	NA	C
I-74	NA	B
I-75	NA	B
I-76	NA	A
I-77	NA	B
I-78	NA	A
I-79	NA	B
I-80	NA	A
I-81	NA	B
I-82	NA	B
I-83	NA	A
I-84	NA	D
I-85	NA	A
I-86	NA	B
I-87	NA	A
I-88	NA	D
I-89	AA	AA
I-90	NA	C
I-91	NA	B
I-92	NA	A
I-93	AA	AA
I-94	NA	A
I-95	NA	C
I-96	AAA	B
I-97	AAA	AA
I-98	NA	C
I-99	NA	A
I-100	AAA	AA
I-101	NA	B

I-102	NA	B
I-103	NA	AA
I-104	NA	C
I-105	NA	AA
I-106	NA	A
I-107	NA	A
I-108	AAA	AA
I-109	NA	B
I-110	AA	AA
I-111	NA	B
I-112	AAA	AA
I-113	NA	C
I-114	NA	C
I-115	AA	AA
I-116	NA	A
I-117	NA	A
I-118	NA	C
I-119	AAA	AA
I-120	NA	B
I-121	AA	AA
I-122	NA	AA
I-123	AAA	AA
I-124	NA	B
I-125	NA	B
I-126	NA	C
I-127	NA	C
I-128	NA	C
I-129	NA	B
I-130	AAA	AA
I-131	AA	AA

I-132	NA	C
I-133	AAA	AA
I-134	AA	AA
I-135	AAA	AA
I-136	NA	A
I-137	NA	AA
I-138	NA	B
I-139	AA	AA
I-140	AAA	AA
I-141	NA	A
I-142	NA	AA
I-143	AA	AA
I-144	NA	B
I-145	AAA	AA
I-146	NA	AA
I-147	AA	AA
I-148	NA	A
I-149	NA	AA
I-150	NA	B
I-151	NA	AA
I-152	NA	AA
I-153	NA	AA
I-154	NA	AA
I-155	NA	AA
I-156	NA	A
I-157	NA	C
I-158	AAA	AAA
I-159	NA	AA
I-160	AAA	AAA
I-161	NA	A

I-162	AAA	AA
I-163	AA	AA
I-164	AAA	AAA
I-165	AAA	AAA
I-166	NA	AA
I-167	NA	A
I-168	NA	AA
I-169	NA	AAA
I-170	NA	AA
I-171	NA	AA
I-172	NA	AA
I-173	NA	AA
I-174	AAA	AAA
I-175	NA	AA
I-176	NA	A
I-177	AAA	AAA
I-178	NA	A
I-179	AAA	AAA
I-180	AAA	AAA
I-181	AAA	AAA
I-182	NA	C
I-183	NA	AAA
I-184	NA	AA
I-185	NA	AA
I-186	NA	AA
I-227	NA	
I-229	NA	
I-228	NA	
I-249	AAA	AAA
I-230	NA	A

I-235	AAA	AAA
I-236	AAA	AAA
I-231	NA	A
I-234	NA	A
I-246	AAA	AAA
I-243	AAA	AAA
I-233	NA	A
I-257	NA	A
I-277	AAA	AAA
I-278	AAA	AAA
I-254	AAA	AAA
I-258	AAA	AAA
I-244	AAA	AAA
I-245	AAA	AAA
I-256	AAA	AAA
I-237	AAA	AAA
I-238	AAA	AAA
I-239	AAA	AAA
I-242	AAA	AAA
I-255	AAA	AAA
I-263	NA	AA
I-240	NA	AAA
I-241	AAA	AAA
I-286	AAA	AAA
I-251	NA	A
I-261	NA	A
I-262	NA	A
I-285	NA	A
I-259	AAA	AAA
I-290	AAA	AAA

I-287	AAA	AAA
I-247	AAA	AAA
I-270	A	NA
I-267	AAA	AAA
I-260	AAA	AAA
I-275	AAA	NA
I-266	AA	NA
I-265	AA	NA
I-271	AAA	AAA
I-253	AA	NA
I-272	AAA	AAA
I-268	AAA	AAA
I-252	AA	NA
I-248	AA	NA
I-264	AAA	AAA
I-276	AAA	NA
I-274	AAA	AAA
I-269	A	NA
I-273	AAA	NA
I-283	AAA	NA
I-284	AAA	NA
I-288	AAA	AAA
I-289	AAA	AAA
I-291	AAA	AAA
I-279	AAA	AAA
I-282	AAA	AAA
I-296	NA	AAA
I-293	NA	AAA
I-297	AAA	AAA
I-303	AAA	AAA

I-292	AAA	AAA
I-294	AAA	AAA
I-295	AAA	AAA

EJEMPLO 248

Análisis de desplazamiento térmico

Los compuestos de la presente invención se evaluaron en un análisis de desplazamiento térmico utilizando métodos sustancialmente similares a los descritos por Vedadi *et al*., "Chemical screening methods to identify ligands that promote protein stability, protein crystallization, and structure determination." PNAS (2006) vol. 103, 43, 15835-15840, la totalidad de la cual se incorpora en la presente como referencia.

Los resultados del análisis de desplazamiento térmico muestran la capacidad del compuesto I-97 para unirse efectivamente e inducir un cambio conformacional en la proteína que resulta en su mecanismo de inhibición alostérica es resaltado por los datos en la figura 2. La figura 2 muestra los resultados de un análisis de desplazamiento térmico (TSA, por sus siglas en inglés) que compara I-97 y Sorafeno A (CI_{50} = 4 nM) y que ilustra la capacidad del compuesto I-97 para cambiar la estructura terciaria de la proteína objetivo, la que resulta en un cambio en el punto de fusión térmico de más de 14°C.

Los resultados del análisis de desplazamiento

térmico muestran la capacidad del compuesto I-97 para unirse efectivamente e inducir un cambio conformacional sobre la proteína que resulta en su mecanismo de inhibición alostérico que se resalta por los datos en la figura 3. La figura 3 muestra los resultados de un análisis de desplazamiento térmico (TSA) que compara los compuestos I-1, I-158, I-174 y Sorafeno A (CI_{50} = 4 nM), y que ilustra la capacidad de los compuestos I-158 y I-174 para cambiar la estructura terciaria de la proteína objetivo, lo que resulta en un cambio en el punto de fusión térmico equivalente al del Sorafeno A.

EJEMPLO 249

Análisis de incorporación de [^{14}C] acetato

Los compuestos de la presente invención se evaluaron en un análisis de incorporación de acetato [^{14}C]. Un procedimiento ejemplar para el análisis, el cual mide la incorporación de acetato marcado isotópicamente en ácidos grasos, es el siguiente. Se mantienen células HepG2 en matraces T-75 que contienen DMEM suplementado con 1-glutamina 2 mM, penicilina G (100 unidades/ml), estreptomicina 100 µg/ml con FBS 10% y se incuba en un incubador humidificado con CO_2 5% a 37°C. Las células se alimentan cada 2-3 días. En el día 1, las células se siembran en placas de 24 pozos a una densidad de 1.2 x 10^5 células/ml/pozo con el medio de crecimiento. En el día 3 el medio se sustituye con medio fresco que contiene FBS 10%. En el día 4 el medio se sustituye

con 0.5 ml de medio fresco que contiene compuesto de prueba (en DMSO; [DMSO] final de 0.5%) y las células se incuban a 37°C durante 1 hora. A una copia de la placa, se agregan 4 µl de [2-^{14}C] acetato (56 mCi/mmol; 1 mCi/ml; PerkinElmer) y las células se incuban a 37°C, CO_2 5% durante 5 h. A una segunda copia de la placa, se agregan 4 µl de acetato frío y las células se incuban a 37°C, CO_2 5% durante 5 h. Esta placa se utiliza para medición de concentración de proteína. El medio se separa y se coloca en un tubo de centrífuga de 15 ml (BD, Falcon/352096). Las células se enjuagan con 1 ml de PBS, después se aspira y se repiten las etapas de enjuagado y aspiración. Se agrega 0.5 ml de NaOH 0.1 N a cada pozo y se deja reposar a t.a. para disolver la monocapa de células. La suspensión de células remanentes se acumula con medio. Para la placa de determinación de proteína, se retira una alícuota para determinación de proteína (25 µl). Se agregan 1.0 ml de EtOH y 0.17 ml de KOH 50% a tubos que contienen medio y suspensiones celulares. Las células se incuban a 90°C durante 1 h y después se enfrían a temperatura ambiente. Se agregan por tubo 5 ml de éter de petróleo, se agita vigorosamente, se centrifuga a 1000 rpm durante 5 min y 500 µl de la capa de éter de petróleo se transfiere a tubos para lectura Microbeta, después se agregan 2 ml de Aquasol-2 a cada tubo, los tubos se agitan y se realiza la cuenta con un equipo de contador de centelleo líquido Microbeta (Perkin Elmer).

La capa de éter de petróleo remanente se desecha y la fase acuosa se reserva para extracciones del ácido graso. La fase acuosa se acidifica con 1 ml de HCl concentrado, se verifica el pH de uno o dos extractos para asegurarse que el pH está por debajo 1. Se agregan por tubo 5 ml de éter de petróleo, se agita vigorosamente, se centrifuga a 1000 rpm durante 5 min y se transfieren 4 ml de la capa de éter de petróleo a un tubo de vidrio nuevo (10*18 mm). Se agregan por tubo 5 ml de éter de petróleo, se agita vigorosamente, se centrifuga a 1000 rpm durante 5 min y se transfieren 5 ml de la capa de éter de petróleo al tubo de vidrio y se repite nuevamente la extracción. Los extractos de éter de petróleo se acumulan y evaporan a sequedad durante la noche. En el día 5 el residuo de las fracciones de éter de petróleo se resuspende en 120 µl de cloroformo-hexano (1:1) que contiene 200 µg del ácido linoleico como un portador. Una cantidad de 5 µl de esto se coloca en puntos sobre láminas de gel de sílice y las placas se revelan utilizando heptano-dietiléter-ácido acético (90:30:1) como eluyente. La banda del ácido graso se visualiza con vapor de yodo y las bandas correspondientes se recortan en frascos de centelleo. Se agregan 2 ml de Aquasol-2 a cada frasco y los frascos se agitan y se realiza determinación de cuenta con un contador de centelleo.

Los resultados del análisis de incorporación de [^{14}C] acetato se muestran en la figura 4 y en la figura 7. La

figura 4 ilustra la capacidad de los compuestos I-158 y I-174 para inhibir la incorporación de acetato marcado isotópicamente en ácidos grasos con una CI_{50} de menos de 100 nM. Otro inhibidor, CP-640186 (en una concentración única de 3 µM) se muestra para comparación. La figura 7 ilustra la capacidad del compuesto I-181 para inhibir la incorporación de acetato marcado isotópicamente en ácidos grasos en células Hep-G2.

EJEMPLO 250

Se evaluaron compuestos de la presente invención en un análisis de actividad antimicótico. A continuación se presenta un procedimiento ejemplar para el análisis, el cual mide la susceptibilidad de diversas especies de *Candida* a compuestos antimicóticos. Los compuestos que se van a analizar (que incluyen fluconazol y anfotericina B) se disuelven en DMSO para obtener una solución que tiene una concentración de 1 mg/ml. Estas soluciones concentradas se filtran por esterilización utilizando un filtro con jeringa de nylon de 0.22 µm, después se diluyen en agua estéril para obtener una concentración final de 128 µg/ml.

Todas las especies se hacen crecer a partir de un concentrado congelado al sembrar en placa directamente sobre agar Sabouraud Dextrosa recién preparado (BD, Difco) y se incuban durante la noche con aire ambiente a 35°C durante 24 h. Se prepara una suspensión directa en RPMI 1640 + MOPS

(Lonza, Biowhittaker) al tomar las columnas individuales de los cultivos durante la noche utilizando isopos estériles remojados en solución salina estéril. La concentración de la suspensión se determina utilizando curvas estándar predeterminadas. Estas suspensiones después se reducen por dilución a 5 x 10^3 UFC/ml para obtener una concentración final de 2.5 x 10^3 UFC/ml una vez agregada a la placa de microtitulación según las líneas de guía de CLSI (M27-A3, Vol. 28 No. 14).

Se prepararon placas de exposición MIC de microtitulación en caldo siguiendo las líneas de guía CLSI (M27-A3, Vol. 28, No. 14). Las líneas CLSI originales se enfocan en la lectura de MIC de *Candida* después de 48 h de incubación. Dado que una lectura después de solo 24 h proporciona una clara ventaja para el cuidado del paciente, se han establecido límites QC para todos los fármacos a 24 h. Lo que se ha hdicho es que no hay puntos de ruptura de intersección conocidos para anfotericina B a las 24 h y que los puntos de ruptura interpretativos de fuconazol actuales se basan en una lectura de 48 h. Los puntos de ruptura MIC para los compuestos de prueba Pharmaron se registraron a las 48 h y para sorafeno al punto de tiempo de 24 h se agregó. Todas las determinaciones de MIC se obtiene al comparar visualmente el crecimiento encontrado en pozos expuestos a antibiótico con las del control de crecimiento. El primer pozo encontrado en

el esquema de dilución mostró que no hay crecimiento (o hay inhibición completa) y se registró como la MIC.

Los resultados del análisis de actividad antimicótica se muestran en la Tabla 3. La Tabla 3 ilustra que los compuestos I-158, I-159, I-174, I-235, I-236 e I-246 tienen actividad antimicótica con MIC en un intervalo bajo de µg/ml.

TABLA 3: RESULTADOS DE ANÁLISIS DE ACTIVIDAD ANTIMICÓTICA

	MIC (µg/ml; 3 duplicados)											
especie de *Candida*	Amph. B	Fluc.	I-158	I-174	I-181	I-235	I-236	I-246	I-159	I-160	I-162	I-165
C. albicans	0.5	1	2	2	>64	8	8	4	8	>64	>64	>64
ATCC 90028	0.5	1	2	2	>64	8	8	4	8	>64	>64	>64
	1	2	2	2	>64	8	8	4	8	>64	>64	>64
C. parapsilosis	1	2	8	8	>64	8	2	4	>64	>64	>64	>64
	1	2	8	8	>64	8	2	4	>64	>64	>64	>64
ATCC 22019	1	4	8	8	>64	8	2	4	>64	>64	>64	>64
C. krusei	1	32	2	2	>64	8	8	16	16	>64	>64	>64
ATCC 6258	1	32	2	2	>64	8	4	16	16	>64	>64	>64
	1	2	2	2	>64	8	4	16	32	>64	>64	>64

EJEMPLO 251

Los compuestos de la invención también se analizaron en un análisis de viabilidad de células cancerosas como se describe en Beckers *et al*. "Chemical Inhibition of Acetyl-CoA Carboxylase Induces Growth Arrest and Cytotoxicity Selectively in Cancer Cells" Cancer Res. (2007) 67, 8180-8187. Un procedimiento ejemplar para el análisis, el cual mide el porcentaje de células cancerosas después de la administración

de compuestos inhibidores si se presenta a continuación.

Células LNCaP (línea de células de cáncer de próstata) sembradas en placas a 4 x 10^5 por placa de 6 cm se incubaron a 37°C y al siguiente día se les trató con concentraciones en aumento de compuestos inhibidores y se incubaron. Las células viables y los porcentajes de células muertas se contaron y calcularon cada día durante 5 días, desde el día 0 utilizando tinción con azul de tripan.

Los resultados de los análisis de viabilidad de células cancerosas se muestran en la figura 5, el cual muestra la capacidad del compuesto I-158 para inhibir completamente el crecimiento de población de células a una concentración de 5 μM.

EJEMPLO 252

Los compuestos de la presente invención también se analizaron en un estudio de síntesis del ácido graso *in vivo* como se describe en Harwood *et al*. "Isozyme-nonselective N-Substituted Bipiperidylcarboxamide Acetyl-CoA Carboxylase Inhibitors Reduce Tissue Malonyl-CoA Concentrations, Inhibit Fatty Acid Synthesis, and Increase Fatty Acid Oxidation in Cultured Cells and in Experimental Animals" Journal of Biological Chemistry (2008) 278, 37099-37111. Un procedimiento ejemplar para el análisis, el cual mide la cantidad de acetato [$^{C}_{1-4}$] radioactivo incorporado en tejido de hígado de rata sigue a continuación.

A los animales se les administró con alimento y agua *ad libitum* y fueron tratados oralmente con un volumen de 1.0 ml/200 g de peso corporal (rata) con ya sea una solución acuosa que contiene metilcelulosa 0.5% (vehículo) o una solución acuosa que contiene metilcelulosa 0.5% más el compuesto de prueba. Una a cuatro horas después de la administración del compuesto a los animales recibieron una inyección intraperitoneal de [C^{14}]-acetato 0.5 ml (64 µCi/ml; 56 µCi/ml). Una hora después de la administración del acetato radiomarcado se mató a los animales por asfixia con CO_2 y dos piezas de hígado de 0.75 g se extrajeron y se saponificaron a 70°C durante 120 minutos en 1.5 ml de NaOH 2.5 M. Después de la saponificación se agregó 2.5 ml de etanol absoluto a cada muestra y las soluciones se mezclaron y se permitió que reposaran durante la noche. Después se agregó a cada muestra 4.8 ml de éter de petróleo y las mezclas se agitaron primero vigorosamente durante 2 minutos y después se centrifugaron a 1000 x g en una centrífuga Sorvall de mesa durante 5 minutos. Las capas de éter de petróleo resultante, las cuales contienen lípidos no saponificables se removieron y desecharon. La capa acuosa remanente se acidificó a pH < 2 por la adición de HCl 12M y se extraen dos veces con 4.8 ml de éter de petróleo. Las fracciones orgánicas acumuladas se transfirieron a frascos de centelleo líquido, se secaron bajo nitrógeno, se disolvieron en 7 ml de fluido de centelleo líquido Aquasol y se determinó

la radioactividad utilizando un contador de centelleo líquido Beckman 6500. Los resultados se registraron como desintegraciones por minuto (DPM) por miligramo de tejido.

Los resultados del estudio de síntesis del ácidos grasos *in vivo* se muestra en la figura 8 y en la figura 16 lo cual muestra que la DE_{50} de cada compuesto I-181 e I-278 es menor de 0.3 mg/kg de peso corporal.

EJEMPLO 253

Los compuestos de la presente invención también se analizaron en un análisis de medición de cociente respiratorio, como se describe por Harwood *et al*. "Isozyme-nonselective N-Substituted Bipiperidylcarboxamide Acetyl-CoA Carboxylase Inhibitors Reduce Tissue Malonyl-CoA Concentrations, Inhibit Fatty Acid Synthesis, and Increase Fatty Acid Oxidation in Cultured Cells and in Experimental Animals" Journal of Biological Chemistry (2008) 278, 37099-37111. Sigue a continuación un procedimiento ejemplar para el análisis, el cual mide la relación de producción de dióxido de carbono respecto a consumo de oxígeno. en ratas.

Ratas macho Sprague-Dawley (350-400 g) albergadas bajo condiciones de laboratorio estándar se les alimentó con alimento convencional, se sometieron a ayuno o se sometieron a ayuno y se les realimentó con una dieta alta en sacarosa durante 2 días antes de la experimentación y fueron retiradas de sus jaulas de origen, se pesaron y colocaron en cámaras

selladas (43" (109.2cm) 43" 10 cm) de un calorímetro (una rata por cámara). Las cámaras se colocaron en monitores de actividad. El calorímetro se calibró antes de cada uso, la velocidad de flujo de aire se ajustó a 1.6 litros/min y los tiempos de ajuste y de muestreo del sistema se establecieron en 60 y 15 s, respectivamente. El consumo de oxígeno de línea basal, la producción de CO_2 y la actividad ambulatoria se midieron cada 10 min hasta durante 3 h antes del tratamiento. Después de recolectar los datos de línea de base, se abrieron las cámaras y se les suministró a las ratas un bolo oral de 1.0 ml ya sea de una solución de metilcelulosa 0.5% acuosa (control de vehículo) o una solución de metilcelulosa 0.5% acuosa que contiene el compuesto de prueba y se les regresó a las cámaras Oxyma. Se realizaron mediciones cada 30 min durante 3-6 h adicionales después de dosificación. Los controles de vehículo alimentados se les utilizó para determinar los efectos producidos por administración de vehículo y por deriva en la medición de RQ durante el curso de la experimentación (si la hay). Controles tratados con vehículo, sometidos a ayuno durante la noche se utilizaron para determinar la reducción RQ potencial máxima. Los resultados se gravitan como su valor RQ absoluto (± SEM) con respecto al tiempo.

Los resultados del estudio de síntesis del ácido graso *in vivo* se muestran en la figura 9 y en la figura 10, la

cual muestra que el compuesto I-181 disminuye RQ en aproximadamente 80-90% de su valor de línea de base, y muestra disminuciones dependientes de la dosis en RQ ante el tratamiento con I-181.

EJEMPLO 254

Los compuestos de la presente invención también se analizaron en un análisis de muerte de células con yoduro de propidio (PI) en base en el procedimiento descrito por van Engeland *et al*. "A novel assay to measure loss to plasma membrane asymmetry during apoptosis of adherent cells in culture" Cytometry (1996) 24 (2), 131-139. A continuación se muestra un procedimiento ejemplar para el análisis el cual mide el número de células mitóticas intactas después de la aplicación del fármaco.

Se sembraron células de carcinoma hepatocelular (tal como HepG2 o Hep3B) en una placa de 24 pozos a una densidad de 1.106/ml 0.5 ml de medio de cultivo y se incubaron durante 3 horas para permitir tiempo para que las células se adhieran. Las células se tratan con compuestos experimentales, doxorrubicina 1 µM (1,2) o vehículo (DMSO) control durante 120 horas después del tratamiento: a. Primer sobrenadante de cultivo removido en un tubo de polipropileno de 2 ml y colocado en hielo; b. pozos lavados con 0.5 ml de PBS, que transfieren el volumen de lavado a un tubo 2 ml que contiene sobrenadante de cultivo (células flotantes). Se mantienen las

células en hielo. Se cosechan al agregar en los pozos 200 µl de accutase durante 5 min. Se inactiva con 300 µl de medio. Se pipetea hacia arriba y hacia abajo y las células tripsinizadas transferidas desde el pozo a un tubo de 2 ml con las células flotantes (volumen total: 1.5 ml). Se mantiene a las células en hielo. Las células se centrifugan 0.6 rfc durante 10 min a 4°. Se aspira el medio. Se resuspenden en 500 µl de medio al someter a remolino en pulsos de aproximadamente 15 s. Se mantiene a las células en hielo.

Para la cuenta de células: se agregan 20 µl de células a una placa después de someter a remolino en pulsos durante 15 s. Se mantienen en una placa sobre hielo. Después se agregan 20 µl de azul de tripan justo antes del conteo. Las células contadas con un contador de células biorad TC10. Las células se centrifugan 0.6 rfc durante 10 min a 4 grados. Se aspira el medio cuidadosamente. Se resuspende en 500 µl de amortiguador de unión de anexina 1X por remolino. Se transfiere la suspensión celular a un tubo FACS de 5 ml y después se agregan 5 µl de yoduro de propidio. Se mezcla cuidadosamente a las células y se incuban durante 15 min a t.a. en la oscuridad.

Para el análisis citométrico de flujo, se utilizan muestras no teñidas/no tratadas en cada punto del tiempo como control negativo y se utilizan muestras tratadas con doxorrubicina en cada punto de tiempo como un control

positivo. Se utiliza el citómetro de flujo FACScan, y se analizan los histogramas FL2-A con el programa FlowJo. Los resultados de un análisis de muerte celular por PI se muestran en la figura 14.

EJEMPLO 255

Los compuestos de la presente invención también se analizaron por estudios de obesidad inducida con una dieta alta en grasas (DIO). A continuación se presenta un protocolo representativo para el análisis.

Los compuestos de la presente invención están adaptados fácilmente a uso clínico como agentes contra la obesidad, agentes sensibilizantes a insulina, agentes que invierten hiperinsulinemia y agentes que revierten esteatosis hepática. Esta actividad se puede determinar al establecer la cantidad de compuesto de prueba que reduce el peso corporal y el porcentaje de grasa corporal, reduce los niveles de insulina en plasma, establece un límite al ascenso y/o acelera la reducción en los niveles plasmáticas de insulina y glucosa en respuesta a una exposición oral a glucosa y reduce el contenido lipídico hepático en relación a un vehículo control sin el compuesto de prueba en mamíferos. Se alimentaron ratas Sprague-Dawley ya sea con alimento para ratas o una dieta alta en sacarosa (por ejemplo, la dieta de roedor AIN76A; Research diets Inc. catálogo #10001) o una dieta alta en grasa (por ejemplo las Research diets Inc. catálogo #12451) durante 3 a 8

semanas antes y durante la administración del compuesto de prueba.

El potencial contra la obesidad, sensibilizante a insulina, de inversión de hiperinsulinemia y el potencial de inversión de estatosis hepática de los compuestos de la presente invención se demostró por evaluación de modificaciones en una diversidad de parámetros de metabolismo de lípidos y carbohidratos utilizando métodos basados en procedimientos estándar conocidos por aquellos expertos en el ámbito. Por ejemplo, después de un período de 3 a 8 semanas de alimentación libre ya sea con alimento para ratas, una dieta alta en grasa o una dieta alta en sacarosa. Los animales que continuaron recibiendo la dieta fueron tratados durante 1 a 8 semanas con el compuesto de prueba administrado ya sea por sonda oral en agua o solución salina o con agua o solución salina que contiene metilcelulosa 0.5% utilizando un régimen de dosificación Q.D., B.I.D o T.I.D. En diversos momentos durante el estudio y al momento de sacrificio (por asfixia con CO_2) se recolectó sangre ya sea de la vena de la cola de una rata no anestesiada o de la vena cava de animales en sacrificio en heparina o tubos que contienen EDTA para separación centrífuga para preparar plasma. Los niveles de plasma de los parámetros del metabolismo de lípidos y carbohidratos conocidos por los expertos en el ámbito para ser alterados coincidentes con las acciones contra la obesidad,

sensibilizantes a insulina, de inversión de hiperinsulinemia y de inversión de esteatosis hepática, que incluyen pero que no se limitan a colesterol y triglicéridos, glucosa, insulina, leptina, adiponectina, cuerpos cetónicos, ácidos grasos libres y glicerol se miden utilizando métodos conocidos por los expertos en el ámbito.

El potencial antiobesidad de compuestos de la presente invención también se puede demostrar al evaluar su potencial para producir una reducción en el peso corporal, una reducción en el porcentaje de grasa corporal (medido, por ejemplo, por análisis de absorptiometría de rayos x de energía doble (DEXA)) y una reducción en los niveles de leptina plasmáticos. El potencial contra la obesidad y de inversión de esteatosis hepática de los compuestos de la presente invención también se demostró al evaluar su potencial para reducir la concentración de triglicéridos en el hígado, utilizando procedimientos de extracción y cuantificación conocidos por los expertos en el ámbito. El potencial de sensibilización a insulina y reversión de hiperinsulinemia de los compuestos de la presente invención también se puede demostrar al evaluar su potencial para limitar el incremento y/o acelerar la reducción en los niveles plasmáticos de insulina y glucosa en respuesta a una exposición de glucosa oral utilizando procedimientos conocidos por aquellos expertos en el ámbito.

El potencial contra la obesidad, sensibilizante a

insulina, de inversión de hiperinsulinemia e inversión de esteatosis hepática de los compuestos de la presente invención se ejemplifica mediante acciones del compuesto de ejemplo I-181. Cuando el compuesto I-181 se administra una vez al día por sonda oral en metilcelulosa 0.5% en solución salina a dosis de 0, 3, 10 y 30 mg/kg a ratas Sprague Dawley que han consumido una dieta alta en grasas durante 4 semanas antes del inicio de la dosificación y que continúan consumiendo la misma dieta alta en grasas durante las 2 semanas de la administración del compuesto de prueba, el compuesto I-181 produce una reducción dependiente de la dosis en el peso corporal total en relación a animales control tratados con vehículo sin reducción concomitante en el consumo de alimento. Los resultados de la reducción en las mediciones de peso corporal total después del tratamiento con una dieta alta en grasa en ratas alimentadas con DIO con el compuesto I-181 se muestra en la figura 11. El grado de reducción de peso corporal es paralelo a los niveles de fármaco en plasma medido al final del estudio. Los niveles de leptina en plasma, los cuales se sabe son un indicador de la masa grasa corporal total y los cuales se encuentran incrementados por administración de una dieta alta en grasas, se reduce por todas las dosis del compuesto I-181 evaluadas indicando que la reducción en el peso corporal es el resultado de una reducción en la grasa corporal. Los niveles de leptina en plasma para

animales que reciben la dieta comercial estándar (controles magros) también se evaluaron para determinar el grado de normalización de parámetros producida por el compuesto I-181. Los niveles de insulina en plasma, los cuales se incrementaron por una dieta alta en grasa se redujeron a niveles control casi magros en la totalidad de las tres dosis del compuesto I-181 sin reducción concomitante en los niveles de glucosa en plasma, lo que indica una mejora en la sensibilidad a insulina después del tratamiento con el compuesto I-181. Los resultados de la reducción en las mediciones de insulina en plasma después del tratamiento de ratas DIO alimentadas con una dieta alta en grasa con el compuesto I-181 se muestran en la figura 12. Los triglicéridos hepáticos, los cuales estaban elevados con la dieta alta en grasa, se redujeron de una manera dependiente de la dosis después del tratamiento con el compuesto I-181 y se normalizaron a los niveles control magros por la dosis más alta evaluada. Los resultados de la reducción en los triglicéridos hepáticos y las mediciones de colesterol después del tratamiento en ratas DIO alimentadas con una dieta alta en grasa con el compuesto I-181 se muestran en la figura 13. El tratamiento con el compuesto I-181 no incrementan ya sea el peso hepático o los marcadores de la función hepática, ALT y AST. En estudios en donde se administró el compuesto I-181 una vez al día por sonda oral en metilcelulosa 0.5% en solución salina a dosis de 0, 3, 10 y 30 mg/kg a ratas

Sprague-Dawley que han consumido una dieta alta en sacarosa durante 4 semanas antes del inicio de la dosificación y que continúan consumiendo la misma dieta alta en sacarosa durante las dos semanas de la administración del compuesto de prueba, el compuesto I-181 produjo una reducción, dependiente de la dosis, en los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos. Los resultados de los estudios de obesidad inducida por la dieta miden el efecto del compuesto I-181 sobre colesterol y triglicéridos en plasma se muestran en la Tabla 4 más adelante. Los datos muestran la media de valores para n = 14 animales por grupo ± SEM.

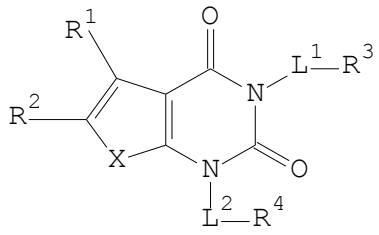
TABLA 4. COLESTEROL EN PLASMA Y DISMINUCIÓN DE TRIGLICÉRIDOS EN RATAS DIO ALIMENTADAS CON UNA DIETA ALTA EN SACAROSA DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON I-181

Dosis I-181	Colesterol en plasma* (mg/dl)			Triglicéridos en plasma* (mg/dl)		
	Antes de la extracción de sangre	Día 7	Día 14	Antes de la extracción de sangre	Día 7	Día 14
0 mg/kg	100 ± 3	106 ± 3	110 ± 6	170 ± 11	226 ± 16	195 ± 15
3 mg/kg	96 ± 2	94 ± 3	96 ± 3	144 ± 12	154 ± 15	171 ± 16
10 mg/kg	96 ± 3	82 ± 3	87 ± 3	183 ± 18	139 ± 10	165 ± 15
30 mg/kg	99 ± 3	78 ± 3	78 ± 2	166 ± 13	116 ± 9	118 ± 14
Controles alimentados con comida comercial	109 ± 2	107 ± 3	107 ± 3	61 ± 5	69 ± 5	67 ± 5

Aunque se han descrito numerosas modalidades de esta invención, será evidente que nuestros ejemplos básicos se pueden alterar para proporcionar otras modalidades que utilicen los compuestos y métodos de esta invención. Por lo tanto, se apreciará que el alcance de esta invención se va a definir por las reivindicaciones anexas en vez de por las modalidades específicas que han sido representadas a modo de ejemplo

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque:

X es -O-, -S- o -NR-;

R^1 es hidrógeno o un grupo alifático de 1 a 4 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, -OR, -SR, $-N(R)_2$, -N(R)C(O)R, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R o $-SO_2R$;

R^2 es halógeno, -R, -OR, -SR, $-N(R)_2$, -N(R)C(O)R, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R o $-SO_2R$ o Hy, en donde Hy se selecciona de un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros saturado o parcialmente insaturado monocíclico que tiene 1 a 2 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o

azufre, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

o R^1 y R^2 se toman juntos para formar un anillo, opcionalmente sustituido de 4 a 7 miembros parcialmente insaturado carbociclo- o heterociclo-, benzo- o de 5 a 6 miembros heteroarilo-fusionado;

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido que se selecciona de un grupo alifático de 1 a 6 átomos de carbono, un anillo de 3 a 8 miembros saturado o parcialmente insaturado monocíclico carbocíclico, fenilo, un anillo carbocíclico aromático bicíclico de 8 a 10 miembros; un anillo heterocíclico monocíclico de 4 a 8 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1 a 2 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre o un anillo heteroaromático bíclico de 8 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada uno de L^1 y L^2 es independientemente un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada de 1 a 6 miembros opcionalmente sustituida; o un grupo ciclopropilenilo, ciclobutilenilo u oxetanilo;

R^3 es hidrógeno, halógeno, -CN, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, $-SO_2R$, $-B(OH)_2$ o un anillo opcionalmente sustituido que se selecciona de fenilo o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; y

R^4 es hidrógeno o un anillo opcionalmente sustituido que se selecciona de un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado monocíclico de 3 a 8 miembros, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado monocíclico de 4 a 8 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, fenilo, un anillo arilo bicíclico de 8 a 10 miembros, un anillo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

y en donde, si L^2 es un enlace covalente, entonces R^4 no es hidrógeno; y

en donde el grupo $-L^2-R^4$ no es alquilo cuando R^2 es alquilo no sustituido; y

en donde el grupo $-L^1-R^3$ tomados juntos no es

alquilo no sustituido.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque X es –S-.

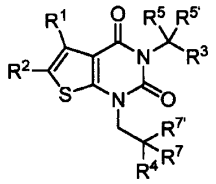
3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque R^2 es metilo o trifluorometilo.

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque R^2 es halógeno, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, u oxazolilo.

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque R^1 y R^2 se toman juntos para formar un anillo carboxílico parcialmente insaturado de 5 a 6 miembros.

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque R^3 es tetrazolilo, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, u –OR.

7. Un compuesto de fórmula II:



II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque:

R^1 es hidrógeno o un grupo alifático de 1 a 4 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con uno o más de

halógeno, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$ o $-SO_2R$;

R^2 es halógeno, -R, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$ o $-SO_2R$ o Hy, en donde Hy se selecciona de un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 8 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre o un anillo heteroaromático bicíclico de 8 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; o R^1 y R^2 se toman juntos para formar un anillo opcionalmente sustituido, de 4 a 7 miembros parcialmente insaturado carbociclo- o heterociclo-, benzo- o de 5 a 6 miembros heteroarilo-fusionado;

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido que se selecciona de un grupo alifático de 1 a 6 átomos de carbono, un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros, fenilo, un anillo carbocíclico aromático bicíclico de 8 a 10 miembros; un anillo heterocíclico monocíclico

saturado o parcialmente insaturado de 4 a 8 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre o un anillo heteroaromático bicíclico de 8 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R^3 es hidrógeno, halógeno, -CN, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-B(OH)_2$ o un anillo opcionalmente sustituido que se selecciona de fenilo o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

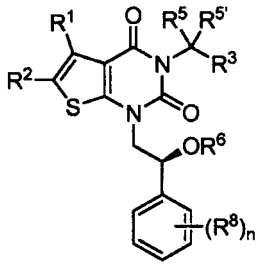
R^4 es un anillo fenilo o naftilo opcionalmente sustituido;

cada uno de R^5 y $R^{5'}$ es independientemente -R, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$ o $-SO_2R$; o R^5 y $R^{5'}$ se toman juntos para formar un grupo ciclopropilenilo, ciclobutilenilo u oxetanilo; y

Cada uno de R^7 y $R^{7'}$ es independientemente hidrógeno, -R, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$,

$-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$ o $-SO_2R$; o R^7 y $R^{7'}$ se toman juntos para formar un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros, o un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 8 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

8. Un compuesto de fórmula III:



III

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque:

R^1 es hidrógeno o un grupo alifático de 1 a 4 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$ o $-SO_2R$;

R^2 es halógeno, $-R$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$ o $-SO_2R$, o Hy, en donde Hy se selecciona de un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente

insaturado de 4 a 8 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; o R^1 y R^2 se toman juntos para formar un anillo, opcionalmente sustituido, de 4 a 7 miembros parcialmente insaturado, carbociclo- o heterociclo-, benzo- o heteroarilo-fusionado de 5 a 6 miembros;

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido que se selecciona de un grupo alifático de 1 a 6 átomos de carbono, un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros, fenilo, un anillo carbocíclico aromático bicíclico de 8 a 10 miembros; un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 8 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8 a 10 miembros que

tiene 1 a 5 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R^3 es hidrógeno, halógeno, -CN, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $SO_2N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, $-SO_2R$, $-B(OH)_2$ o un anillo opcionalmente sustituido que se selecciona de fenilo o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

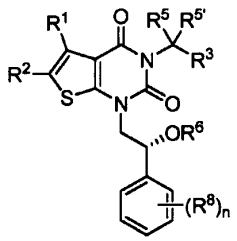
cada uno de R^5 y $R^{5'}$ es independientemente -R, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R o $-SO_2R$; o R^5 y $R^{5'}$ se toman juntos para formar un grupo ciclopropilenilo, ciclobutilenilo u oxetanilo;

R^6 es -R, $-C(O)N(R)_2$ o -C(O)R;

cada R^8 se selecciona independientemente de halógeno, -R, -OR, -SR, $-N(R)_2$ o deuterio; y

n es 0 a 5.

9. Un compuesto de fórmula IV:



IV

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque:

R^1 es hidrógeno o un grupo alifático de 1 a 4 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2RN(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R o $-SO_2R$;

R^2 es halógeno, -R, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R o $-SO_2R$; o Hy, en donde Hy se selecciona de un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 8 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroaromático monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; o R^1 y R^2 se toman juntos para formar un anillo, opcionalmente sustituido, de 4 a 7 miembros parcialmente insaturado, carbociclo- o heterociclo-, benzo- o heteroarilo-fusionado de 5 a 6 miembros;

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido que se selecciona de un grupo

alifático de 1 a 6 átomos de carbono, un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros, fenilo, un anillo carbocíclico aromático bicíclico de 8 a 10 miembros; un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 8 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre o un anillo heteroaromático bicíclico de 8 a 10 miembros que tiene 1 a 5 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R^3 es hidrógeno, halógeno, -CN, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $SO_2N(R_2)$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-B(OH)_2$ o un anillo opcionalmente sustituido que se selecciona de fenilo o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada uno de R^5 y $R^{5'}$ es independientemente -R, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$ o $-SO_2R$; o R^5 y $R^{5'}$ se toman juntos para formar un grupo ciclopropilenilo, ciclobutilenilo u oxetanilo;

R^6 es -R, $-C(O)N(R)_2$ o -C(O)R;

cada R^8 se selecciona independientemente de halógeno, -R, -OR, -SR, $-N(R)_2$ o deuterio; y

n es 0 a 5.

10. Una composición caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. Un método para inhibir ACC en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado porque comprende administrar al paciente la composición de conformidad con la reivindicación 10.

12. Un método para inhibir ACC en una muestra biológica, caracterizado porque comprende poner en contacto la muestra biológica con el compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

13. Un método para tratar un trastorno metabólico en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado porque comprende administrar al paciente la composición de conformidad con la reivindicación 10.

14. El método de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque el trastorno metabólico es obesidad.

15. El método de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque el trastorno metabólico es dislipidemia o hiperlipidemia.

16. El método de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque la obesidad es un síntoma del síndrome de Prader-Willi, síndrome de Bardet-Biedl, síndrome de Cohen o síndrome MOMO.

17. El método de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque la obesidad es un efecto secundario de la administración de otro medicamento, que incluye pero que no se limita a insulina, sulfunilureas, tiazolidinadionas, antipsicóticos, antidepresivos, estereoides, anticonvulsivantes (que incluyen fenitoina y valproato), pizotifeno, o anticonceptivos hormonales.

18. Un método para tratar cáncer u otro trastorno proliferativo en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado porque comprende administrar al paciente la composición de conformidad con la reivindicación 10.

19. Un método para tratar una infección micótica, parasitaria o bacteriana en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado porque comprende administrar al paciente la composición de conformidad con la reivindicación 10.

20. Un método para inhibir ACC en una planta, caracterizado porque comprende poner en contacto la planta con el compuesto de conformidad conla reivindicación 1.

RESUMEN DE LA *INVENCION*

La presente invención proporciona compuestos, específicamente derivados de tienopirimidina útiles como inhibidores de acetil CoA carboxilasa (ACC), composiciones farmacéuticas de los mismos y métodos de uso de los mismos para tratar trastornos mediados por ACC tales como obesidad, dislipidemia, hiperlipidemia, infecciones micóticas, parasitarias o bacterianas en un sujeto. La invención proporciona además un método para inhibir ACC en una planta que comprende poner en contacto a la planta con el compuesto inhibidor.