DESCRIPCIÓN

TIENOURACILCARBOXAMIDAS CÍCLICAS Y USOS DE LAS MISMAS

La presente solicitud se relaciona con novedosos derivados de 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida ("tienouracil"-carboxamidas), con procesos para su preparación, con su uso solos o en combinaciones para el tratamiento y/o prevención de enfermedades y con su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades, en particular para el tratamiento y/o prevención de trastornos pulmonares y cardiovasculares.

El nucleósido endógeno de purina, adenosina se forma ubicuo y modula, como molécula señal importante, un gran número de procesos fisiológicos y fisiopatológicos. La mayor parte se forman durante la degradación intra y extracelular de nucleótidos de adenina, y una cantidad más pequeña se forma durante la hidrólisis intracelular de *S*-adenosil homocisteína. En condiciones fisiológicas, la adenosina extracelular se puede fosforilar de nuevo por la adenosina quinasa a monofosfato de adenosina (AMP) o reorganizar mediante la adenosina desaminasa a inosina. La concentración extracelular es entre 30 y 300 nM. Como resultado del daño tisular causado, por ejemplo, por hipoxia, en la reacción de inflamación y durante el estrés oxidativo, hay un aumento de la formación y acumulación de adenosina, de tal manera que la concentración extracelular puede aumentar a un máximo de 15 µM.

Las acciones biológicas de la adenosina están mediadas a través de receptores acoplados a la proteína G localizados en la membrana plasmática. Por ahora, se han demostrado cuatro subtipos de receptores de adenosina: receptor de adenosina A1 (A1R), receptor de adenosina A2a (A2aR), receptor de adenosina A2b (A2bR) y receptor de adenosina A3 (A3R). Dentro de los receptores de adenosina mencionados anteriormente, el receptor A2b tiene la afinidad más débil para la adenosina. Por esta razón, a diferencia de los otros receptores de adenosina, no se activa en condiciones fisiológicas normales. Los receptores A1 y A3 se acoplan a proteínas Gi que inhiben la adenilato ciclasa, mientras que los receptores A2a y A2b, a través de proteínas Gs, estimulan la adenilato ciclasa, lo que causa un aumento intracelular de AMPc. A través de proteínas Gq, tanto el receptor A1, el A3 y el A2b activan la fosfolipasa C, que escinde el fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato unido a la membrana en inositol-1,4,5-trifosfato y diacilglicerol. Este a su vez conduce a un aumento de la concentración de calcio intracelular y la activación de otras proteínas diana tales como proteína quinasa C y las MAP quinasas.

Los receptores A2b se expresan en células de músculo liso y epitelial pulmonar, células de músculo liso y endotelial vascular, fibroblastos y también células inflamatorias. La expresión del receptor A2b en la superficie celular es un proceso dinámico y es mucho mayor, por ejemplo, por hipoxia, factores inflamatorios y radicales libres. Los receptores A2b activados por adenosina conducen a la formación y liberación de citoquinas pro-inflamatorias y pro-fibróticas tales como, por ejemplo, IL-6, IL-4 y IL-8. Los estudios han demostrado que el receptor A2b juega un papel importante en la fase crónica de los trastornos pulmonares durante la remodelación de tejidos y promueve, *inter alia* la diferenciación de los fibroblastos en miofibroblastos, lo que resulta en la síntesis mejorada y la deposición de colágeno.

En muestras de tejido pulmonar de pacientes que padecen de fibrosis pulmonar idiopática, COPD e hipertensión pulmonar asociada con COPD [Zhou *et al., PLoS One* 5, e9224 (2010); Selmann *et al., PLoS One* 2, e482 (2007)] y varios modelos en animales de trastornos pulmonares fibro-proliferativos [Karmouty-Quintana *et al., Am. J. Respir. Cell. [mol%] Biol.*, publ. online, 15. July 2013; Karmouty-Quintana *et al., Faseb J.* 26, 2546-2557

(2012); Sun *et al., J. Clin. Invest*. 116, 2173-2182 (2006)], fue posible detectar un aumento de la expresión del receptor A2b. En el modelo en animales de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina e hipertensión pulmonar en el ratón, un anulamiento genético del receptor A2b resultó tanto en la inhibición de la progresión de fibrosis pulmonar como en la remodelación vascular pulmonar y la resultante hipertensión pulmonar [Karmouty-Quintana *et al., Faseb J.* 26, 2546-2557 (2012)]. Se asume que la liberación *inter alia* de endotelina-1 (ET-1) e interleucina-6 (IL-6) de las células vasculares, que es modulada por el receptor A2b, juega un papel durante el desarrollo de hipertensión pulmonar asociada con fibrosis pulmonar. La estimulación de endotelio arterial pulmonar humano y células de músculo liso con 5'-(*N*-etilcarboxamido)adenosina (NECA), un análogo de adenosina, resulta en la liberación de ET-1 e IL-6, que se puede prevenir mediante la inhibición del receptor A2b [Karmouty-Quintana *et al., Faseb J.* 26, 2546-2557 (2012)]. Se encontraron concentraciones elevadas de endotelina-1- e IL-6 en tejido pulmonar y suero de pacientes que padecen de hipertensión pulmonar [Giaid *et al., N. Engl. J. Med.* 329, 1967-1968 (1993); Steiner *et al., Circ. Res.* 104, 236-244 (2009)]. Adicionalmente, dado que, la liberación mediada por el receptor A2b de *inter alia* IL-6 y otros mediadores profibróticos y la estimulación de la diferenciación de los fibroblastos en miofibroblastos en el pulmón conduce a la inducción de la fibrosis. La estimulación de los fibroblastos humanos con NECA conduce a la liberación de IL-6 que se incrementa por la hipoxia y se puede prevenir mediante la inhibición del receptor A2b. Fue posible demostrar un aumento de la expresión de IL-6 en pacientes que padecen de fibrosis pulmonar idiopática y en modelos en animales de fibrosis pulmonar [Zhong *et al., Am. J. Respir. Cell. [mol%] Biol.* 32, 2-8 (2005); Cavarra *et al., Am. J. Physiol. Lung Cell. [mol%] Physiol.* 287, L1186-L1192 (2004)].

El receptor A2b también juega un papel importante en la remodelación tisular después de infarto de miocardio. En el modelo en animales de la ligadura permanente de la arteria coronaria en el ratón, la inhibición del receptor A2b resultó en una reducción de la actividad de caspasa-1 y la invasión de células inflamatorias en el tejido del corazón y las citocinas y moléculas de adhesión en plasma y en una mejora de la función cardíaca sistólica y diastólica [Toldo *et al*., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 343, 587-595 (2012)].

Por lo tanto, dado que el receptor A2b juega un papel importante en muchos trastornos, lesiones y cambios patológicos cuya etiología y/o progresión están asociadas con eventos inflamatorios y/o de proliferación y remodelación del tejido y de los vasos fibro-proliferativos. Estos pueden estar en los trastornos particulares de y/o daños en el pulmón, el sistema cardiovascular o el riñón, o pueden ser un trastorno de la sangre, una enfermedad neoplásica u otros trastornos inflamatorios.

Los trastornos y daños en el pulmón que se pueden mencionar en este contexto son, en particular fibrosis pulmonar idiopática, hipertensión pulmonar, el síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), asma y fibrosis quística. Trastornos de y daños en el sistema cardiovascular en el cual el receptor A2b está implicado son, por ejemplo, cambios en los tejidos después de un infarto del miocardio y asociado con insuficiencia cardíaca. Los trastornos renales son, por ejemplo, insuficiencia renal y fallo renal. Un trastorno de la sangre es, por ejemplo, anemia de células falciformes. Los ejemplos de la degradación del tejido y remodelación durante los procesos neoplásicos son la invasión de las células cancerosas en el tejido sano (formación de metástasis) y neovascularización (neoangiogénesis). Otra enfermedad inflamatoria donde está implicado el receptor A2b es, por ejemplo, esclerosis múltiple.

La fibrosis idiopática pulmonar o fibrosis pulmonar idiopática (IPF) es una enfermedad pulmonar progresiva que, sin tratamiento, da como resultado la muerte en una media de 2.5 a 3.5 años después del diagnóstico. En el momento del diagnóstico, los pacientes se

encuentran en la mayoría de los casos más de 60 años de edad, siendo levemente los hombres más frecuentemente afectados que las mujeres. El inicio de la IPF es insidioso y caracterizado por una creciente falta de aliento y tos seca. IPF pertenece al grupo de las neumonías intersticiales idiopáticas (IIP), un grupo heterogéneo de trastornos pulmonares caracterizadas por fibrosis e inflamación de gravedad variable que se puede distinguir utilizando criterios clínicos, de imágenes y de tejidos finos. Dentro de este grupo, la fibrosis pulmonar idiopática es de particular importancia debido a su frecuencia y la progresión agresiva [Ley *et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 183, 431-440 (2011)]. IPF puede ocurrir ya sea de forma esporádica o ser hereditaria. Hasta el momento, se desconocen las causas. Sin embargo, en los últimos años se han realizado numerosos indicios de que el daño crónico del epitelio alveolar conduce a la liberación de mediadores/citoquinas profibróticos seguido de aumento de la proliferación de fibroblastos y la formación de aumento de fibra de colágeno, resultando en una fibrosis irregular y la estructura de panal típica del pulmón [Strieter *et al.,Chest* 136, 1364-1370 (2009)]. Las secuelas clínicas de fibrotización son una disminución de la elasticidad del tejido pulmonar, una capacidad de difusión reducida y el desarrollo de hipoxia severa. Con respecto a la función pulmonar, se puede detectar un correspondiente empeoramiento de la capacidad vital forzada (FVC) y la capacidad de difusión (DLCO). Las comorbilidades importantes y esenciales para el pronóstico de la IPF son exacerbación aguda e hipertensión pulmonar [Beck *et al., Pneumologe* 10, 105-111 (2013)]. La prevalencia de la hipertensión pulmonar en los trastornos pulmonares intersticiales es 10-40% [Lettieri *et al., Chest* 129, 746-752 (2006); Behr *et al., Eur. Respir. J.* 31, 1357-1367 (2008)]. Actualmente, no existe ningún tratamiento curativo para la IPF - excepto para el trasplante de pulmón.

La hipertensión pulmonar (PH) es una enfermedad pulmonar progresiva que, sin tratamiento, conduce a la muerte en una media de 2.8 años después del diagnóstico. Por definición, la presión pulmonar arterial media (PAPm) en caso de hipertensión pulmonar crónica es > 25 mm de Hg en reposo o > 30 mm de Hg durante el esfuerzo (valor normal de < 20 mm Hg). La fisiopatología de la hipertensión pulmonar se caracteriza por la vasoconstricción y la remodelación de los vasos pulmonares. En PH crónica hay neomuscularización principalmente de los vasos pulmonares no muscularizados, y los músculos vasculares de los vasos ya muscularizados aumento en circunferencia. Esta obliteración cada vez mayor de circulación pulmonar resulta en tensión progresiva en el lado derecho del corazón, lo que conduce a una salida reducida desde el lado derecho del corazón y finalmente termina en la insuficiencia cardíaca derecha [M. Humbert et al., *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004, *43*, 13S-24S]. La hipertensión arterial pulmonar idiopática (o primaria) (IPAH) es un trastorno muy poco común, mientras que la hipertensión pulmonar secundaria (no-PAH PH, NPAHPH) es muy común, y se cree que ésta es el tercer grupo más común de los trastornos cardiovasculares después de la enfermedad coronaria y la hipertensión sistémica [Naeije, en: A. J. Peacock *et al.* (Eds.), *Pulmonary Circulation. Diseases and their treatment*, 3rd edition, Hodder Arnold Publ., 2011, p. 3]. Desde 2008, la hipertensión pulmonar se clasifica de acuerdo con la clasificación de Dana Point en varios subgrupos de acuerdo con la etiología respectiva [D. Montana and G. Simonneau, en: A. J. Peacock *et al.* (Eds.), *Pulmonary Circulation. Diseases and their treatment*, 3rd edition, Hodder Arnold Publ., 2011, pp. 197-206].

A pesar de todos los avances en la terapia de PH no hay hasta ahora ninguna posibilidad de curación de esta grave enfermedad. Las terapias estándar disponibles en el mercado (por ejemplo, análogos de la prostaciclina, antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de la fosfodiesterasa) son capaces de mejorar la calidad de vida, la tolerancia al ejercicio y el pronóstico de los pacientes. Estos son los principios terapéuticos que se administran por vía sistémica y actúan principalmente hemodinámicamente mediante la modulación de tono

de los vasos. La aplicabilidad de estos medicamentos es limitada debido a los efectos secundarios, algunos de los cuales son graves, y/o formas de administración complicadas. El período durante el cual la situación clínica de los pacientes se puede mejorar o estabilizar por monoterapia específica es limitado (por ejemplo, debido al desarrollo de la tolerancia). Eventualmente, la terapia aumenta y por lo tanto se aplica una terapia de combinación, donde una pluralidad de medicamentos se debe dar al mismo tiempo. Actualmente, estas terapias estándar están aprobadas únicamente para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH). En el caso de formas secundarias de PH tal como PH-COPD, estos principios terapéuticos (por ejemplo, sildenafil, bosentan) fracasan en estudios clínicos puesto que, como resultado de vasodilatación no selectiva, conducen a una reducción (desaturación) del contenido de oxígeno arterial en los pacientes. La razón probable de esto es un efecto desfavorable sobre la adaptación de ventilación-perfusión en el pulmón en los trastornos pulmonares heterogéneos debido a la administración sistémica de vasodilatadores no selectivos [I. Blanco et al., Am. *J. Respir. Crit. Care Med.* 2010, *181*, 270-278; D. Stolz *et al.*, *Eur. Respir. J.* 2008, *32*, 619-628].

Las terapias de combinación novedosas son una de las opciones terapéuticas futuras más prometedores para el tratamiento de la hipertensión pulmonar. A este respecto, el hallazgo de mecanismos farmacológicos novedosos para el tratamiento de PH es de particular interés [Ghofrani *et al.*, *Herz* 2005, *30*, 296-302; E. B. Rosenzweig, *Expert Opin. Emerging Drugs* 2006, *11*, 609-619; T. Ito *et al*., *Curr. Med. Chem.* 2007, *14*, 719-733]. En particular, los nuevos enfoques terapéuticos que se pueden combinar con los conceptos de terapia ya en el mercado, pueden formar la base de un tratamiento más eficiente y por lo tanto ser de gran ventaja para los pacientes.

En el contexto de la presente invención, el término "hipertensión pulmonar" incluye tanto sub-formas primaria y secundaria (NPAHPH) como se define de acuerdo con la clasificación Dana Point de acuerdo con su respectiva etiología [D. Montana and G. Simonneau, en: A. J. Peacock *et al.* (Eds.), *Pulmonary Circulation. Diseases and their tratamiento*, 3rd edition, Hodder Arnold Publ., 2011, pp. 197-206; Hoeper *et al.*, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2009, *54 (1)*, Suppl. S, p85-p96]. Estos incluyen, en particular, en el grupo 1 la hipertensión arterial pulmonar (PAH), que, entre otros, abarca formas idiopática y familiar (IPAH y FPAH, respectivamente). Adicionalmente, PAH también abarca la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido y de la hipertensión arterial pulmonar asociada (APAH) asociada a colagenosis, lesiones de derivación pulmonar sistémica congénita, hipertensión portal, infecciones por VIH, la ingesta de ciertos fármacos y medicamentos (por ejemplo, de supresores del apetito) , con trastornos que tienen un componente significativo venoso/capilar tal como el trastorno venooclusiva pulmonar y hemangiomatosis capilar pulmonar, o con otros trastornos tales como trastornos de la tiroides, enfermedades de almacenamiento de glucógeno, enfermedad de Gaucher, telangiectasia hereditaria, hemoglobinopatías, trastornos mieloproliferativos y esplenectomía. El grupo 2 de la clasificación de Dana Point comprende pacientes con PH que presentan un trastorno cardíaco causal izquierdo, tal como trastornos ventricular, auricular o valvular. El grupo 3 comprende formas de hipertensión pulmonar asociada a un trastorno pulmonar, por ejemplo, con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfermedad pulmonar intersticial (ILD), fibrosis pulmonar (IPF), y/o hipoxemia (por ejemplo, síndrome de apnea del sueño, hipoventilación alveolar, mal de altura crónico, deformidades hereditarias). El grupo 4 incluye a los pacientes con PH que presentan trastornos embólicos y/o trombóticos crónicos, por ejemplo, en el caso de obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares proximal y distal (CTEPH) o embolias no trombóticas (por ejemplo, como resultado de trastornos tumorales, parásitos, cuerpos extraños). Las formas menos comunes de hipertensión

pulmonar, tal como en pacientes que padecen de sarcoidosis, histiocitosis X o linfangiomatosis, se resumen en el grupo 5.

El síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS) es una reacción de rechazo crónico después de un trasplante de pulmón. Dentro de los primeros cinco años después de un trasplante de pulmón, aproximadamente 50-60% de todos los pacientes, dentro de los primeros nueve años más del 90% de los pacientes se ven afectados [Estenne *et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 166, 440-444 (2003)]. La causa de la enfermedad no se ha dilucidado. A pesar de numerosas mejoras en el tratamiento de pacientes de trasplante, el número de casos de BOS apenas ha cambiado en los últimos años. BOS es la complicación más importante a largo plazo en trasplantes pulmonares y se considera que es la principal razón para el hecho de que las tasas de supervivencia sean todavía muy por debajo de las de otros trasplantes de órganos. BOS es un evento inflamatorio que se asocia con cambios en el tejido de pulmón que afecta principalmente a las pequeñas vías respiratorias. Los daños y cambios inflamatorios de las células epiteliales y las estructuras subepiteliales de las vías respiratorias más pequeñas conducen a fibroproliferación excesiva, debido a la regeneración ineficaz del epitelio y la reparación tisular aberrante. Existe cicatrización y, finalmente, la destrucción de los bronquios y también la formación de coágulos de tejido de granulación en las pequeñas vías respiratorias y alvéolos, en ocasiones con afectación vascular. El diagnóstico se basa en la función pulmonar. En BOS, hay un empeoramiento de la FEV1 en comparación con el promedio de los dos mejores valores medidos después de la operación. Actualmente, no existe un tratamiento curativo del BOS. Algunos de los pacientes muestran mejoras durante inmunosupresión más intensiva, los pacientes no muestran ninguna respuesta empeoramiento experiencia persistente de tal manera que el retrasplante se indica, pacientes que no presentan ninguna experiencia de respuesta de empeoramiento persistente de tal manera que se indica retrasplante

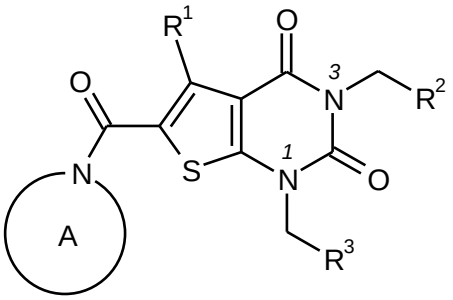
La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) es una enfermedad pulmonar de progreso lento que se caracteriza por una obstrucción del flujo respiratorio que es causada por el enfisema pulmonar y/o la bronquitis crónica. Los primeros síntomas de la enfermedad por lo general se manifiestan durante la cuarta o quinta década de la vida. En los años posteriores de la vida, la falta de respiración empeora y la tos con frecuencia se manifiesta, asociado con abundante y en algunos casos la expectoración purulenta y estenosis de la respiración hasta la dificultad respiratoria (disnea). La COPD es una enfermedad principalmente de los fumadores: El tabaquismo es la causa del 90% de todos los casos de COPD y de un 80-90% de todas las muertes relacionadas con la COPD. La COPD es un problema médico grande y constituye la sexta causa más frecuente de muerte en todo el mundo. De las personas mayores de 45, aproximadamente 4-6% están afectados. Aunque la obstrucción del flujo respiratorio puede ser sólo parcial y temporal, la COPD no se puede curar. De acuerdo con lo anterior, el objetivo del tratamiento es mejorar la calidad de vida, para aliviar los síntomas, para evitar un empeoramiento agudo y para retardar el deterioro progresivo de la función pulmonar. Los tratamientos farmacológicos existentes, que apenas han cambiado en las últimas dos o tres décadas, son el uso de broncodilatadores para abrir las vías respiratorias obstruidas, y en ciertas situaciones corticosteroides para controlar la inflamación del pulmón [P. J. Barnes, *N. Engl. J. Med.* 343, 269-280 (2000)]. La inflamación crónica de pulmón, causada por el humo del cigarrillo u otros irritantes, es la fuerza impulsora del desarrollo de la enfermedad. El mecanismo básico comprende células inmunes que, durante la reacción inflamatoria de los pulmones, proteasas de liberación y diversas citoquinas que causan el enfisema pulmonar y la remodelación de los bronquios.

Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar nuevas sustancias que actúan como antagonistas potentes y selectivos del receptor A2b de la adenosina y que son

apropiados como tales para el tratamiento y/o prevención, en particular, de los trastornos pulmonares y cardiovasculares.

WO 98/54190-A1 y WO 00/12514-A1 revelan tieno[2,3-d]pirimidinadionas (tienouracilos) que tienen actividad inmunosupresora. WO 02/064598-A1 y WO 2004/014916-A1 describe derivados bicíclicos de pirimidina como inhibidores de metaloproteinasas de la matriz (MMPs), en particular de MMP-13. Otros derivados bicíclicos de pirimidina se revelan en WO 2005/117890-A2 como antagonistas de CCR2 en particular para el tratamiento de trastornos inflamatorios, y EP 1 847 541-A1 reivindica los derivados bicíclicos de pirimidina como antagonistas de GnRH para el tratamiento de trastornos dependientes de la hormona. US 7 928 111-B2 describe derivados de tienopirimidona que tiene propiedades que mejoran el sabor. WO 2007/103776-A2 revela tieno[2,3-d]pirimidinadionas como antagonistas del receptor A2a de la adenosina que son apropiados en particular para el tratamiento de trastornos del CNS y adicciones. WO 2013/071169-A1 reivindica tieno[2,3-d]pirimidinadionas como inhibidores de ACC para el tratamiento de infecciones y trastornos metabólicos.

La presente invención provee los compuestos de la fórmula general (I)

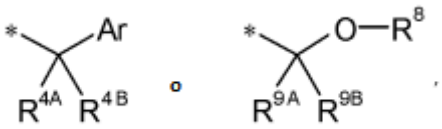


(I)

en la cual

R^1 representa hidrógeno, metilo o etilo, donde metilo y etilo puede ser sustituido hasta tres veces por flúor,

R^2 representa metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, 2,2-difluorovinilo, 3,3-difluoroalilo o propargilo o representa un grupo de la fórmula



en la cual * indica el punto de unión con el grupo CH_2,

Ar representa fenilo o heteroarilo de 5- o 6-miembros que tiene hasta dos átomos de nitrógeno en el anillo,

donde fenilo y heteroarilo puede ser mono- o disustituido por radicales idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxi y trifluorometoxi,

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

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

o

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

R^{8} representa metilo o trifluorometilo

y

R^{9A} y R^{9B} independientemente uno del otro representa hidrógeno, metilo o trifluorometilo,

R^{3} representa alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7) o [cicloalquilo (C_3-C_7)-]metilo,

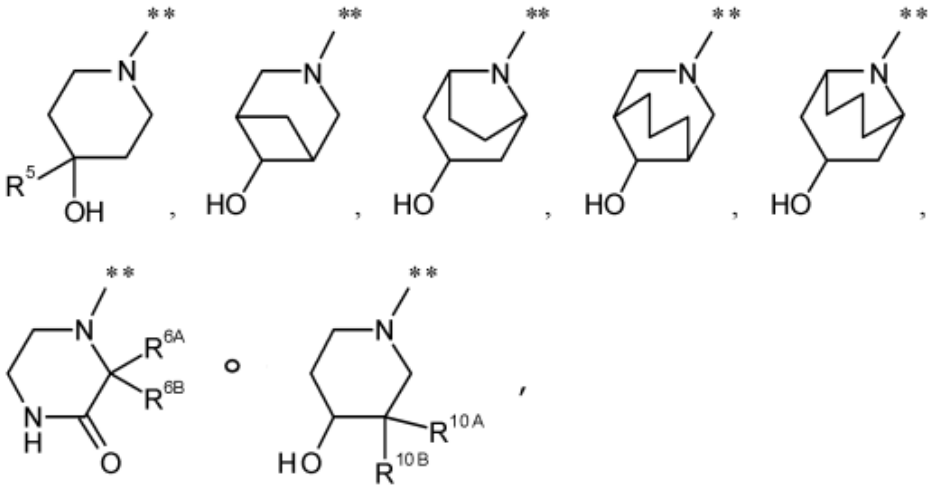
donde alquilo y alquenilo pueden ser sustituidos hasta tres veces y cicloalquilo puede ser sustituido hasta dos veces por flúor

y

donde en alquilo y cicloalquilo hasta dos grupos CH_2 se pueden reemplazar por -O- o -S-, con la condición de que haya al menos dos átomos de carbono entre tales heteroátomos incluyendo el átomo N^1 del uracilo,

y

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



en la cual ** indica el punto de unión con el grupo carbonilo,

R^{5} representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo, hidroximetilo o etilo,

R^{6A} y R^{6B} cada uno independientemente uno del otro representa hidrógeno, metilo o etilo,

R^{10A} representa metilo, etilo, hidroxi o metoxi,

y

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

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Los compuestos de acuerdo con la invención son los compuestos de la fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos abarcados por la fórmula (I) de las fórmulas mencionadas a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales y los compuestos abarcados por fórmula (I) y mencionados a continuación como ejemplos de trabajo, y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, si los compuestos abarcados por la fórmula (I) y mencionados a continuación no son ya sales, solvatos y solvatos de las sales.

Las sales preferidas en el contexto de la presente invención son las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención. También se abarcan las sales que no son en sí mismas apropiadas para aplicaciones farmacéuticas, pero se pueden utilizar, por ejemplo, para el aislamiento, purificación o almacenamiento de los compuestos de acuerdo con la invención.

Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención incluyen sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo, sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido benzoico y ácido embónico.

Los solvatos en el contexto de la invención se describen como aquellas formas de los compuestos de acuerdo con la invención que forman un complejo en el estado sólido o líquido mediante la coordinación con moléculas de solvente. Los hidratos son una forma específica de los solvatos en los que la coordinación es con agua. Los solvatos preferidos en el contexto de la presente invención son hidratos.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden, dependiendo de su estructura, existir en diferentes formas estereoisoméricas, i.e., en la forma de isómeros de configuración, o bien, opcionalmente, como isómeros conformacionales (enantiómeros y/o diastereoisómeros, incluyendo aquellos en el caso de atropisómeros). Por consiguiente, la presente invención abarca los enantiómeros y diastereómeros, y las respectivas mezclas de los mismos. Los componentes estereoisoméricos homogéneos se pueden aislar a partir de tales mezclas del enantiómeros y/o diastereómeros de una manera conocida; los procesos de cromatografía se utilizan preferiblemente para este fin, especialmente cromatografía HPLC en una fase aquiral o quiral.

Cuando los compuestos de acuerdo con la invención se pueden presentar en formas tautoméricas, la presente invención abarca todas las formas tautoméricas.

La presente invención también abarca todas las variantes isotópicas apropiadas de los compuestos de acuerdo con la invención. Una variante isotópica de un compuesto de acuerdo con la invención se entiende en este documento, un compuesto en el sentido en el cual al menos un átomo dentro del compuesto de acuerdo con la invención se ha intercambiado por otro átomo del mismo número atómico, pero con una masa atómica diferente de la masa atómica que se produce por lo general o predominantemente en la

naturaleza. Los ejemplos de los isótopos que se pueden incorporar en un compuesto de acuerdo con la invención son los de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tal como ^{2}H (deuterio), ^{3}H (tritio), ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{33}P, ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S, ^{36}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{129}I y ^{131}I. Las variantes isotópicas particulares de un compuesto de acuerdo con la invención, especialmente aquellos en los cuales se han incorporado uno o más isótopos radioactivos, pueden ser beneficiosas, por ejemplo, para el examen del mecanismo de acción o de la distribución del compuesto activo en el cuerpo; debido a la relativamente fácil capacidad de preparación y detección, especialmente compuestos marcados con isótopos ^{3}H o ^{14}C son apropiados para este propósito. Además, la incorporación de isótopos, por ejemplo, de deuterio, puede conducir a determinadas ventajas terapéuticas como consecuencia de una mayor estabilidad metabólica del compuesto, por ejemplo, para una extensión de la vida media en el cuerpo o a una reducción en la dosis activa requerida; tales modificaciones de los compuestos de acuerdo con la invención pueden, por lo tanto, en algunos casos también constituir una realización preferida de la presente invención. Las variantes isotópicas de los compuestos de acuerdo con la invención se pueden preparar por procedimientos usuales en general conocidos para los expertos en el arte, por ejemplo, por los métodos descritos a continuación y los procedimientos reportados en los ejemplos de trabajo, mediante el uso de modificaciones isotópicas correspondientes de los reactivos particulares y/o los compuestos de partida en el mismo.

Además, la presente invención también abarca profármacos de los compuestos de acuerdo con la invención. El término "profármacos" se refiere en este documento a compuestos que pueden por sí mismos ser biológicamente activos o inactivos, pero se vuelven presentes en el cuerpo, por ejemplo, mediante una ruta metabólica o hidrolítica, a los compuestos de acuerdo con la invención.

En el contexto de la presente invención, a menos que se especifique lo contrario, los sustituyentes y los radicales se definen de la siguiente manera:

Alquilo (C_1-C_6) y alquilo (C_2-C_4) en el contexto de la invención representan un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 y 2 a 4 átomos de carbono, respectivamente. Se prefiere un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos preferidos incluyen: metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, *n*-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, neopentilo, *n*-hexilo, 2-hexilo y 3-hexilo.

Alquenilo (C_2-C_6) y alquenilo (C_2-C_4) en el contexto de la invención representan un radical alquenilo de cadena lineal o ramificada que tiene un doble enlace y 2 a 6 y 2 a 4 átomos de carbono, respectivamente. Se prefiere un radical alquenilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos preferidos incluyen: vinilo, prop-1-en-1-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), prop-1-en-2-ilo (isopropenilo), 2-metilprop-2-en-1-ilo, but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, but-3-en-1-ilo, pent-2-en-1-ilo, pent-3-en-1-ilo, pent-4-en-1-ilo, 3-metilbut-2-en-1-ilo y 4-metilpent-3-en-1-ilo.

Cicloalquilo (C_3-C_7) y cicloalquilo (C_3-C_6) en el contexto de la invención representan un grupo cicloalquilo monocíclico saturado que tiene 3 a 7 y 3 a 6 átomos de carbono, respectivamente. Se prefiere un radical cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos preferidos incluyen: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Heteroarilo de 5 miembros en la definición del grupo Ar representa un heterociclo aromático (radical heteroaromático) que tiene un total de 5 átomos en el anillo que contiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo y está unido a través de un átomo de carbono del anillo o

un átomo de nitrógeno del anillo. Los ejemplos incluyen: pirrolilo, pirazolilo e imidazolilo. Se da preferencia a imidazolilo.

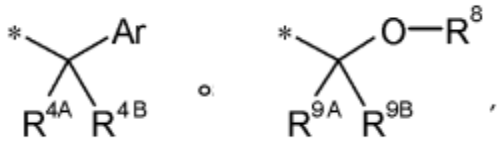
Heteroarilo de 6 miembros en la definición del grupo Ar representa un heterociclo aromático (radical heteroaromático) que tiene un total de 6 átomos en el anillo que contiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo y está unido a través de un átomo de carbono del anillo. Los ejemplos incluyen: piridilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo. Se da preferencia a piridilo.

En el contexto de la presente invención, es el caso que para todos los radicales que ocurren más de una vez, su significado es independiente de los otros. Cuando los radicales en los compuestos de acuerdo con la invención son sustituidos, los radicales pueden ser mono- o polisustituidos, a menos que se especifique lo contrario. Se prefiere la sustitución por uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes. Se da preferencia particular a la sustitución con un sustituyente.

En una realización particular, la presente invención abarca compuestos de la fórmula (I) en la cual

R^1 representa hidrógeno, metilo, difluorometilo, trifluorometilo o etilo,

R^2 representa metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclopropilmetil o propargilo o representa un grupo de la fórmula



en la cual * indica el punto de unión con el grupo CH_2,

Ar representa fenilo o heteroarilo de 5- o 6-miembros que tiene hasta dos átomos de nitrógeno en el anillo,

donde fenilo y heteroarilo puede ser mono- o disustituido por radicales idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxi y trifluorometoxi,

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

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

o

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

R^8 representa metilo o trifluorometilo

y

R^{9A} y R^{9B} independientemente uno del otro representa hidrógeno, metilo o trifluorometilo,

R^3 representa alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7) o [cicloalquilo (C_3-C_7)-]metilo,

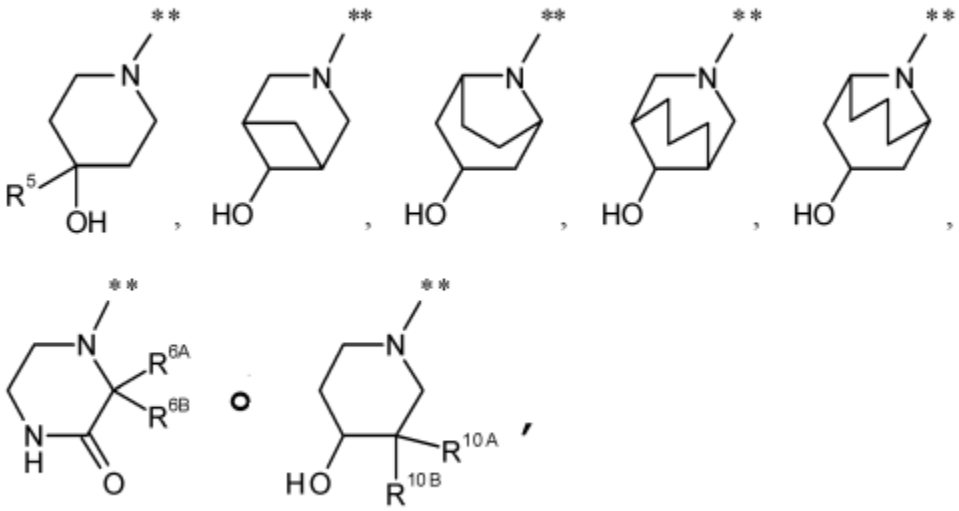
donde alquilo y alquenilo pueden ser sustituidos hasta tres veces y cicloalquilo puede ser sustituido hasta dos veces por flúor

y

donde en alquilo y cicloalquilo hasta dos grupos CH_2 se pueden reemplazar por -O- o -S-, con la condición de que haya al menos dos átomos de carbono entre tales heteroátomos incluyendo el átomo N^1 del uracilo,

y

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



en la cual ** indica el punto de unión con el grupo carbonilo,

R^5 representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo, hidroximetilo o etilo,

R^{6A} y R^{6B} cada uno independientemente uno del otro representa hidrógeno, metilo o etilo,

R^{10A} representa metilo o etilo,

y

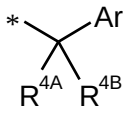
R^{10B} representa hidrógeno, metilo o etilo,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

En una realización adicional, la presente invención abarca los compuestos de la fórmula (I) en la cual

R^1 representa hidrógeno, metilo, difluorometilo o trifluorometilo,

R^2 representa metilo, etilo, *n*-propilo o isopropilo o representa un grupo de la fórmula



en la cual * indica el punto de unión con el grupo CH_2,

Ar representa fenilo o heteroarilo de 6 miembros que tiene hasta dos átomos de nitrógeno en el anillo,

donde fenilo y heteroarilo puede ser mono- o disustituido por radicales idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxi y trifluorometoxi,

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

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

o

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

R^3 representa alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7) o [cicloalquilo (C_3-C_7)-]metilo,

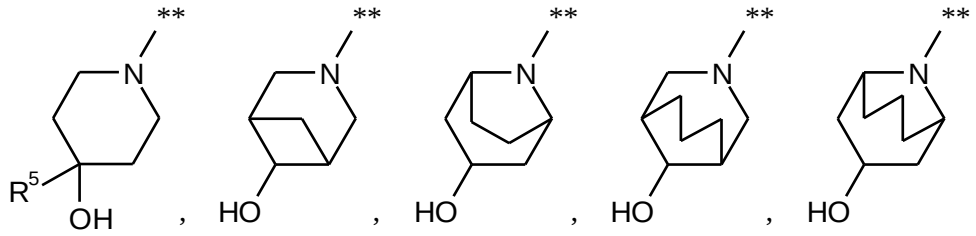
donde alquilo y alquenilo pueden ser sustituidos hasta tres veces y cicloalquilo puede ser sustituido hasta dos veces por flúor

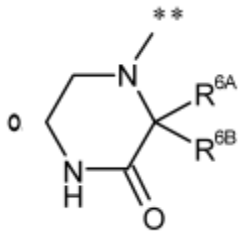
y

donde en alquilo y cicloalquilo hasta dos grupos CH_2 se pueden reemplazar por -O- o -S-, con la condición de que haya al menos dos átomos de carbono entre tales heteroátomos incluyendo el átomo N^1 del uracilo,

y

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





en la cual ** indica el punto de unión con el grupo carbonilo,

R^5 representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo o hidroximetilo,

y

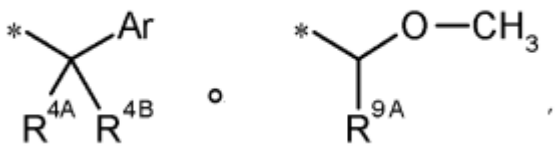
R^{6A} y R^{6B} cada uno independientemente uno del otro representa hidrógeno, metilo o etilo,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se da preferencia en el contexto de la presente invención a los compuestos de la fórmula (I) en la cual

R^1 representa metilo, difluorometilo, trifluorometilo, etilo o 1-fluoroetilo,

R^2 representa metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, 3,3-difluoroalilo o propargilo o representa un grupo de la fórmula



en la cual * indica el punto de unión con el grupo CH_2,

Ar representa fenilo o piridilo,

donde fenilo y piridilo pueden ser sustituidos por flúor, cloro, metilo o metoxi,

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

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

o

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

y

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

R^3 representa alquilo (C_2-C_4), alquenilo (C_2-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6) o [cicloalquilo (C_3-C_6)-]metilo,

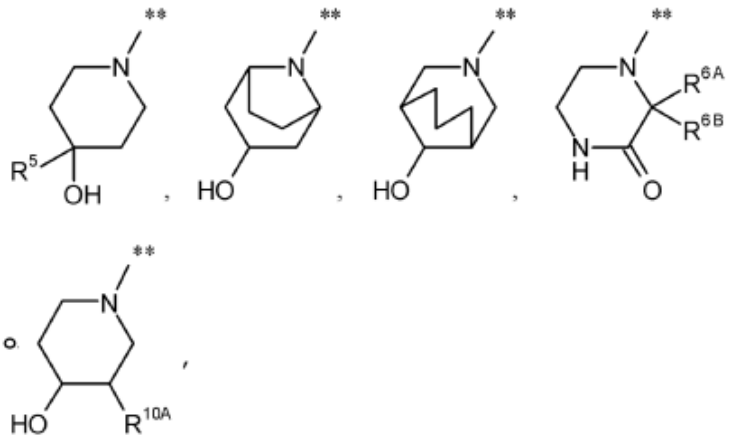
donde alquilo y alquenilo pueden ser sustituidos hasta tres veces y cicloalquilo puede ser sustituido hasta dos veces por flúor

y

donde en alquilo y cicloalquilo un grupo CH_2 se puede reemplazar por -O- o -S-, con la condición de que haya al menos dos átomos de carbono entre dicho heteroátomo y el átomo N^1 del uracilo,

y

el anillo A representa un aza heterociclo de la fórmula



en la cual ** indica el punto de unión con el grupo carbonilo,

R^5 representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo, hidroximetilo o etilo,

R^{6A} y R^{6B} independientemente uno del otro representa hidrógeno, metilo o etilo,

y

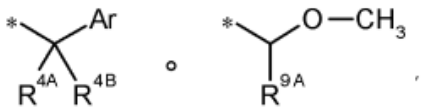
R^{10A} representa metilo o etilo,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

En una realización preferida adicional, la presente invención abarca los compuestos de la fórmula (I) en la cual

R^1 representa metilo, difluorometilo, trifluorometilo o etilo,

R^2 representa metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo o propargilo o representa un grupo de la fórmula



en la cual * indica el punto de unión con el grupo CH_2,

Ar representa fenilo o piridilo,

donde fenilo y piridilo pueden ser sustituidos por flúor, cloro, metilo o metoxi,

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

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

o

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

y

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

R^3 representa alquilo (C_2-C_4), alquenilo (C_2-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6) o [cicloalquilo (C_3-C_6)-]metilo,

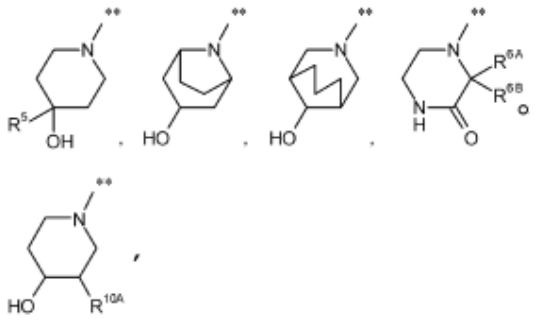
donde alquilo y alquenilo pueden ser sustituidos hasta tres veces y cicloalquilo puede ser sustituido hasta dos veces por flúor

y

donde en alquilo y cicloalquilo un grupo CH_2 se puede reemplazar por -O- o -S-, con la condición de que haya al menos dos átomos de carbono entre dicho heteroátomo y el átomo N^1 del uracilo,

y

el anillo A representa un aza heterociclo de la fórmula



en la cual ** indica el punto de unión con el grupo carbonilo,

R^5 representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo, hidroximetilo o etilo,

R^{6A} y R^{6B} independientemente uno del otro representa hidrógeno, metilo o etilo,

y

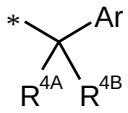
R^{10A} representa metilo o etilo,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

En una realización preferida adicional, la presente invención abarca compuestos de la fórmula (I) en la cual

R^1 representa metilo o trifluorometilo,

R^2 representa metilo, etilo, *n*-propilo o isopropilo o representa un grupo de la fórmula



en la cual * indica el punto de unión con el grupo CH_2,

Ar representa fenilo o piridilo,

donde fenilo y piridilo pueden ser sustituidos por flúor, cloro, metilo o metoxi,

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

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

o

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

R^3 representa alquilo (C_2-C_4), (C_2-C_4)-alquenilo, cicloalquilo (C_3-C_6) o [cicloalquilo (C_3-C_6)-]metilo,

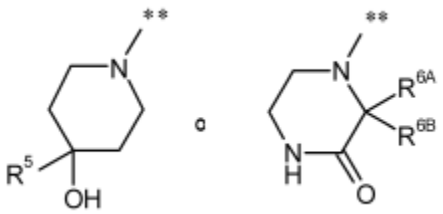
donde alquilo y alquenilo pueden ser sustituidos hasta tres veces y cicloalquilo puede ser sustituido hasta dos veces por flúor

y

donde en alquilo y cicloalquilo un grupo CH_2 se pueden reemplazar por -O- o -S-, con la condición de que haya al menos dos átomos de carbono entre dicho heteroátomo y el átomo N^1 del uracilo,

y

el anillo A representa un aza heterociclo de la fórmula



en la cual ** indica el punto de unión con el grupo carbonilo,

R^5 representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo o hidroximetilo,

y

R^{6A} y R^{6B} cada uno independientemente uno del otro representa hidrógeno, metilo o etilo,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Una realización particular de la presente invención se relaciona con los compuestos de la fórmula (I) en la cual

R^1 representa metilo o etilo,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Una realización particular adicional de la presente invención se relaciona con los compuestos de la fórmula (I) en la cual

R^1 representa difluorometilo o trifluorometilo

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Una realización particular adicional de la presente invención se relaciona con los compuestos de la fórmula (I) en la cual

R^2 representa metilo, etilo o isopropilo,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

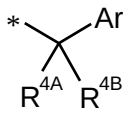
Una realización particular adicional de la presente invención se relaciona con los compuestos de la fórmula (I) en la cual

R^2 representa propargilo,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Una realización particular adicional de la presente invención se relaciona con los compuestos de la fórmula (I) en la cual

R^2 representa un grupo de la fórmula



en la cual * indica el punto de unión con el grupo CH_2,

Ar representa fenilo que puede ser sustituido por flúor, cloro, metilo o metoxi,

R^{4A} representa hidrógeno

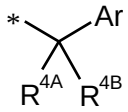
y

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

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Una realización particular adicional de la presente invención se relaciona con los compuestos de la fórmula (I) en la cual

R^2 representa un grupo de la fórmula



en la cual * indica el punto de unión con el grupo CH_2,

Ar representa fenilo que puede ser sustituido por flúor, cloro, metilo o metoxi,

R^{4A} representa hidrógeno o metilo,

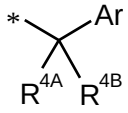
y

R^{4B} representa hidroxi,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Una realización particular adicional de la presente invención se relaciona con los compuestos de la fórmula (I) en la cual

R^2 representa un grupo de la fórmula



en la cual * indica el punto de unión con el grupo CH_2,

Ar representa fenilo que puede ser sustituido por flúor, cloro, metilo o metoxi,

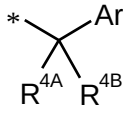
y

R^{4A} y R^{4B} cada uno representa flúor o se unen entre sí y junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo ciclopropilo,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Una realización particular adicional de la presente invención se relaciona con los compuestos de la fórmula (I) en la cual

R^2 representa un grupo de la fórmula



en la cual * indica el punto de unión con el grupo CH_2,

Ar representa piridilo

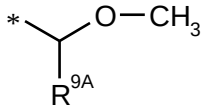
y

R^{4A} y R^{4B} ambos representan hidrógeno,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Una realización particular adicional de la presente invención se relaciona con los compuestos de la fórmula (I) en la cual

R^2 representa un grupo de la fórmula



en la cual * indica el punto de unión con el grupo CH_2

y

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

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Una realización particular adicional de la presente invención se relaciona con los compuestos de la fórmula (I) en la cual

R^3 representa alquilo (C_2-C_4), alquenilo (C_2-C_4) o cicloalquilo (C_3-C_6),

donde alquilo y alquenilo pueden ser sustituidos hasta tres veces por flúor

y

donde en alquilo y cicloalquilo un grupo CH_2 se pueden reemplazar por -O- o -S-, con la condición de que haya al menos dos átomos de carbono entre dicho heteroátomo y el átomo N^1 del uracilo,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

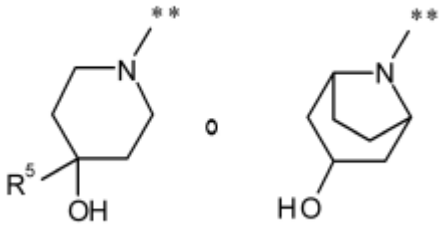
Una realización particular adicional de la presente invención se relaciona con los compuestos de la fórmula (I) en la cual

R^3 representa 2,2,2-trifluoroetilo o (trifluorometoxi)metilo,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Una realización particular adicional de la presente invención se relaciona con los compuestos de la fórmula (I) en la cual

el anillo A representa un aza heterociclo de la fórmula



en la cual ** indica el punto de unión con el grupo carbonilo,

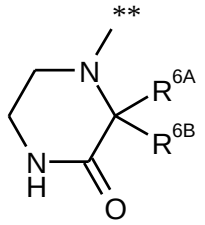
y

R^5 representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo, hidroximetilo o etilo,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Una realización particular adicional de la presente invención se relaciona con los compuestos de la fórmula (I) en la cual

el anillo A representa un aza heterociclo de la fórmula



en la cual ** indica el punto de unión con el grupo carbonilo,

y

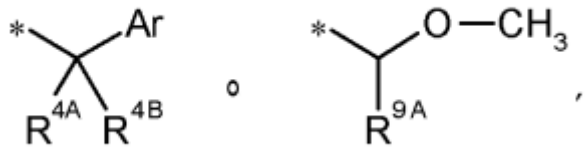
R^{6A} y R^{6B} cada uno independientemente uno del otro representa hidrógeno, metilo o etilo,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

En el contexto de la presente invención, se da particular preferencia a los compuestos de la fórmula (I) en la cual

R^1 representa metilo, difluorometilo, trifluorometilo o etilo,

R^2 representa metilo, etilo, isopropilo o propargilo o representa un grupo de la fórmula



en la cual * indica el punto de unión con el grupo CH_2,

Ar representa fenilo, 3-piridilo o 4-piridilo,

donde fenilo puede ser sustituido en la posición *meta*- o *para*- por flúor o en la posición *orto*- por flúor, cloro o metilo,

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

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

o

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

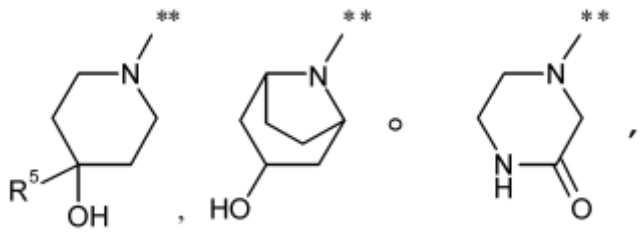
y

R^{9A} representa metilo o trifluorometilo,

R^3 representa 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3-difluoroprop-2-en-1-il, metoximetilo, (trifluorometoxi)metilo o [(trifluorometil)sulfanil]metilo,

y

el anillo A representa un aza heterociclo de la fórmula



en la cual ** indica el punto de unión con el grupo carbonilo

y

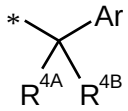
R^5 representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo, hidroximetilo o etilo,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

En una realización adicional particularmente preferida, la presente invención abarca compuestos de la fórmula (I) en la cual

R^1 representa metilo, difluorometilo, trifluorometilo o etilo,

R^2 representa metilo, etilo, isopropilo o propargilo o representa un grupo de la fórmula



en la cual * indica el punto de unión con el grupo CH_2,

Ar representa fenilo, 3-piridilo o 4-piridilo,

donde fenilo puede ser sustituido en la posición *meta*- o *para*- por flúor o en la posición *orto*- por flúor, cloro o metilo,

R^{4A} representa hidrógeno o flúor,

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

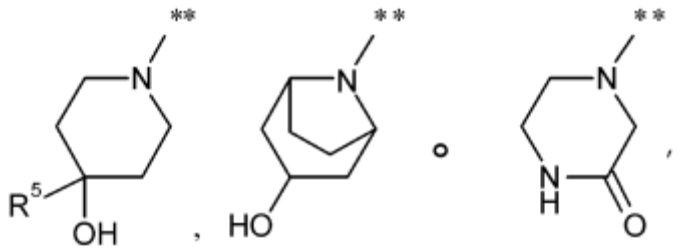
o

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

R^3 representa 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3-difluoroprop-2-en-1-il, metoximetilo, (trifluorometoxi)metilo o [(trifluorometil)sulfanil]metilo,

y

el anillo A representa un aza heterociclo de la fórmula



en la cual ** indica el punto de unión con el grupo carbonilo

y

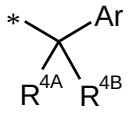
R^5 representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo, hidroximetilo o etilo,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

En una realización adicional particularmente preferida, la presente invención abarca compuestos de la fórmula (I) en la cual

R^1 representa metilo,

R^2 representa metilo, etilo o isopropilo o representa un grupo de la fórmula



en la cual * indica el punto de unión con el grupo CH_2,

Ar representa fenilo o 3-piridilo,

donde fenilo puede ser sustituido en la posición *orto*- por flúor, cloro o metilo,

R^{4A} representa hidrógeno

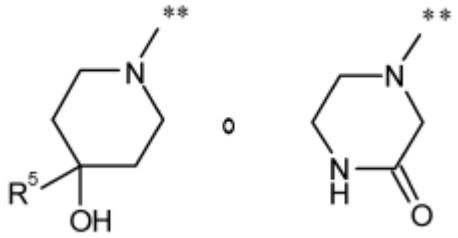
y

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

R^3 representa 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3-difluoroprop-2-en-1-il, metoximetilo o (trifluorometoxi)metilo,

y

el anillo A representa un aza heterociclo de la fórmula



en la cual ** indica el punto de unión con el grupo carbonilo

y

R^5 representa hidrógeno, metilo o hidroximetilo,

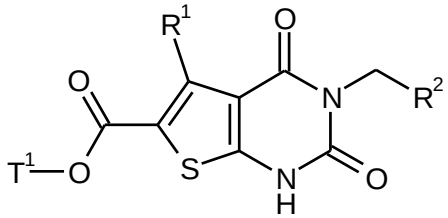
y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Las definiciones del radical individual especificado en las combinaciones particulares o combinaciones preferidas de radicales son, independientemente de las combinaciones particulares de los radicales especificados, también se sustituye como se desee mediante las definiciones de los radicales de otras combinaciones.

Muy particular preferencia se da a combinaciones de dos o más de los rangos preferidos mencionados anteriormente.

La invención proporciona además un proceso de preparación de los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula (I), caracterizado porque cualquiera

[A-1] un compuesto de la fórmula (II)



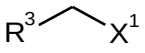
(II)

en la cual R^1 y R^2 tienen los significados dados anteriormente

y

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

es alquilado en la presencia de una base con un compuesto de la fórmula (III)



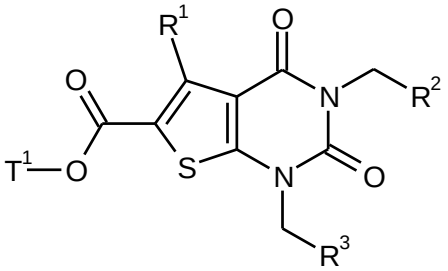
(III)

en la cual R^3 tiene el significado dado anteriormente

y

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

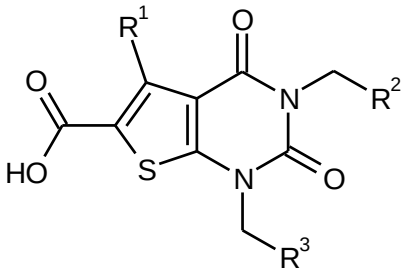
para dar un compuesto de la fórmula (IV)



(IV)

en la cual R^1, R^2, R^3 y T^1 tienen los significados dados anteriormente,

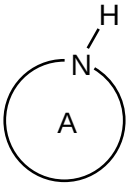
a continuación, el radical T^1 del éster se escinde y el ácido carboxílico de la fórmula (V) obtenido de esta manera



(V)

en la cual R^1, R^2 y R^3 tienen los significados dados anteriormente

a continuación, es acoplado con activación de la función carboxilo con una amina de la fórmula (VI)

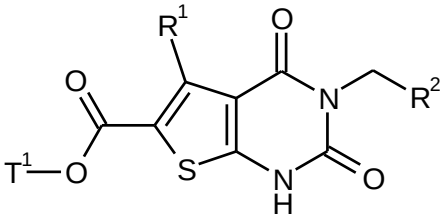


(VI)

en la cual el anillo A tiene el significado dado anteriormente

o – en un orden de cambio de las etapas de reacción anteriores –

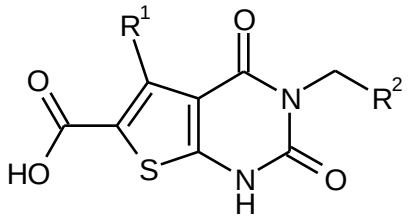
[A-2] el compuesto de la fórmula (II)



(II)

en la cual R^1, R^2 y T^1 tienen los significados dados anteriormente

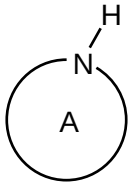
inicialmente se convierte por escisión del radical T^1 del éster en el ácido carboxílico de la fórmula (VII)



(VII)

en la cual R^1 y R^2 tienen los significados dados anteriormente,

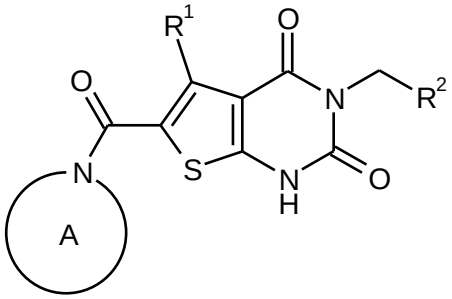
a continuación, es acoplado con activación de la función carboxilo con una amina de la fórmula (VI)



(VI)

en la cual el anillo A tiene el significado dado anteriormente

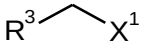
para dar un compuesto de la fórmula (VIII)



(VIII)

en la cual R^1, R^2 y el anillo A tienen los significados dados anteriormente

y este a continuación, es alquilado en la presencia de una base con un compuesto de la fórmula (III)

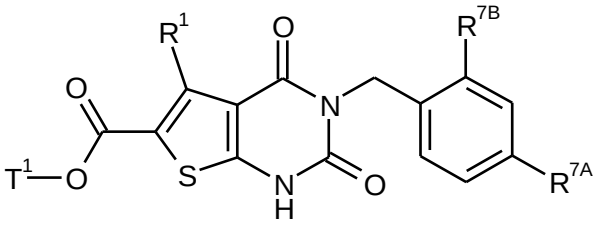


(III)

en la cual R^3 y X^1 tienen el significado dado anteriormente

o

[B] inicialmente un compuesto N^3 protegido de la fórmula (IX)



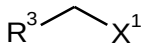
(IX)

en la cual R^1 y T^1 tienen los significados dados anteriormente

y

R^{7A} y R^{7B} independientemente uno del otro representa hidrógeno o metoxi

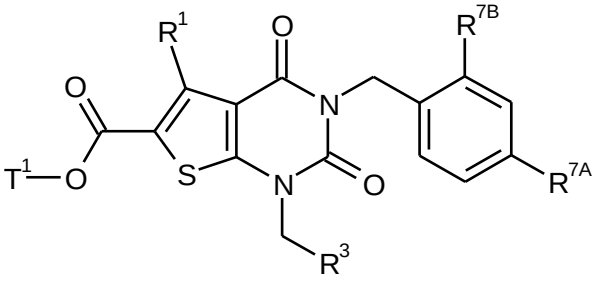
es alquilado en la presencia de una base con un compuesto de la fórmula (III)



(III)

en la cual R^3 y X^1 tienen los significados dados anteriormente

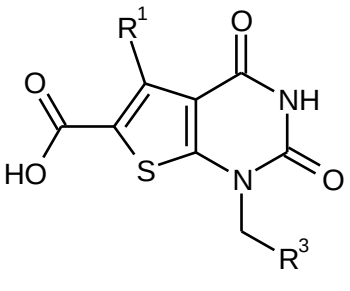
para dar un compuesto de la fórmula (X)



(X)

en la cual R^1, R^3, R^{7A}, R^{7B} y T^1 tienen los significados dados anteriormente,

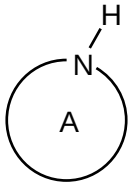
el grupo *N*^{3}-bencilo y el radical T^1 del éster a continuación, son escindidos simultáneamente por tratamiento con un ácido de Lewis fuerte tal como tricloruro de aluminio, el ácido carboxílico de la fórmula (XI) obtenido de esta manera



(XI)

en la cual R^1 y R^3 tienen los significados dados anteriormente,

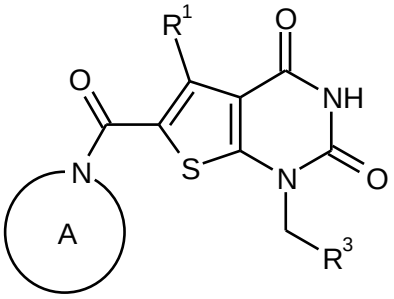
a continuación, es acoplado con activación de la función carboxilo con una amina de la fórmula (VI)



(VI)

en la cual el anillo A tiene el significado dado anteriormente

para dar un compuesto de la fórmula (XII)



(XII)

en la cual R^1, R^3 y el anillo A tienen los significados dados anteriormente

y el último a continuación, se hizo reaccionar ya sea (*a*) en la presencia de una base con un compuesto de la fórmula (XIII)

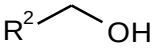
(XIII)

en la cual R^2 tiene el significado dado anteriormente

y

X^2 representa un grupo saliente, por ejemplo, cloro, bromo, yodo, mesilato, triflato o tosilato,

o (*b*) en la presencia de una fosfina apropiada y un azodicarboxilato con un compuesto de la fórmula (XIV)



(XIV)

en la cual R^2 tiene el significado dado anteriormente,

y los compuestos de la fórmula (I) preparados de esta manera opcionalmente se convierten con los apropiados (*i*) solventes y/o (*ii*) ácidos en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

En los procesos descritos anteriormente, opcionalmente puede ser necesario o ventajoso proteger temporalmente un grupo hidroxilo presente en el compuesto amina de la fórmula (VI) durante el acoplamiento de esta amina [reacciones (V) + (VI) $\rightarrow$ (I), (VII) + (VI) $\rightarrow$ (VIII) y (XI) + (VI) $\rightarrow$ (XII)] y/o durante las reacciones de alquilación posteriores [(VIII) + (III) $\rightarrow$ (I) y (XII) + (XIII) o (XIV) $\rightarrow$ (I)] y solo para desproteger de nuevo al final de la secuencia de

reacción. Apropiados para este propósito son grupos protectores de hidroxilo habituales tales como acetilo, pivaloílo, benzoílo, *tert*-butilo, 2- (trimetilsilil) etilo, bencilo, trifenilmetilo, metoximetilo, 2- (trimetilsilil) etoximetilo, tetrahidrofurano-2-ilo, trimetilsililo, triisopropilsililo o *tert*-butildimetilsililo. El grupo protector de hidroxilo utilizado es preferiblemente acetilo.

También puede ser conveniente bloquear temporalmente un grupo NH amídico presente en el compuesto (VI) para evitar problemas de selectividad en reacciones de alquilación posteriores en la unidad estructural uracilo de la molécula [véase las reacciones (VIII) + (III) → (I) y (XII) + (XIII) o (XIV) → (I)]. Apropiados para este propósito son grupos protectores de amida conocidos tales como alilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 4-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo, metoximetilo o benciloximetilo.

La introducción y eliminación de los grupos protectores mencionados se llevan a cabo por métodos habituales en general [véase, por ejemplo, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999].

Los solventes inertes apropiados para las reacciones de alquilación (II) + (III) → (IV), (VIII) + (III) → (I), (IX) + (III) → (X) y (XII) + (XIII) → (I) en particular son éteres tales como éter dietílico, diisopropil éter, metil *tert*-butil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano o bis(2-metoxietil) éter, o solventes apróticos polares tales como acetonitrilo, butironitrilo, acetona, metil etil cetona, acetato de etilo, *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMA), dimetil sulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilenourea (DMPU) o *N*-metilpirrolidinona (NMP). También es posible utilizar mezclas de estos solventes. Se da preferencia al uso de *N,N*-dimetilformamida.

Las bases apropiadas para estas reacciones de alquilación son, en particular, bases inorgánicas habituales. Estos incluyen hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, bicarbonatos de metales alcalinos tales como bicarbonato de sodio o bicarbonato de potasio, carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, o hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio o hidruro de potasio. Se da preferencia al uso de carbonato de cesio.

Las reacciones mencionadas se llevan a cabo generalmente en un rango de temperatura desde +20ºC a +100ºC.

La escisión del grupo T^1 del éster en las etapas (IV) → (V) y (II) → (VII) del proceso se lleva a cabo mediante métodos habituales tratando el éster en un solvente inerte con un ácido o una base, donde la última variante, la sal, inicialmente formada, del ácido carboxílico se convierte por el tratamiento posterior con ácido en el ácido carboxílico libre. En el caso de los *tert*-butil ésteres, la escisión del éster se lleva a cabo preferiblemente utilizando un ácido. Metil y etil éster se escinden preferiblemente utilizando una base. Alternativamente, el éster de bencilo también se puede escindir por hidrogenación (hidrogenólisis) en presencia de un catalizador apropiado tal como, por ejemplo, paladio sobre carbono activado.

Los solventes inertes apropiados para estas reacciones son el agua y los solventes orgánicos habituales para la escisión del éster. Estos incluyen en particular alcoholes tales como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol o *tert*-butanol, éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano, u otros solventes tales como diclorometano, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida o dimetil sulfóxido. Igualmente es posible utilizar mezclas de estos solventes. En el caso de una hidrólisis del éster básico, se da preferencia al uso de mezclas de agua con tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, metanol y/o etanol. En el caso de la reacción con ácido trifluoroacético, se da preferencia al uso de diclorometano, y en el caso de la reacción con cloruro de hidrógeno 1,4-dioxano, en cada caso en condiciones anhidras.

Las bases apropiadas para una reacción de hidrólisis son las bases inorgánicas habituales. Estos incluyen, en particular, hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos, por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de bario, o carbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos, tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de calcio. Se da preferencia a la utilización de hidróxido de litio.

Los ácidos apropiados para la escisión del éster son generalmente ácido sulfúrico, cloruro de hidrógeno/ácido clorhídrico, bromuro de hidrógeno/ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido trifluorometanosulfónico, o mezclas de los mismos, opcionalmente con adición de agua. Se da preferencia al uso de cloruro de hidrógeno o ácido trifluoroacético.

La escisión del éster se realiza generalmente dentro de un rango de temperatura desde -20ºC a +100 ºC, preferiblemente a partir de 0ºC a +50ºC.

Las reacciones de acoplamiento (V) + (VI) $\rightarrow$ (I), (VII) + (VI) $\rightarrow$ (VIII) y (XI) + (VI) $\rightarrow$ (XII) [formación de amida] se pueden llevar a cabo con la ayuda de un agente de condensación o activación, o a través de la etapa intermedia de los cloruros de ácido carboxílico correspondientes.

Tales agentes de condensación o activación apropiados son, por ejemplo, carbodiimidas tal como *N,N'*-dietil-, *N,N'*-dipropil-, *N,N'*-diisopropil-, *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) o *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida clorhidrato (EDC), derivados de fosgeno tales como *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI) o isobutil cloroformiato, compuestos 1,2-oxazolio tales como 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio 3-sulfato o 2-*tert*-butil-5-metilisoxazolio perclorato, compuestos acilamino tales como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, α-cloroenaminas tales como 1-cloro-2-metil-1-dimetilamino-1-propeno, compuestos de fósforo tales como propanofosfónico anhídrido, dietil cianofosfonato, bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosforil cloruro, benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato o benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfonio hexafluorofosfato (PyBOP), o compuestos de uronio tal como *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio tetrafluoroborato (TBTU), *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HBTU), 2-(2-oxo-1-(2*H*)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio tetrafluoroborato (TPTU), *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU) o *O*-(1*H*-6-clorobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio tetrafluoroborato (TCTU), opcionalmente en combinación con otros auxiliares tales como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o *N*-hidroxisuccinimida (HOSu), y también como carbonatos de base de metal alcalino, por ejemplo, carbonato de sodio o carbonato de potasio, o bases de aminas terciarias tales como trietilamina, *N*-metilmorfolina (NMM), *N*-metilpiperidina (NMP), *N,N*-diisopropiletilamina, piridina o 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP). Se da preferencia al uso de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU) en combinación con *N,N*-diisopropiletilamina, o *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida clorhidrato (EDC) en combinación con 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y trietilamina.

En el caso en el que la reacción se lleve a cabo en dos etapas a través de los correspondientes cloruros de ácido carboxílico, acoplamiento con el componente de amina (VI) se lleva a cabo en presencia de una base auxiliar habitual, tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, trietilamina, *N*-metilmorfolina (NMM), *N*-metilpiperidina (NMP), *N,N*-diisopropiletilamina, piridina, 2,6-dimetilpiridina, 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP), 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN); se da preferencia al uso de *N,N*-diisopropiletilamina. Por su parte, los cloruros del ácido carboxílico se preparan de una manera habitual tratando el ácido carboxílico (V), (VII) o (XI) con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo en un solvente inerte tal como diclorometano.

Los solventes inertes para las reacciones de acoplamiento mencionadas son, por ejemplo, éteres tales como éter dietílico, diisopropil éter, metil *tert*-butil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano o bis(2-metoxietil) éter, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, pentano, hexano o ciclohexano, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, tricloroetileno o clorobenceno, o solventes apróticos polares tales como acetona, metil etil cetona, acetonitrilo, butironitrilo, acetato de etilo, piridina, dimetil sulfóxido (DMSO), *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N'*-dimetilpropilenourea (DMPU) o *N*-metilpirrolidinona (NMP). También es posible utilizar mezclas de tales solventes. Se da preferencia al uso de diclorometano, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida o mezclas de estos solventes.

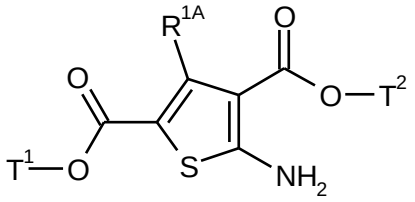
Los acoplamientos se llevan a cabo generalmente dentro de un rango de temperatura desde -20ºC a +60ºC, preferiblemente a partir de 0ºC a +40ºC.

La retirada simultánea del grupo protector N^3-bencilo y el radical T^1 del éster en la etapa (X) → (XI) del proceso se lleva a cabo convenientemente por tratamiento de (X) con un ácido de Lewis fuerte tal como, en particular, el exceso de tricloruro de aluminio, en un solvente inerte tal como tolueno, xileno o clorobenceno en un rango de temperatura desde +20ºC a +120ºC, preferiblemente en un rango de temperatura desde +40ºC a +70ºC.

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

Las etapas del proceso descritas anteriormente se pueden llevar a cabo a presión atmosférica, elevada o reducida (por ejemplo, en el intervalo de 0.5 a 5 bar); en general, las reacciones son cada una llevada a cabo a presión atmosférica.

Los compuestos de la fórmula (II) en la cual R^1 representa metilo o etilo se pueden preparar por reacción de un compuesto de la fórmula (XV)



(XV)

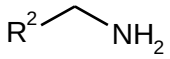
en la cual T^1 tiene el significado dado anteriormente,

R^{1A} representa metilo o etilo

y

T^2 representa metilo o etilo

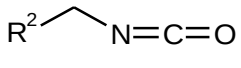
en la presencia de una base ya sea (*a*) inicialmente con un fosgeno equivalente tal como *N,N'*-carbonildiimidazol y a continuación, con una amina de la fórmula (XVI)



(XVI)

en la cual R^2 tiene el significado dado anteriormente,

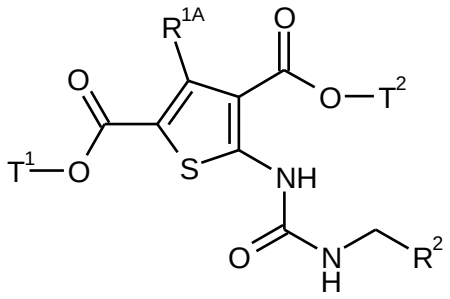
o (*b*) con un isocianato de la fórmula (XVII)



(XVII)

en la cual R^2 tiene el significado dado anteriormente,

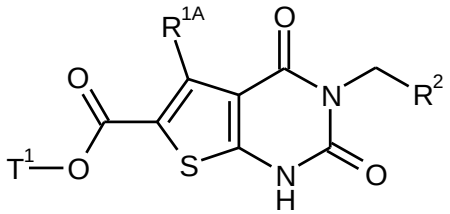
para dar un compuesto de la fórmula (XVIII)



(XVIII)

en la cual R^{1A}, R^2, T^1 y T^2 tienen los significados dados anteriormente

y a continuación, ciclar este por tratamiento con un base para dar el compuesto de la fórmula (II-A)



(II-A)

en la cual R^{1A}, R^2 y T^1 tienen los significados dados anteriormente.

Los solventes inertes para la conversión del aminotiofeno (XV) en el derivado (XVIII) de urea con la ayuda de *N,N'*-carbonildiimidazol y la amina (XVI) o utilizando el isocianato (XVII) son, por ejemplo, éteres tales como éter dietílico, diisopropil éter, metil *tert*-butil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano o bis(2-metoxietil) éter, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, pentano, hexano o ciclohexano, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, tricloroetileno o clorobenceno, o solventes apróticos polares tales como acetona, metil etil cetona, acetonitrilo, butironitrilo, acetato de etilo, piridina, dimetil sulfóxido (DMSO), *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMA), *N,N'*-dimetilpropilenourea (DMPU) o *N*-metilpirrolidinona (NMP). También es posible utilizar mezclas de estos solventes. Se da preferencia al uso de diclorometano o tetrahidrofurano.

Las bases auxiliares utilizadas para estas reacciones son bases de aminas terciarias tales como trietilamina, *N*-metilmorfolina (NMM), *N*-metilpiperidina (NMP), *N,N*-diisopropiletilamina, piridina o 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP); se da preferencia a trietilamina.

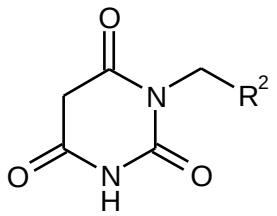
Como equivalentes de fosgeno alternativos, además de *N,N'*-carbonildiimidazol, triclorometil cloroformiato ("difosgeno"), bis (triclorometil) carbonato ("trifosgeno") o se pueden considerar reactivos similares.

Las reacciones se llevan a cabo en general en un rango de temperatura desde 0ºC a +100ºC, preferiblemente a partir de +20ºC a +60ºC.

La reacción de ciclación (XVIII) → (II-A) inducida por base se lleva a cabo preferiblemente con la ayuda de un alcóxido de metal alcalino tal como metóxido de sodio o metóxido de potasio, etóxido de sodio o etóxido de potasio o *tert*-butóxido de sodio o *tert*-butóxido de potasio en el alcohol en cuestión como solvente o con la ayuda de un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio o hidruro de potasio en tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida como solvente inerte; se da preferencia al uso de etóxido de sodio en etanol. La reacción se lleva a cabo generalmente en un rango de temperatura desde 0ºC a +100ºC, preferiblemente a partir de +20ºC a +60ºC [para la secuencia de la síntesis (XV) → (XVIII) → (II-A) generalmente cf., por ejemplo, también los procesos descritos en EP 1 847 541-A1 para la preparación de otros derivados de tienouracilo].

Por su parte, los compuestos de la fórmula (XV) se pueden obtener por una ruta conocida de la bibliografía mediante la reacción de 3 componentes de un ácido acetoacético o éster de ácido β-cetovalérico (por R^{1A} = metilo o etilo) con un éster α-cianoacético y azufre elemental [reacción Gewald; véase, por ejemplo, B. P. McKibben *et al*., *Tetrahedron Lett.* 40, 5471-5474 (1999) y la bibliografía citada en ese documento].

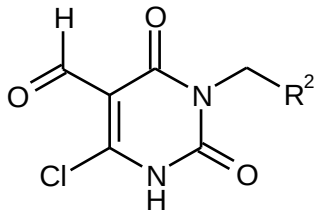
Los compuestos de la fórmula (II) en la cual R^1 representa hidrógeno se puede preparar por conversión de un compuesto de la fórmula (XIX)



(XIX)

en la cual R^2 tiene el significado dado anteriormente,

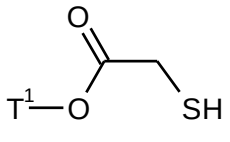
con una mezcla de oxicloruro de fósforo y *N,N*-dimetilformamida en un compuesto de la fórmula (XX)



(XX)

en la cual R^2 tiene el significado dado anteriormente,

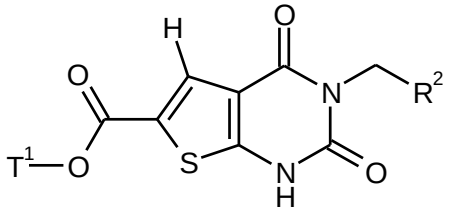
y a continuación, la condensación de este en la presencia de una base con un éster α-mercaptoacético de la fórmula (XXI)



(XXI)

en la cual T^1 tiene el significado dado anteriormente

para dar el compuesto de la fórmula (II-B)



(II-B)

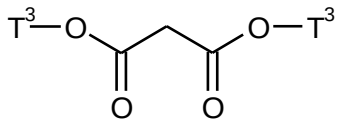
en la cual R^2 y T^1 tienen los significados dados anteriormente.

La conversión del derivado de ácido barbitúrico (XIX) en la 6-cloro-5-formilpirimidinadiona (XX) se lleva a cabo mediante una reacción de Vilsmaier-Haack regioselectiva por tratamiento de (XIX) con una mezcla pre-formada de oxicloruro de fósforo y *N,N*-dimetilformamida que se utiliza en un gran exceso y al mismo tiempo también sirve como solvente [cf., por ejemplo, K. Tanaka *et al*., *Chem. Pharm. Bull.* 35 (4), 1397-1404 (1987)]. La reacción se lleva a cabo en un rango de temperatura desde +20ºC a +120ºC.

Las bases apropiadas para la reacción de condensación posterior (XX) + (XXI) → (II-B) son en particular carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio o metóxido de potasio, etóxido de sodio o etóxido de potasio o *tert*-butóxido de sodio o *tert*-butóxido de potasio, o hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio o hidruro de potasio; carbonato de sodio o carbonato de potasio se utilizan preferiblemente [cf. también K. Hirota *et al*., *J. Heterocycl. Chem.* 27 (3), 717-721 (1990)].

La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un solvente alcohólico tal como metanol, etanol, isopropanol o *tert*-butanol, o en un solvente polar aprótico inerte tal como *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N'*- dimetilpropilenourea (DMPU) o *N*-metilpirrolidinona (NMP), en un rango de temperatura desde +20ºC a +150ºC, y se ha encontrado que es ventajoso llevar a cabo la reacción bajo irradiación de microondas. El solvente utilizado es preferiblemente etanol.

Por su parte, los compuestos de la fórmula (XIX) se pueden preparar por un procedimiento habitual por condensación inducida por base de un éster malónico de la fórmula (XXII)

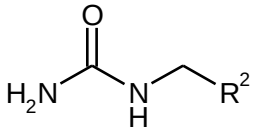


(XXII)

en la cual

T^3 representa metilo o etilo

con un derivado de urea de la fórmula (XXIII)

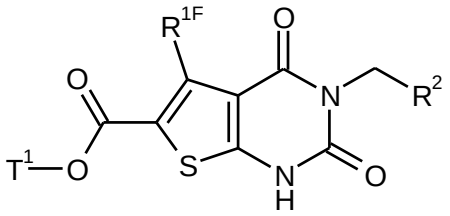


(XXIII)

en la cual R^2 tiene el significado dado anteriormente.

La condensación (XXII) + (XXIII) → (XIX) se lleva a cabo por lo general con la ayuda de un alcóxido de metal alcalino tal como metóxido de sodio o metóxido de potasio, etóxido de sodio o etóxido de potasio o *tert*-butóxido de sodio o *tert*-butóxido de potasio en el alcohol en cuestión como solvente o con la ayuda de un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio o hidruro de potasio en tetrahidrofurano o *N, N*-dimetilformamida como solvente inerte; se da preferencia al uso de etóxido de sodio en etanol. La reacción se lleva a cabo en general en un rango de temperatura desde +20ºC a +100ºC.

Utilizando el proceso descrito anteriormente (para R^1 = metilo, etil o hidrógeno), no es posible obtener compuestos de la fórmula (II) en la cual R^1 representa difluorometilo o trifluorometilo, o sólo en bajos rendimientos (<10%). De acuerdo con lo anterior, la presente invención además provee un nuevo proceso para la preparación de compuestos de la fórmula (II-C)



(II-C)

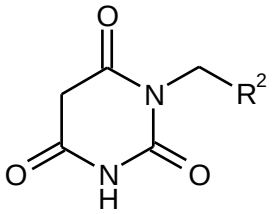
en la cual R^2 tiene el significado dado anteriormente,

R^{1F} representa difluorometilo o trifluorometilo

y

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

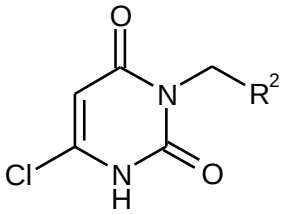
caracterizado porque un compuesto de la fórmula (XIX)



(XIX)

en la cual R^2 tiene el significado dado anteriormente,

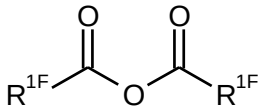
se convierte con oxicloruro de fósforo en un compuesto de la fórmula (XXIV)



(XXIV)

en la cual R^2 tiene el significado dado anteriormente,

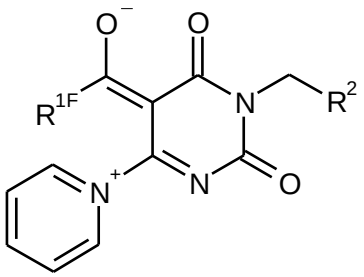
a continuación, en la presencia de exceso piridina se hizo reaccionar con un anhídrido de la fórmula (XXV)



(XXV)

en la cual R^{1F} tiene el significado dado anteriormente

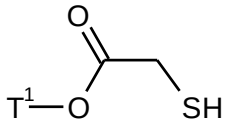
para dar un compuesto de betaína de la fórmula (XXVI)



(XXVI)

en la cual R^{1F} y R^2 tienen los significados dados anteriormente

y a continuación, estos se condensan en la presencia de una base con un éster α-mercaptoacético de la fórmula (XXI)



(XXI)

en la cual T^1 tiene el significado dado anteriormente

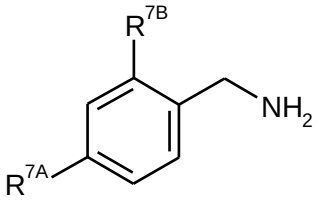
para dar el compuesto (II-C).

La conversión del derivado del ácido barbitúrico (XIX) en la 6-cloropirimidinadiona (XXIV) se lleva a cabo con la ayuda de un exceso de oxicloruro de fósforo en un alcohol acuoso tal como metanol o etanol como solvente en un rango de temperatura desde 0ºC a +100ºC.

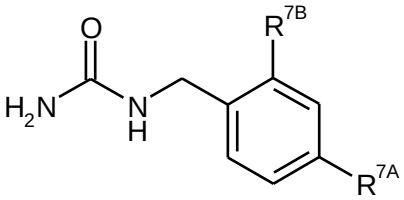
La posterior conversión en la piridinio enolato betaína (XXVI) se lleva a cabo de manera análoga a un método descrito en la bibliografía para la síntesis de derivados de cromona 3-sustituidos [I. Yokoe *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* 42 (8), 1697-1699 (1994)] por tratamiento de la 6-cloropirimidinadiona (XXIV) en presencia de un exceso relativamente grande de piridina (aproximadamente diez veces) con el anhídrido (XXV). La reacción se lleva a cabo generalmente en un rango de temperatura desde 0ºC a +40ºC, y el solvente inerte utilizado es preferiblemente acetonitrilo.

Por último, la condensación de la betaína (XXVI) con el éster mercaptoacético (XXI) para dar el compuesto diana (II-C) se lleva a cabo de una manera análoga a la descrita anteriormente para la reacción de (XX) + (XXI) → (II-B), y en este documento, también, es ventajoso llevar a cabo la reacción bajo irradiación de microondas.

Los intermedios de la fórmula (IX) a partir del proceso [B], que están protegidos temporalmente en el átomo N^3 de uracilo, se pueden obtener de una manera análoga con la ayuda de las secuencias de reacción descritas anteriormente empleando, en lugar de los compuestos (XVI), (XVII) o (XXIII), los derivados de bencilo correspondientes, por ejemplo, los compuestos de la fórmula (XXVII) o (XXVIII)



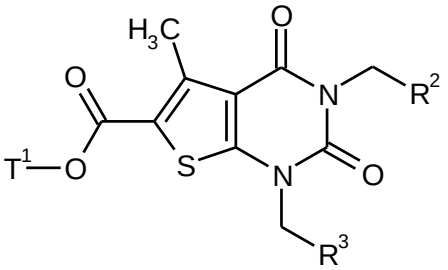
(XXVII)



(XXVIII),

en la cual R^{7A} y R^{7B} tienen los significados dados anteriormente.

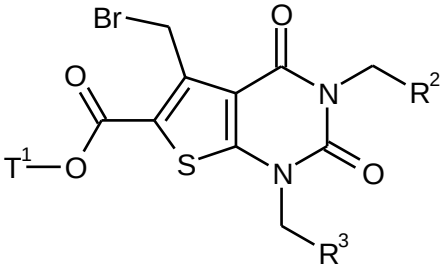
Los compuestos de la fórmula (IV) en la cual R^1 representa difluorometilo también se puede obtener inicialmente preparando, a partir de un compuesto de la fórmula (IV-A)



(IV-A)

en la cual R^2, R^3 y T^1 tienen los significados dados anteriormente,

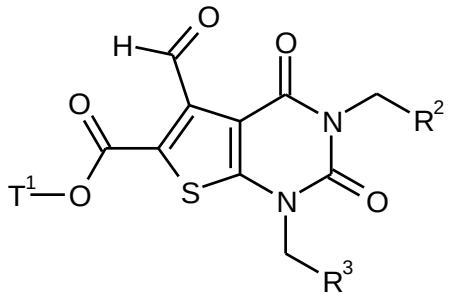
por tratamiento con *N*-bromosuccinimida (NBS) en la presencia de 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) catalítico (AIBN), el compuesto bromometilo (XXIX)



(XXIX)

en la cual R^2, R^3 y T^1 tienen los significados dados anteriormente,

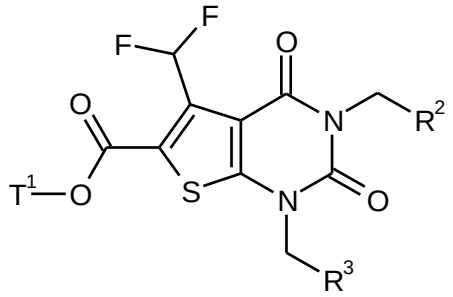
a continuación, oxidando este mediante compuestos conocidos para el compuesto formilo (XXX)



(XXX)

en la cual R^2, R^3 y T^1 tienen los significados dados anteriormente,

y a continuación, fluoración para dar el compuesto difluorometilo (IV-B)



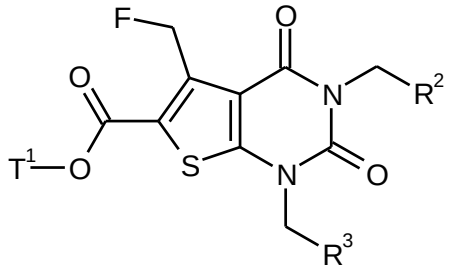
(IV-B)

en la cual R^2, R^3 y T^1 tienen los significados dados anteriormente.

La oxidación en etapa de reacción (XXIX) → (XXX) preferiblemente se lleva a cabo con la ayuda de *N*-metilmorfolina *N*-óxido (NMO) en la presencia de tamiz molecular [cf., por ejemplo, D. R. Levine *et al*., *J. Am. Chem. Soc.* 2014, 136 (19), 7132-7139]. La reacción generalmente se lleva a cabo en un rango de temperatura desde -20°C a +25°C en un solvente inerte tal como, por ejemplo, acetonitrilo.

Apropiados para la desoxifluoración en la etapa (XXX) → (IV-B) del proceso son agentes conocidos tales como trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST), trifluoruro de morfolino azufre (Morfo-DAST) o trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (Deoxo-Fluor®). La reacción se lleva a cabo usualmente en un rango de temperatura desde -10°C a +25°C en un solvente inerte tal como, por ejemplo, diclorometano o tetrahidrofurano.

Los compuestos de la fórmula (IV) en la cual R^1 representa fluorometilo, i.e. compuestos de la fórmula (IV-C)

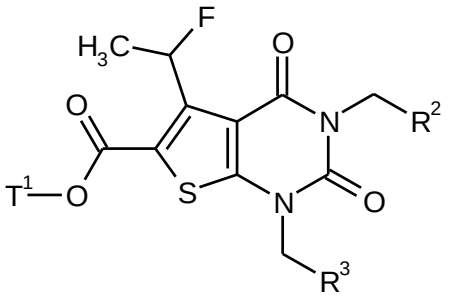


(IV-C)

en la cual R^2, R^3 y T^1 tienen los significados dados anteriormente,

se puede preparar de una manera simple por una reacción de sustitución del compuesto bromometilo (XXIX) descrito anteriormente con un fluoruro tal como, por ejemplo, fluoruro de potasio, fluoruro de cesio o fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (TBAF). La reacción generalmente se lleva a cabo en un rango de temperatura desde 0°C a +60°C en un solvente inerte tal como acetona, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida (DMF) o tetrahidrofurano o mezclas de los mismos.

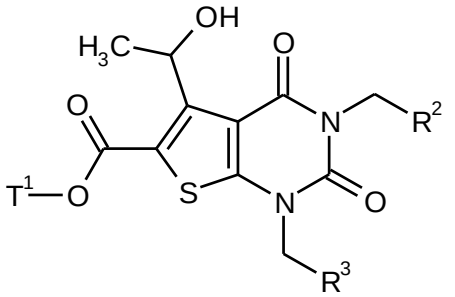
Los compuestos de la fórmula (IV) en la cual R^1 representa 1-fluorometilo, i.e. compuestos de la fórmula (IV-D)



(IV-D)

en la cual R^2, R^3 y T^1 tienen los significados dados anteriormente

se puede obtener por conversión del compuesto formilo (XXX) descrito anteriormente con bromuro de metilmagnesio en condiciones habituales a aproximadamente 0°C en el compuesto 1-hidroxietilo (XXXI)



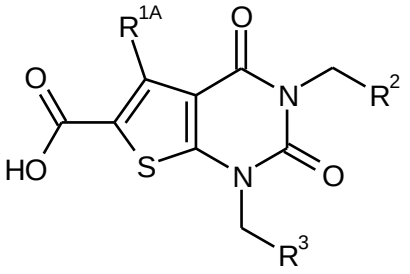
(XXXI)

en la cual R^2, R^3 y T^1 tienen los significados dados anteriormente

y a continuación, el tratamiento de este de una manera análoga a la descrita anteriormente para la transformación (XXX) → (IV-B) con un agente de fluoración tal como trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) o trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (Deoxo-Fluor®).

Los intermedios de las fórmulas (IV-B), (IV-C) y (IV-D) que pueden ser obtenidos de esta manera se convierten luego de acuerdo adicionalmente a la secuencia de reacción (IV) → (V) y (V) + (VI) → (I) descrita anteriormente en [A-1] en los compuestos correspondientes de la fórmula (I) de acuerdo con la invención.

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



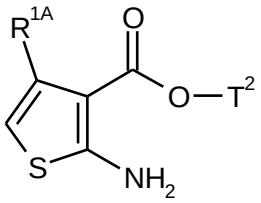
(V-A)

en la cual R^2 y R^3 tienen los significados dados anteriormente

y

R^{1A} representa metilo o etilo

consiste en inicialmente la conversión de un compuesto de la fórmula (XXXII)



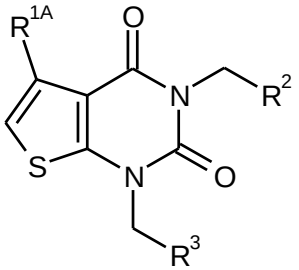
(XXXII)

en la cual R^{1A} tiene el significado dado anteriormente

y

T^2 representa metilo o etilo

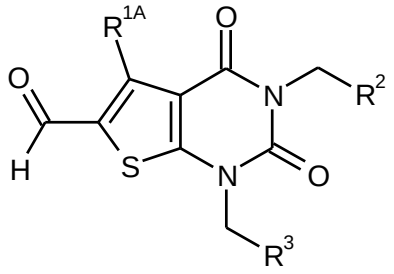
de forma análoga a la secuencia de reacción (XV) → (XVIII) → (II-A) y (II) → (IV) descrita anteriormente en un compuesto de la fórmula (XXXIII)



(XXXIII)

en la cual R^{1A}, R^2 y R^3 tienen los significados dados anteriormente,

a continuación, la formilación de estos con una mezcla de *N,N*-dimetilformamida y oxicloruro de fósforo para dar un compuesto de la fórmula (XXXIV)



(XXXIV)

en la cual R^{1A}, R^2 y R^3 tienen los significados dados anteriormente,

y finalmente oxidar al compuesto carboxilo de la fórmula (V-A).

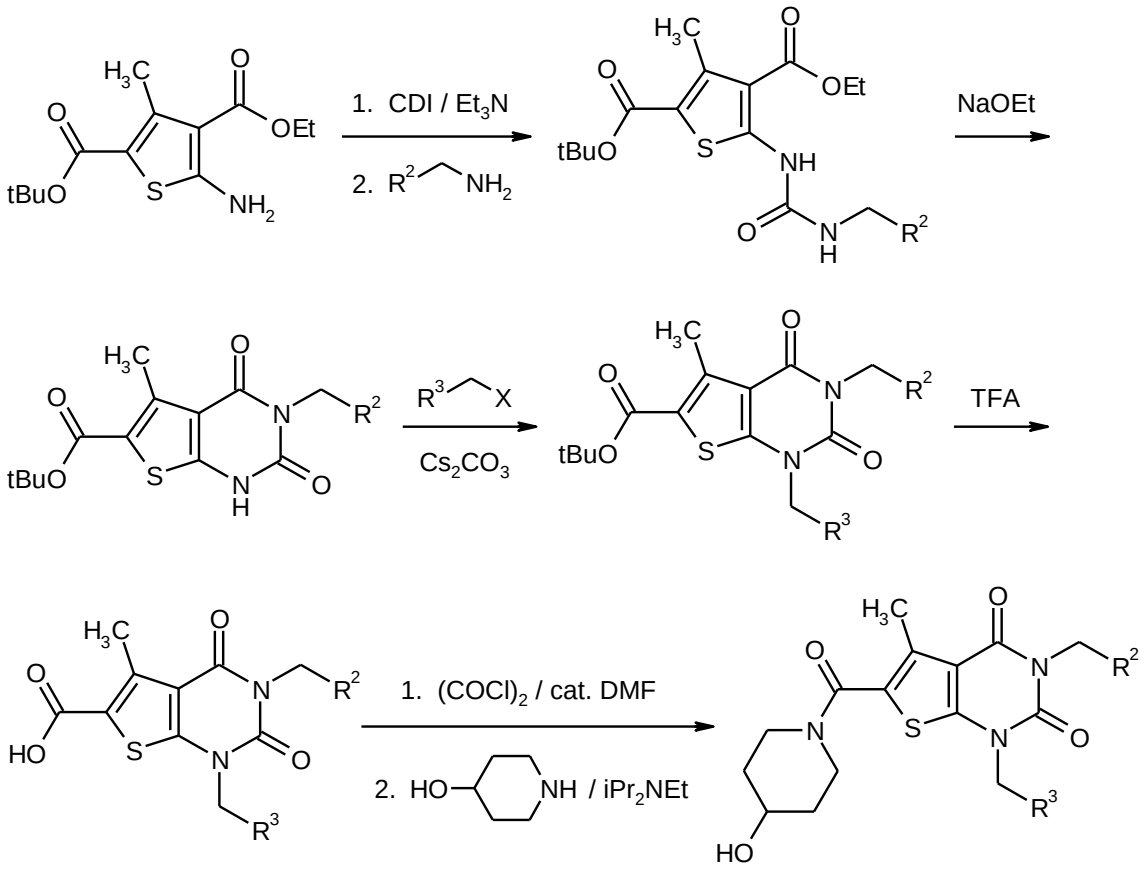
La transformación (XXXIII) → (XXXIV) se lleva a cabo en las condiciones habituales de una reacción Vilsmaier-Haack utilizando una mezcla de *N,N*-dimetilformamida y oxicloruro de fósforo que se emplea en un gran exceso y al mismo tiempo también sirve como solvente. La reacción se lleva a cabo en general en un rango de temperatura desde 0ºC a +120ºC.

El agente oxidante utilizado para la transformación (XXXIV) → (V-A) es preferiblemente clorito de sodio en presencia de ácido sulfamínico estandarizado con hidrogenofosfato [cf., por ejemplo, WO 2008/115912-A1, Ejemplo 2; M. O. Anderson *et al.*, *J. Med. Chem.* 2012, 55 (12), 5942-5950]. La reacción se lleva a cabo usualmente en un rango de temperatura desde -10ºC a +20ºC en una mezcla de agua con acetona o 1,4-dioxano como solvente inerte.

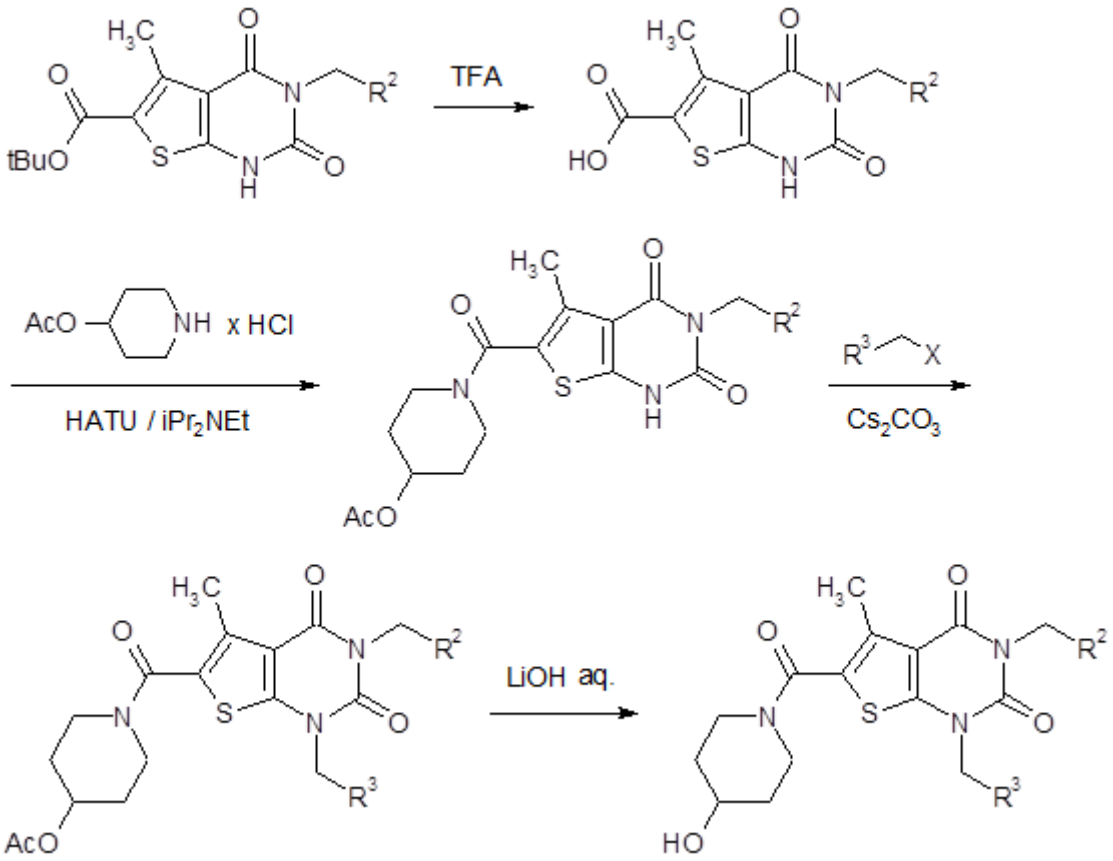
Los compuestos de las fórmulas (III), (VI), (XIII), (XIV), (XVI), (XVII), (XXI), (XXII), (XXIII), (XXV), (XXVII), (XXVIII) y (XXXII) son ya sea disponibles comercialmente o descritos tales como en la bibliografía, o se pueden preparar a partir de otros compuestos disponibles comercialmente por métodos familiares para los expertos en el arte y conocidos de la bibliografía. Los numerosos procedimientos detallados y otras referencias de la literatura también se pueden encontrar en la parte experimental, en la sección de la preparación de los compuestos iniciales e intermedios.

La preparación de los compuestos de acuerdo con la invención se puede ilustrar por los siguientes esquemas de reacción:

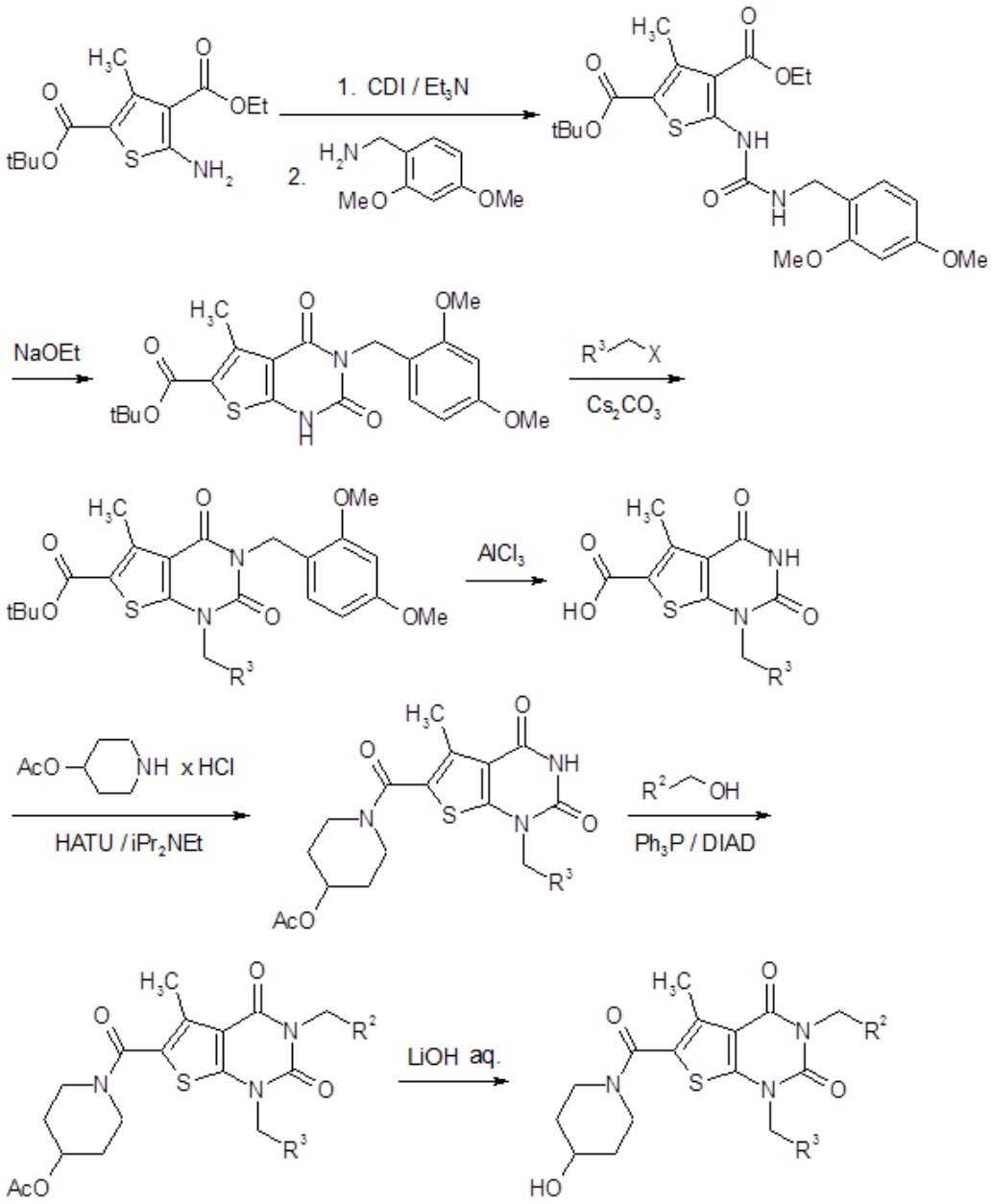
Esquema 1


1. CDI / Et3N
2. R2 NH2
NaOEt
Cs2CO3
TFA
1. (COCl)2 / cat. DMF
2. HO NH / iPr2NEt

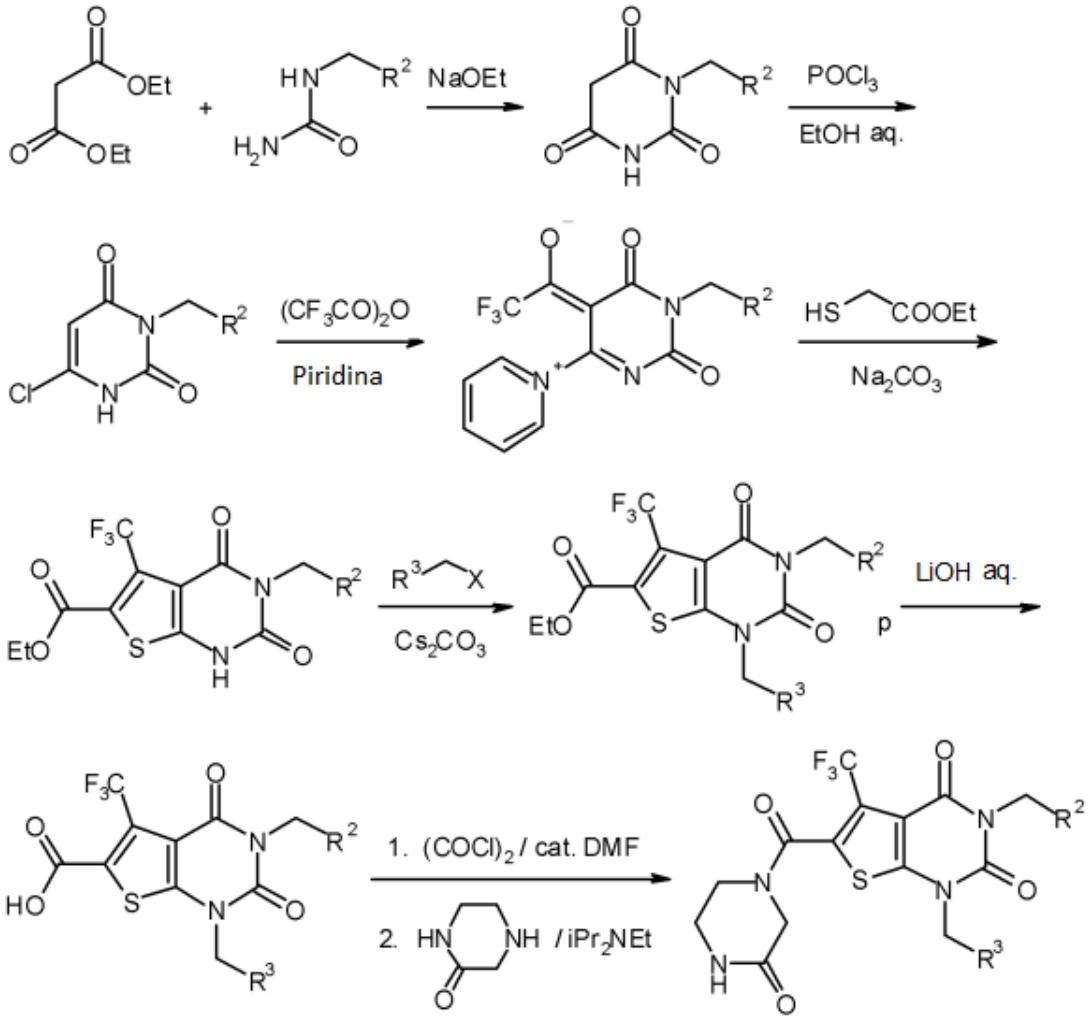
Esquema 2



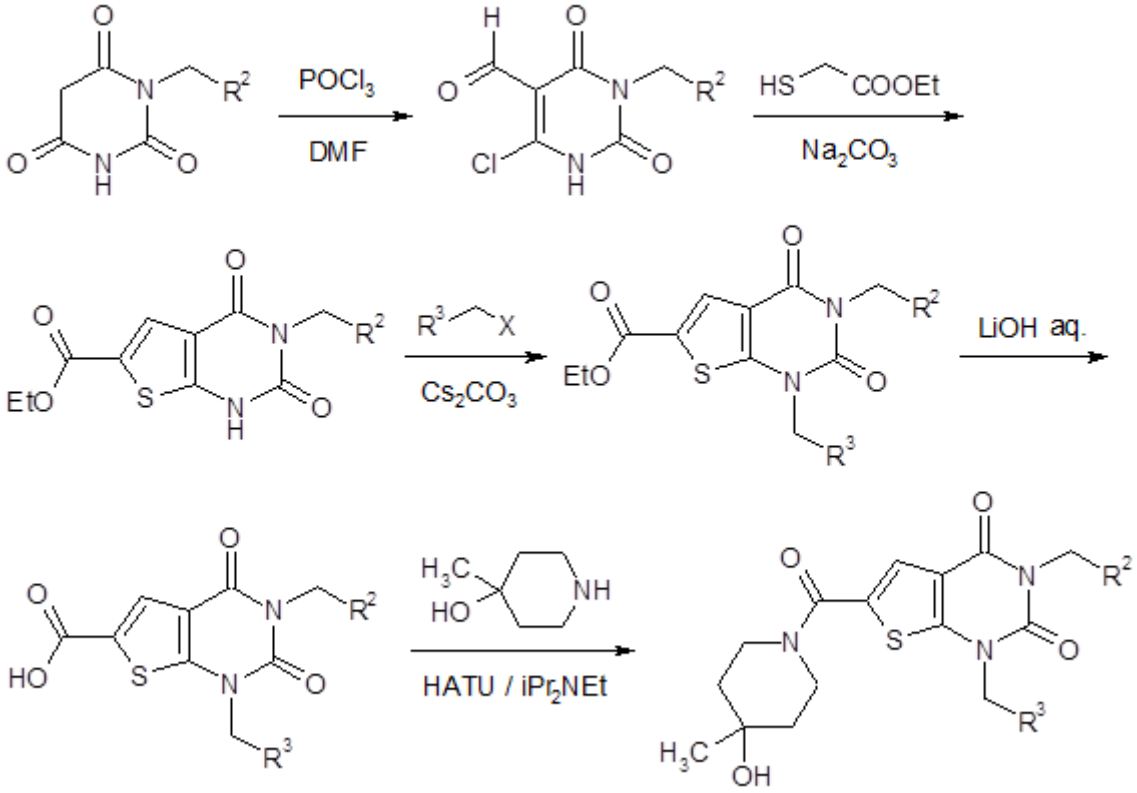
Esquema 3


1. CDI / Et3N
2.
NaOEt
Cs2CO3
AlCl3
HATU / iPr2NEt
Ph3P / DIAD
LiOH aq.

Esquema 4

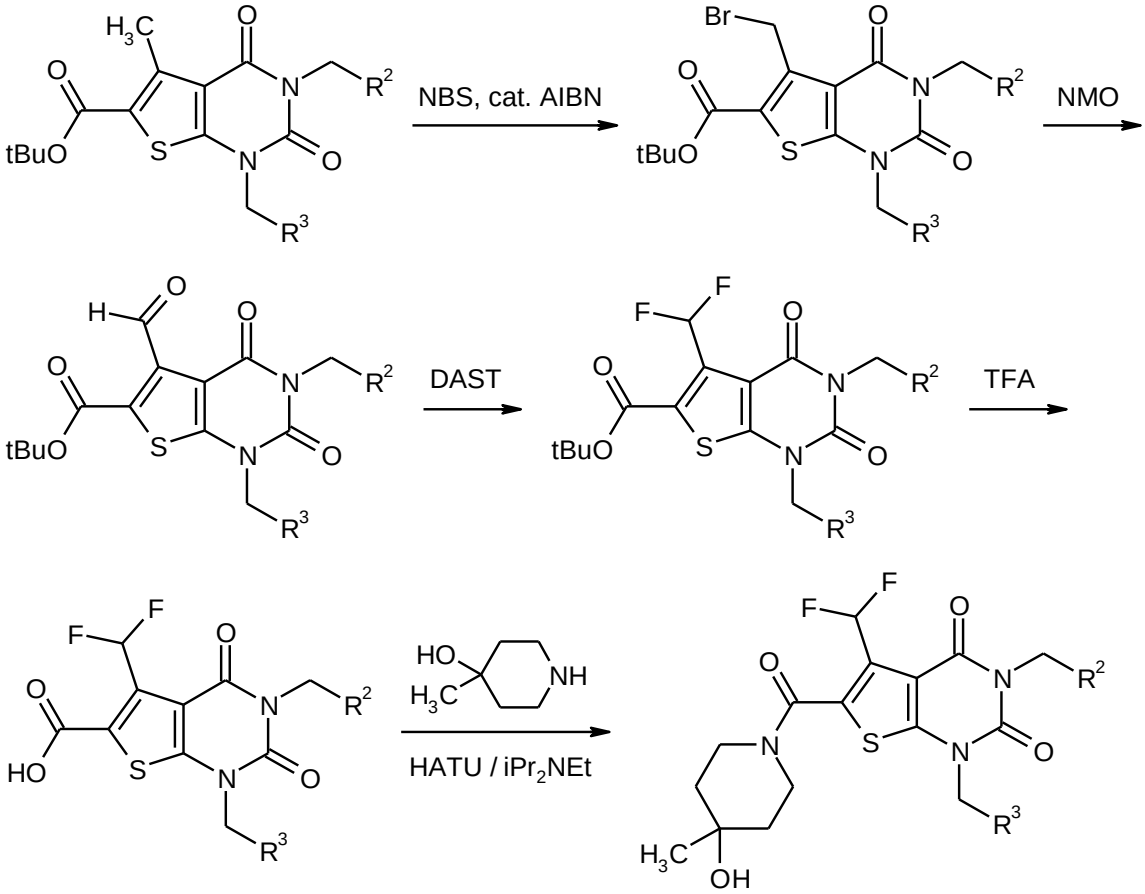

NaOEt
POCl3
EtOH aq.
(CF3CO)2O
Piridina
Na2CO3
Cs2CO3
LiOH aq.
1. (COCl)2 / cat. DMF
2. iPr2NEt

Esquema 5

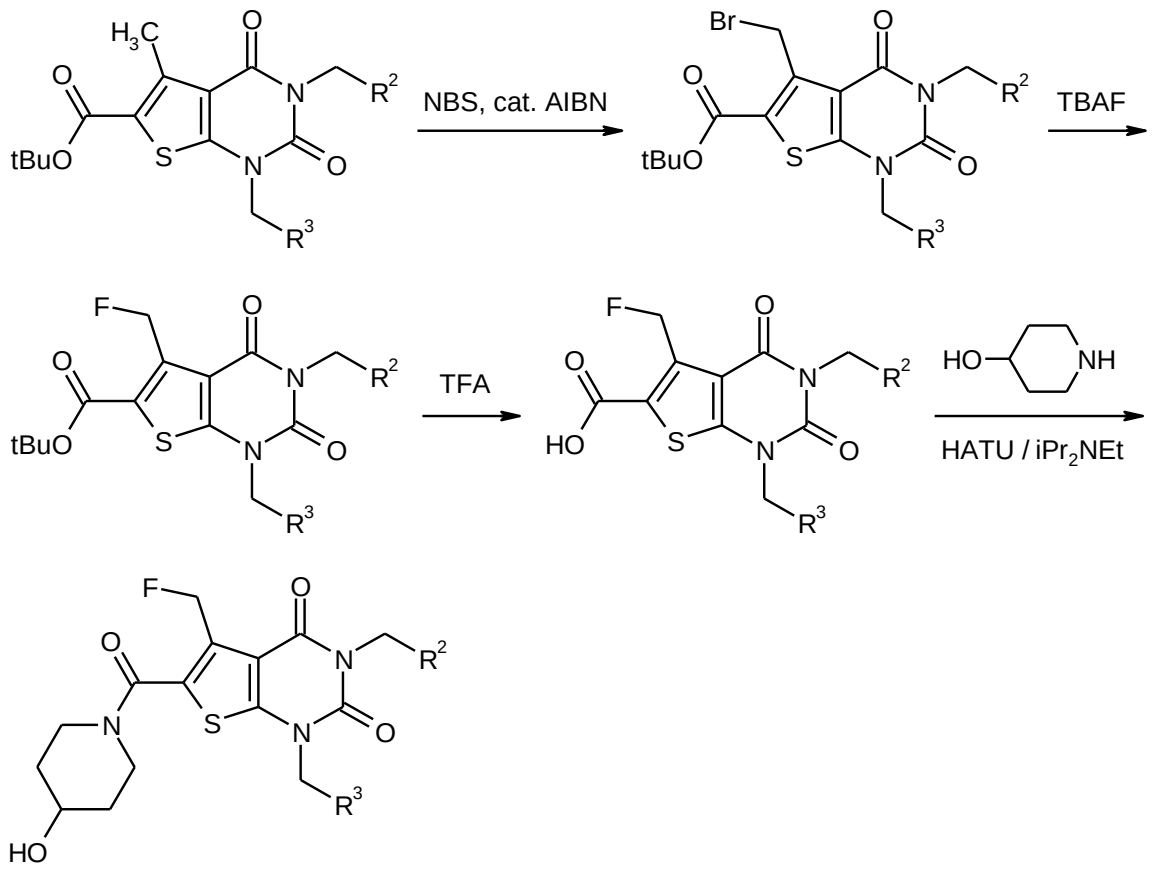


[X = Br o I].

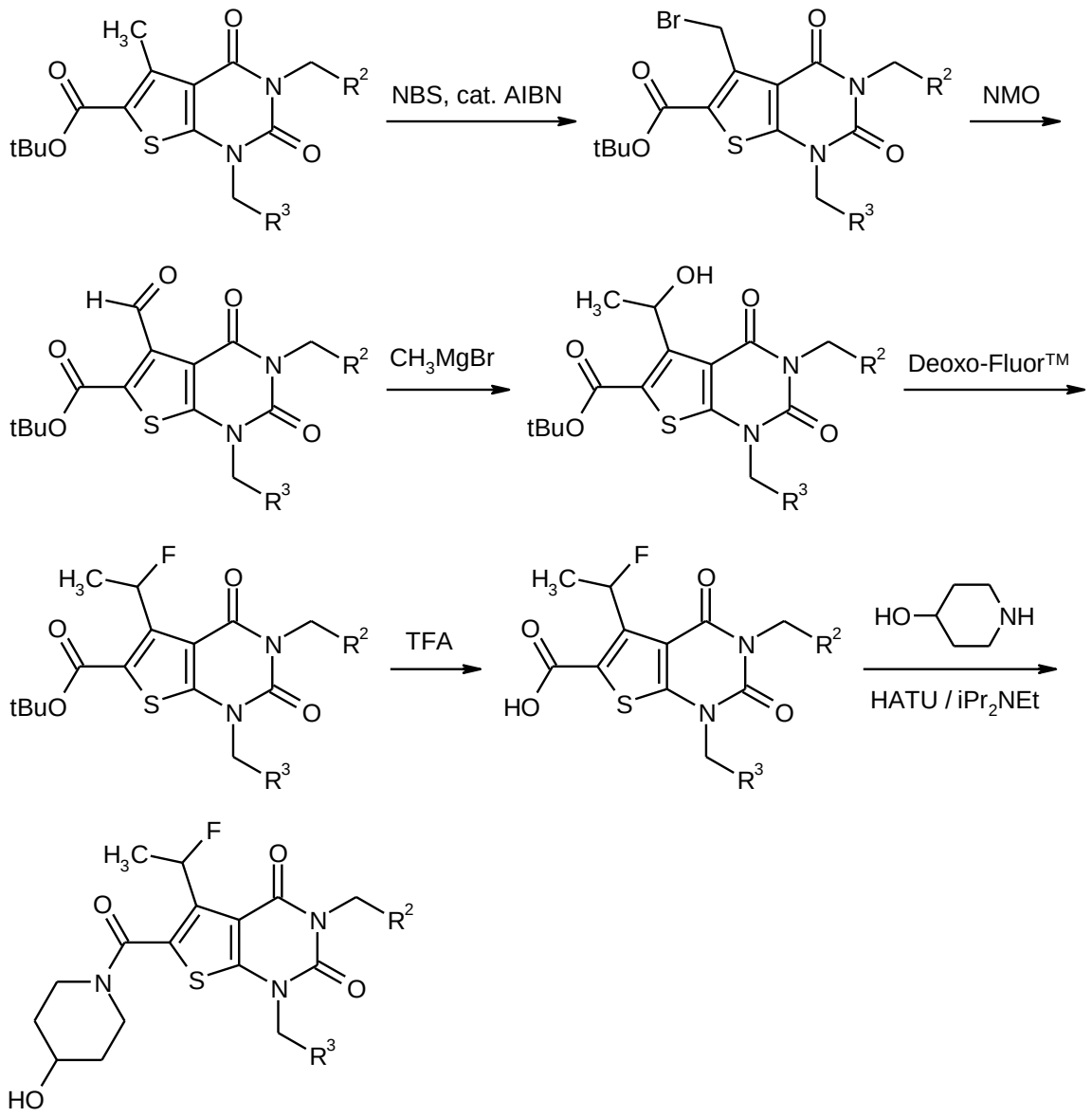
Esquema 6



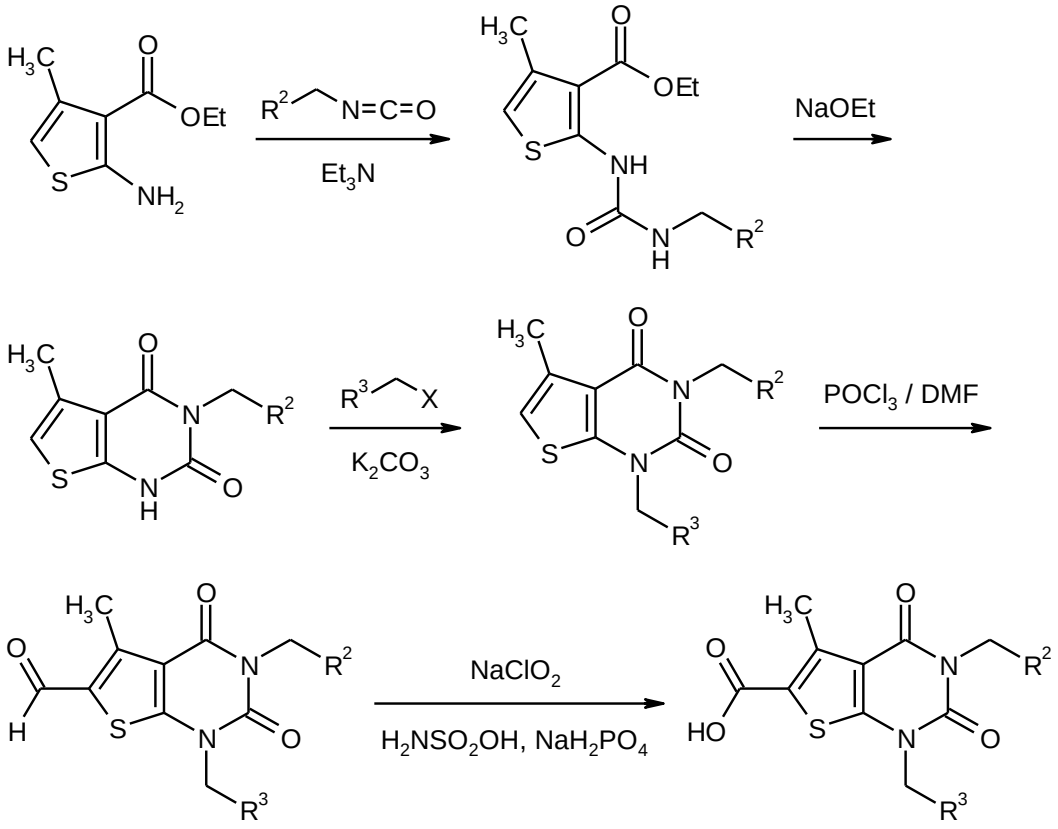
Esquema 7



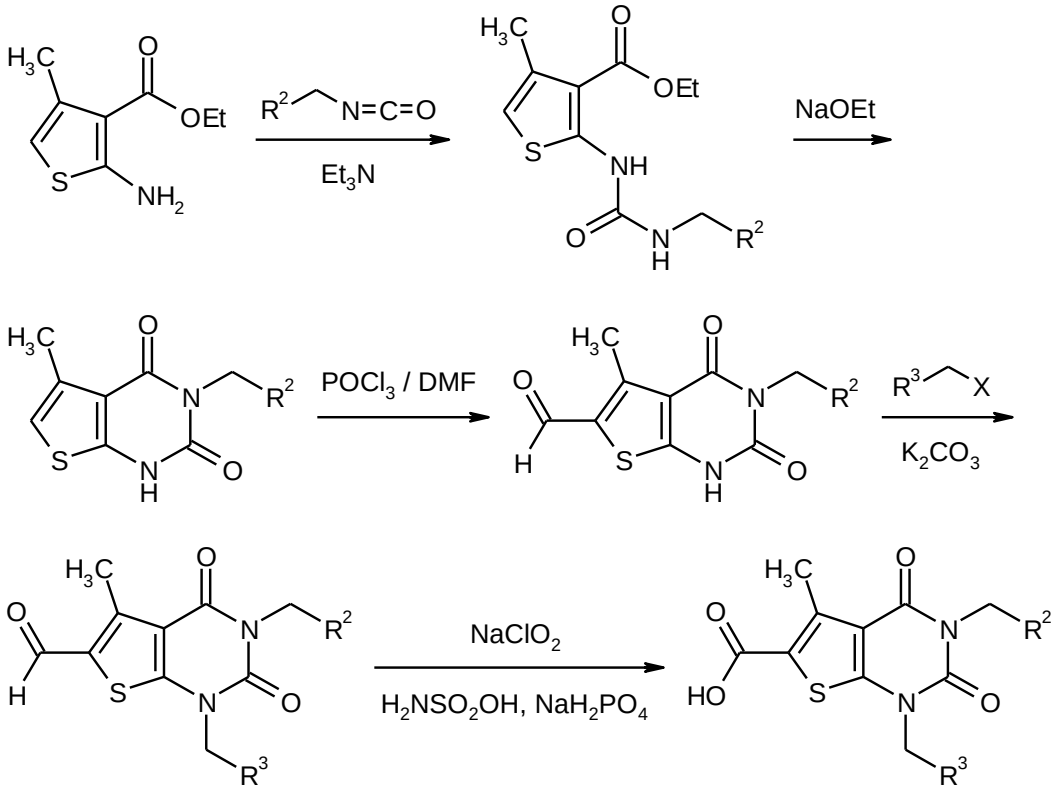
Esquema 8



Esquema 9a



Esquema 9b



Los compuestos de acuerdo con la invención tienen propiedades farmacológicas valiosas y se pueden utilizar para la prevención y tratamiento de enfermedades en humanos y animales.

Los compuestos de acuerdo con la invención son antagonistas potentes y selectivos del receptor A2b de adenosina y son por lo tanto apropiados en particular para el tratamiento y/o prevención de trastornos y procesos patológicos, especialmente aquellos en los que el receptor A2b está implicado en el curso de un evento inflamatorio y/o la reconstrucción del tejido o vaso.

En el contexto de la presente invención, estos incluyen en los trastornos particulares, tales como el grupo de las neumonías idiopáticas intersticiales, que incluye fibrosis pulmonar idiopática (IPF), neumonía intersticial aguda, neumonías intersticiales no específicas, neumonías intersticiales linfoides, bronquiolitis respiratoria con enfermedad pulmonar intersticial, neumonías criptogénica organizada, neumonías intersticiales descamativas y neumonías intersticiales idiopáticas no clasificables, además, enfermedades pulmonares intersticiales granulomatosas, enfermedades pulmonares intersticiales de etiología conocida y otras enfermedades pulmonares intersticiales de etiología desconocida, hipertensión arterial pulmonar (PAH) y otras formas de hipertensión pulmonar (PH), síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), lesión pulmonar aguda (ALI), deficiencia de alfa-1-antitripsina (AAT), enfisema pulmonar (por ejemplo, enfisema pulmonar inducida por el humo del cigarrillo), fibrosis quística (CF), trastornos inflamatorios y fibróticos del riñón, inflamaciones crónicas intestinales (IBD, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), peritonitis, fibrosis peritoneal, trastornos reumatoide, esclerosis múltiple, trastornos inflamatorios y de la piel fibrótica, anemia de células falciformes y trastornos oculares inflamatorias y fibróticos.

Los compuestos de acuerdo con la invención, además, se pueden utilizar para el tratamiento y/o prevención de trastornos asmáticos de diversa gravedad con características intermitentes o persistentes (asma de refracción, asma bronquial, asma alérgica, asma intrínseca, asma extrínseca, asma inducida por medicamentos o polvos), de las diversas formas de bronquitis (bronquitis crónica, bronquitis infecciosa, bronquitis eosinofílica), de bronquiectasia, neumonía, pulmón del granjero y trastornos relacionados, tos y resfriados (tos inflamatoria crónica, tos iatrogénica), inflamación de la mucosa nasal (incluyendo rinitis relacionada con medicamentos, rinitis vasomotora y rinitis alérgica estacional, por ejemplo, la fiebre del heno) y de los pólipos.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar para el tratamiento y/o prevención de trastornos cardiovasculares tales como, por ejemplo, presión arterial alta (hipertensión), insuficiencia cardíaca, enfermedad cardiaca coronaria, angina de pecho estable e inestable, hipertensión renal, trastornos vasculares periféricas y cardiacos, arritmias, arritmias auriculares y ventriculares y alteración de la conducción, tales como, por ejemplo, bloqueos auriculoventriculares grados I-III, taquiarritmia supraventricular, fibrilación auricular, aleteo auricular, fibrilación ventricular, aleteo ventricular, taquiarritmia ventricular, taquicardia tipo torsade de pointes, extrasístoles auriculares y ventriculares, extrasístoles de la unión AV, síndrome del seno enfermo, síncopes, taquicardia de reentrada del nodo AV, síndrome de Wolff-Parkinson-White, síndrome coronario agudo enfermo (ACS), trastornos cardíacos autoinmunes (pericarditis, endocarditis, valvolitis, aortitis, cardiomiopatías), cardiomiopatía boxeador, aneurismas, shock tales como shock cardiogénico, shock séptico y shock anafiláctico, adicionalmente, para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos tromboembólicos e isquemias, tales como isquemia miocárdica, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, hipertrofia cardíaca, ataque transitorio e isquémico, preclamsia, trastornos cardiovasculares inflamatorias, espasmos de las arterias coronarias y arterias periféricas, formación de edema tal como, por ejemplo, edema pulmonar, edema cerebral, edema renal o edema causado por insuficiencia cardiaca, trastornos circulatorios periféricos, daño de reperfusión, trombosis arterial y venosa, microalbuminuria, insuficiencia miocárdica, disfunción endotelial, daño micro y macrovascular (vasculitis), y también para prevenir la reestenosis, por ejemplo, después de las terapias de trombólisis, angioplastias transluminal percutánea (PTA), angioplastias coronaria transluminal percutánea (PTCA), trasplantes de corazón y operaciones de bypass.

En el contexto de la presente invención, el término "insuficiencia cardíaca" abarca tanto las formas agudas como crónicas de la insuficiencia cardíaca, y también tipos de enfermedad específicos o relacionados del mismo, tales como la insuficiencia aguda descompensada, insuficiencia cardíaca derecha, insuficiencia cardíaca izquierda, insuficiencia mundial, cardiomiopatía isquémica, cardiomiopatía dilatada, cardiomiopatía hipertrófica, cardiomiopatía idiopática, defectos cardíacos congénitos, defectos en las válvulas del corazón, insuficiencia cardíaca asociada a defectos en las válvulas del corazón, estenosis de la válvula mitral, insuficiencia de la válvula mitral, estenosis de la válvula aórtica, insuficiencia de la válvula aórtica, estenosis de la válvula tricúspide, insuficiencia de la válvula tricúspide, estenosis de la válvula pulmonar, insuficiencia de la válvula pulmonar, defectos en las válvulas del corazón combinados, inflamación del miocardio (miocarditis), miocarditis crónica, miocarditis aguda, miocarditis viral, insuficiencia cardíaca diabética, cardiomiopatía alcohólica, trastornos de almacenamiento cardíacos e insuficiencia cardíaca sistólica y diastólica.

Los compuestos de acuerdo con la invención son también apropiados para el tratamiento y/o prevención de trastornos renales, en particular, insuficiencia renal e insuficiencia renal. En el contexto de la presente invención, los términos "insuficiencia renal" y "fallo renal" abarcan tanto manifestaciones agudas como crónicos de los mismos y también trastornos renales

subyacentes o relacionados tales como hipoperfusión renal, hipotensión intradialítica, uropatía obstructiva, glomerulopatías, glomerulonefritis, glomerulonefritis aguda, glomeruloesclerosis, enfermedades tubulointersticiales, trastornos nefropáticos tales como enfermedad renal primaria y congénita, nefritis, trastornos renales inmunológicos tales como el rechazo del trasplante renal y trastornos renales inducidos por inmunocomplejo, nefropatía inducida por sustancias tóxicas, nefropatía inducida por agentes de contraste, nefropatía diabética y no diabética, pielonefritis, quistes renales, nefroesclerosis, nefroesclerosis hipertensiva y síndrome nefrótico que puede ser caracterizado mediante el diagnóstico, por ejemplo, por creatinina anormalmente reducida y/o excreción de agua, concentraciones en sangre anormalmente elevadas de urea, nitrógeno, potasio y/o creatinina, actividad alterada de enzimas renales, por ejemplo, glutamil sintetasa, osmolaridad de orina o volumen de orina alterados, microalbuminuria elevada, macroalbuminuria, lesiones glomerular y arteriolas, dilatación tubular, hiperfosfatemia y/o necesidad de diálisis. La presente invención también comprende el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o prevención de las secuelas de la insuficiencia renal, por ejemplo, hipertensión, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, uremia, anemia, trastornos electrolíticos (por ejemplo, hipercalemia, hiponatremia) y alteraciones en el metabolismo óseo y carbohidratos.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención son apropiados para el tratamiento y/o prevención de trastornos del sistema urogenital tal como, por ejemplo, síndrome de próstata benigna (BPS), hiperplasia de próstata benigna (BPH), ampliación benigna de la próstata (BPE), obstrucción de la salida vesical (BOO), síndromes del tracto urinario inferior (LUTS), vejiga neurógena hiperactiva (OAB) y (IC), incontinencias, tales como, por ejemplo, incontinencia urinaria mixta, incontinencia urinaria de urgencia, incontinencia urinaria de esfuerzo o incontinencia urinaria de desbordamiento (MUI, UUI, SUI, OUI), dolor pélvico, así como la disfunción eréctil y la disfunción sexual femenina.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención tienen acción antiinflamatoria y por lo tanto se pueden utilizar como agentes antiinflamatorios para el tratamiento y/o prevención de sepsis (SIRS), falla múltiple de órganos (MODS, MOF), trastornos inflamatorios del riñón, inflamaciones intestinales crónicas (IBD, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), pancreatitis, peritonitis, cistitis, uretritis, prostatitis, epididimititis, ovaritis, salpingitis, vulvovaginitis, trastornos reumatoides, trastornos inflamatorios del sistema nervioso central, esclerosis múltiple, trastornos inflamatorios de la piel y trastornos inflamatorios oculares.

Adicionalmente, los compuestos de acuerdo con la invención son apropiados para el tratamiento y/o prevención de trastornos fibróticos de los órganos internos, por ejemplo, el pulmón, el corazón, el riñón, la médula ósea y, en particular el hígado, y también fibrosis dermatológicas y trastornos oculares fibróticos. En el contexto de la presente invención, el término "trastornos fibróticos" incluye en trastornos particulares, tales como fibrosis hepática, cirrosis del hígado, fibrosis pulmonar, fibrosis endomiocárdica, nefropatía, glomerulonefritis, fibrosis renal intersticial, daño fibrótico resultante de diabetes, fibrosis de la médula ósea, fibrosis peritoneal y trastornos fibróticos similares, esclerodermia, morfea, queloides, cicatrices hipertróficas, lunares, retinopatía diabética, vitroretinopatía proliferativa y trastornos del tejido conectivo (por ejemplo, sarcoidosis). Los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden utilizar para promover la cicatrización de heridas, para el control de la cicatrización postoperatoria, por ejemplo, como resultado de las operaciones de glaucoma y cosméticamente para el envejecimiento o la piel queratinizada.

Los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden emplear para el tratamiento y/o prevención de anemias, tales como anemias hemolíticas, en particular hemoglobinopatías tales como anemia de células falciformes y talasemias, anemias

megaloblásticas, anemias por deficiencia de hierro, anemias debidas a la pérdida de sangre aguda, desplazamiento anemias y anemias aplásica.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención son apropiados para el tratamiento de cánceres tales como, por ejemplo, cáncer de piel, tumores cerebrales, cáncer de mama, tumores de la médula ósea, leucemias, liposarcomas, carcinomas del tracto gastrointestinal, del hígado, del páncreas, el pulmón, el riñón, el uréter, la próstata y el tracto genital y también de los tumores malignos del sistema linfoproliferativo, por ejemplo, linfoma de Hodgkin y no Hodgkin.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden utilizar para el tratamiento y/o prevención de la arteriosclerosis, alteración del metabolismo de los lípidos y dislipidemias (hipolipoproteinemia, hipertrigliceridemias, hiperlipidemia, hiperlipidemias combinadas, hipercolesterolemia, abetalipoproteinemia, sitosterolemia), xantomatosis, enfermedad de Tangier, adiposidad, obesidad, trastornos metabólicos (síndrome metabólico, hiperglucemia, diabetes dependiente de insulina, diabetes no dependiente de la insulina, diabetes de gestación, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y secuelas diabéticas, tales como retinopatía, nefropatía y neuropatía), de los trastornos de la tracto gastrointestinal y el abdomen (glositis, gingivitis, periodontitis, esofagitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis, proctitis, prurito del ano, diarrea, enfermedad celíaca, hepatitis, fibrosis hepática, cirrosis del hígado, pancreatitis y colecistitis), de los trastornos del sistema nervioso central y trastornos neurodegenerativos (accidente cerebrovascular, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia, epilepsia, depresiones, esclerosis múltiple), trastornos inmunológicos, trastornos de la tiroides (hipertireosis), trastornos de la piel (psoriasis, acné, eczema, neurodermatitis, varias formas de dermatitis, tales como, por ejemplo, dermatitis abacribus, dermatitis actínica, dermatitis alérgica, dermatitis amoniaco, dermatitis facticial, dermatitis autógeno, dermatitis atópica, dermatitis calórica, dermatitis combustionis, dermatitis congelationis, dermatitis cosmetica, dermatitis escharotica, dermatitis exfoliativa, dermatitis gangrenosa, dermatitis por estasis, dermatitis herpetiforme, dermatitis liquenoide, dermatitis linearis, dermatitis maligna dermatitis de erupción medicinal, dermatitis palmar y plantar, dermatitis parasitaria, dermatitis de contacto fotoalérgica, dermatitis fototóxica, dermatitis pustularis, dermatitis seborreica, quemaduras solares, dermatitis tóxica, úlcera de Meleney, dermatitis veneata, dermatitis infecciosa, dermatitis pirógeno y dermatitis perioral y también queratitis, Bullosis, vasculitis, celulitis, paniculitis, lupus eritematoso, eritema, linfomas, cáncer de piel, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, formación de cicatrices, formación de verrugas, sabañones), de enfermedades inflamatorias oculares (saccoidosis, blefaritis, conjuntivitis, iritis, uveítis, chorioiditis, oftalmitis), enfermedades virales (causadas por la gripe, adeno y corona virus, tales como, por ejemplo, HPV, HCMV, HIV, SARS), de los trastornos de los huesos del esqueleto y las articulaciones y también el músculo esquelético (múltiples formas de artritis, tales como, por ejemplo, artritis alcaptonurica, artritis anquilosante, artritis disentérica, artritis exsudativa, artritis fungosa, artritis gonocócica, artritis mutilante, artritis psoriática, artritis purulenta, artritis reumática, artritis serosa, artritis sifilítica, artritis tuberculosa, artritis úrica, artritis villonodularis pigmentosa, artritis atípica, artritis hemofílica, artritis crónica juvenil, artritis reumatoide y artritis metastásica, además síndrome de Still, síndrome de Felty, síndrome de Sjörgen, síndrome de Clutton, síndrome de Poncet, síndrome de Pott y síndrome de Reiter, múltiples formas de artropatías, tales como, por ejemplo, artropatía deformante, artropatía neuropática, artropatía ovariopriva, artropatía psoriatica y artropatía tabica, esclerosis sistémicas, múltiples formas de miopatías inflamatorias, tales como, por ejemplo, epidemia de miopatía, miopatía fibrosa, miopatía moglobinurica, miopatía osificante, miopatía osificante neurótica, miopatía osificante progresiva múltiplex, miopatía purulenta, miopatía reumática, miopatía trichinosa, miopatía

tropica y miopatía tifosa, y también el síndrome de Günther y el síndrome Münchmeyer), de cambios inflamatorios de la arterias (múltiples formas de arteritis, tales como, por ejemplo, endarteritis, mesarteritis, periarteritis, panarteritis, arteritis reumática, arteritis deformante, arteritis temporal, arteritis craneal, arteritis gigantocellularis y arteritis granulomatosa, también el síndrome de Horton, síndrome de Churg-Strauss y arteritis Takayasu), del síndrome de Muckle-Well, de enfermedad de Kikuchi, de policondritis, dermatosclerosis y también otros trastornos que tienen un componente inflamatorio o inmunológico, tal como, por ejemplo, cataratas, caquexia, osteoporosis, gota, incontinencia, lepra, síndrome de Sezary y síndrome paraneoplásico, para las reacciones de rechazo después de trasplantes de órganos y para la cicatrización de heridas y la angiogénesis, en particular en el caso de heridas crónicas.

Debido a su perfil de propiedades, los compuestos de acuerdo con la invención son particularmente apropiados para el tratamiento y/o prevención de las enfermedades pulmonares intersticiales, especialmente fibrosis pulmonar idiopática (IPF), y también de la hipertensión pulmonar (PH), síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS) , enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), asma, fibrosis quística (FQ), infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y hemoglobinopatías, en particular, anemia de células falciformes.

Las enfermedades mencionadas anteriormente, bien caracterizadas en los seres humanos también se pueden producir con una etiología similar en otros mamíferos y del mismo modo pueden ser tratados allí con los compuestos de la presente invención.

En el contexto de la presente invención, el término "tratamiento" o "tratar" incluye inhibición, retraso, verificación, alivio, atenuación, restricción, reducción, supresión, rechazo o curación de una enfermedad, una condición, un trastorno, una lesión o un problema de salud o el desarrollo, el curso o la progresión de tales estados y/o los síntomas de tales estados. El término "terapia" se entiende en este documento que es sinónimo del término "tratamiento".

Los términos "prevención", "profilaxis" o "preclusión" se utilizan como sinónimos en el contexto de la presente invención y se refieren a la prevención o reducción del riesgo de contraer, experimentar, padecer o tener una enfermedad, una condición, un trastorno, una lesión o un problema de salud o un desarrollo o progreso de tales estados y/o los síntomas de tales estados.

El tratamiento o prevención de una enfermedad, una condición, un trastorno, una lesión o un problema de salud puede ser parcial o completo.

La presente invención provee por lo tanto además el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o prevención de trastornos, en particular los trastornos mencionados anteriormente.

La presente invención provee además el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la producción de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de trastornos, en particular los trastornos mencionados anteriormente.

La presente invención provee además un medicamento que comprende al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención, para el tratamiento y/o prevención de trastornos, en particular los trastornos mencionados anteriormente.

La presente invención provee, además, el uso de los compuestos de acuerdo con la invención en un método para el tratamiento y/o prevención de trastornos, en particular los trastornos mencionados anteriormente.

La presente invención provee además un método para el tratamiento y/o prevención de trastornos, en particular los trastornos mencionados anteriormente, utilizando una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden utilizar solos o, si es necesario, en combinación con una o más de otras sustancias farmacológicamente activas, siempre que esta combinación no dé lugar a efectos secundarios indeseables e inaceptables. La presente invención además provee por lo tanto los medicamentos que contienen al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención y uno o más compuestos activos adicionales, en particular para el tratamiento y/o prevención de los trastornos anteriormente mencionados. Los ejemplos preferidos de compuestos activos apropiados para combinaciones incluyen:

- nitratos orgánicos y donantes de NO, por ejemplo, nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1, y NO inhalado;

- compuestos que inhiben la degradación del monofosfato de guanosina cíclica (GMPc) y/o adenosín monofosfato cíclico (AMPc), por ejemplo, inhibidores de las fosfodiesterasas (PDE) 1, 2, 3, 4 y/o 5, especialmente inhibidores de PDE 5 como sildenafil, vardenafilo, tadalafilo, udenafil, dasantafil, avanafil, mirodenafil o lodenafil;

- activadores independientes de NO- y hemo- de la guanilato ciclasa soluble (sGC), tales como, en particular, los compuestos descritos en WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 y WO 02/070510;

- estimuladores independiente de NO, pero dependiente hemo de la guanilato ciclasa soluble (sGC), tales como, en particular, riociguat y los compuestos descritos en WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301, WO 03/095451, WO 2011/147809, WO 2012/004258, WO 2012/028647 y WO 2012/059549;

- análogos de la prostaciclina y agonistas del receptor de IP, a modo de ejemplo y con preferencia iloprost, beraprost, treprostinil, epoprostenol o NS-304;

- antagonistas de los receptores endotelina, a modo de ejemplo y con preferencia bosentan, darusentan, ambrisentan o sitaxsentan;

- compuestos que inhiben la elastasa de neutrófilos humana (HNE), a modo de ejemplo y con preferencia sivelestat o DX-890 (reltran);

- compuestos que inhiben la cascada de transducción de señales, a modo de ejemplo y con preferencia del grupo de los inhibidores de quinasa, en particular del grupo de los inhibidores de tirosina quinasa y/o serina/treonina quinasa, a modo de ejemplo y con preferencia nintedanib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, regorafenib, sorafenib, sunitinib, cediranib, axitinib, telatinib, imatinib, brivanib, pazopanib, vatalanib, gefitinib, erlotinib, lapatinib, canertinib, lestaurtinib, pelitinib, semaxanib o tandutinib;

- compuestos que inhiben la degradación y la alteración de la matriz extracelular, a modo de ejemplo y con preferencia inhibidores de las metaloproteasas de la matriz (MMPs), especialmente los inhibidores de la estromelisina, colagenasas, gelatinasas y aggrecanases (en este contexto especialmente de MMP-1, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-10, MMP-11 y MMP-13) y de metaloelastasa (MMP-12);

- compuestos que bloquean la unión de la serotonina a su receptor, a modo de ejemplo y con preferencia antagonistas del receptor de 5-HT_{2B} tal como PRX-08066;

- antagonistas de factores de crecimiento, citocinas y quimiocinas, a modo de ejemplo y con preferencia antagonistas de TGF-β, CTGF, IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13 e integrinas;

- compuestos inhibidores de Rho quinasa, a modo de ejemplo y con preferencia fasudil, Y-27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095 o BA-1049;

- compuestos que inhiben hidrolasa epóxido soluble (sEH), por ejemplo, N,N'-diciclohexilurea, ácido 12-(3-adamantan-1-ilureido)dodecanoico o 1-adamantan-1-il-3-{5-[2-(2-etoxietoxi)etoxi]pentil}urea;

- compuestos que influyen en el metabolismo energético del corazón, a modo de ejemplo y con preferencia etomoxir, dicloroacetato, ranolazina o la trimetazidina;

- agentes anti-obstructivos como se utiliza, por ejemplo, para la terapia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) o asma bronquial, a modo de ejemplo y con preferencia desde el grupo de los agonistas administrados de forma inhalada o sistémica del receptor beta-adrenérgico (beta-miméticos) y las sustancias anti-muscarinérgicos administradas de forma inhalada;

- agentes antiinflamatorios, inmunomodulantes, inmunosupresores y/o citotóxicos, a modo de ejemplo y con preferencia desde el grupo de los corticosteroides administrados por vía sistémica o de forma inhalada y también acetilcisteína, montelukast, azatioprina, ciclofosfamida, hidroxicarbamida, azitromicina, IFN-γ, pirfenidona o etanercept;

- agentes antifibróticos, a modo de ejemplo y con preferencia antagonistas del receptor del ácido lisofosfatídico 1 (LPA-1), inhibidores de la lisil oxidasa (LOX), inhibidores de la lisil-oxidasa-homólogo-2, péptido intestinal vasoactivo (VIP), análogos de VIP, antagonistas de la integrina$\alpha_v\beta_6$, colchicina, IFN-β, D-penicilamina, inhibidores de la ruta de señal WNT o antagonistas de CCR2;

- agentes antitrombóticos, a modo de ejemplo y con preferencia del grupo de los inhibidores de la agregación de plaquetas, los anticoagulantes y las sustancias profibrinolíticas;

- compuestos activos hipotensores, a modo de ejemplo y con preferencia entre el grupo de los antagonistas del calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, inhibidores de vasopeptidasa, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores de los receptores alfa, bloqueadores de los receptores beta, antagonistas del receptor de mineralocorticoides y también los diuréticos;

- modificadores del metabolismo lipídico, a modo de ejemplo y con preferencia entre el grupo de los agonistas de los receptores de tiroides, inhibidores de la síntesis de colesterol, a modo de ejemplo y con preferencia inhibidores de la HMG-CoA reductasa o de la síntesis de escualeno, de los inhibidores de ACAT, inhibidores de CETP, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de lipasa, adsorbentes poliméricos de ácidos biliares, inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares y antagonistas de la lipoproteína (a); y/o

- quimioterapéuticos como los empleados, por ejemplo, para la terapia de los tumores en el pulmón u otros órganos.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agonista del receptor beta-adrenérgico, a modo de ejemplo y con preferencia albuterol, isoproterenol, metaproterenol, terbutalina, fenoterol, formoterol, reproterol, salbutamol o salmeterol.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con una sustancia antimuscarínica, a modo de ejemplo y con preferencia bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio o bromuro de oxitropio.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un corticosteroide, a modo de ejemplo y con preferencia prednisona, prednisolona, metilprednisolona, triamcinolona, dexametasona, beclometasona, betametasona, flunisolida, budesonida o fluticasona.

Agentes antitrombóticos se entienden preferiblemente en el sentido de compuestos del grupo de los inhibidores de la agregación de plaquetas, los anticoagulantes y las sustancias profibrinolíticas.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de agregación de plaquetas, a modo de ejemplo y con preferencia aspirina, clopidogrel, ticlopidina o dipiridamol.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de trombina, a modo de ejemplo y con preferencia ximelagatrán, melagatrán, dabigatrán, bivalirudina o clexane.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de GPIIb/IIIa tal como, a modo de ejemplo y con preferencia tirofibán o abciximab.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor del factor Xa, a modo de ejemplo y con preferencia rivaroxaban, apixaban, fidexaban, razaxaban, fondaparinux, idraparinux, DU-176b, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 o SSR-128428.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con heparina o con un derivado de heparina de bajo peso molecular (LMW).

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de la vitamina K, a modo de ejemplo y con preferencia cumarina.

Agentes hipotensores se entienden preferiblemente en el sentido de compuestos del grupo de los antagonistas del calcio, antagonistas de AII de angiotensina, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores de receptores alfa, bloqueadores de receptores beta, antagonistas del receptor de mineralocorticoides, y los diuréticos.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista del calcio, a modo de ejemplo y con preferencia nifedipino, amlodipino, verapamilo o diltiazem.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un bloqueador alfa-1-receptor, a modo de ejemplo y con preferencia prazosin.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un bloqueador de receptores beta, a modo de ejemplo y con preferencia propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazalol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol o bucindolol.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de AII angiotensina, a modo de ejemplo y con preferencia losartán, candesartán, valsartán, telmisartán o embusartán.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACE, a modo de ejemplo y con preferencia enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril o trandopril.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de endotelina, a modo de ejemplo y con preferencia bosentan, darusentan, ambrisentan o sitaxsentán.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de renina, a modo de ejemplo y con preferencia aliskiren, SPP-600 o SPP-800.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista del receptor de mineralocorticoides, a modo de ejemplo y con preferencia espironolactona o eplerenona.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un diurético, a modo de ejemplo y con preferencia furosemida, bumetanida, torsemida, bendroflumetiazida, clorotiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, meticlotiazida, politiazida, triclormetiazida, clortalidona, indapamida, metolazona, quinetazona, acetazolamida, diclorofenamida, metazolamida, glicerol, isosorbida, manitol, amilorida o triamtereno.

Los modificadores del metabolismo lipídico se entienden preferiblemente en el sentido de compuestos del grupo de los inhibidores de CETP, agonistas del receptor de tiroides, inhibidores de la síntesis del colesterol tales como inhibidores de la HMG-CoA reductasa o inhibidores de la síntesis de escualeno, los inhibidores de ACAT, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de absorción de colesterol, adsorbentes poliméricos de ácidos biliares, inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares, inhibidores de lipasa y antagonistas de la lipoproteína (a).

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de CETP, a modo de ejemplo y con preferencia torcetrapib (CP-529 414), JJT-705 o vacuna de la CETP (Avant).

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agonista de los receptores de la tiroides, a modo de ejemplo y con preferencia D-tiroxina, 3,5,3'-triyodotironina (T3), CGS 23425 o axitirome (CGS 26214).

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa a partir de la clase

de las estatinas, a modo de ejemplo y con preferencia lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina o pitavastatina.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la síntesis de escualeno, a modo de ejemplo y con preferencia BMS-188494 o TAK-475.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACAT, a modo de ejemplo y con preferencia avasimibe, melinamida, pactimiba, eflucimibe o SMP-797.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de MTP, a modo de ejemplo y con preferencia implitapida, BMS-201038, R-103757 o JTT-130.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agonista de PPAR-gamma, a modo de ejemplo y con preferencia pioglitazona o rosiglitazona.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agonista de PPAR-delta, a modo de ejemplo y con preferencia GW 501516 o BAY 68-5042.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la absorción de colesterol, a modo de ejemplo y con preferencia ezetimiba, tiquesida o pamaqueside.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de lipasa, a modo de ejemplo y con preferencia orlistat.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un adsorbente polimérico de ácidos biliares, a modo de ejemplo y con preferencia colestiramina, colestipol, colesolvam, colestagel o colestimida.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la reabsorción de ácidos biliares, a modo de ejemplo y con preferencia inhibidores de ASBT (= IBAT), por ejemplo, AZD-7806, S-8921, AK -105, BARI-1741, SC-435 o SC-635.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de lipoproteína (a), a modo de ejemplo y con preferencia gemcabene cálcico (CI-1027) o ácido nicotínico.

Se da particular preferencia a combinaciones de los compuestos de acuerdo con la invención con uno o más compuestos activos adicionales seleccionados del grupo de los inhibidores de PDE 5, activadores de sGC, estimuladores de sGC, análogos de prostaciclina, antagonistas de la endotelina, de los agentes antifibróticos, los agentes antiinflamatorios, inmunomoduladores, inmunosupresores y/o citotóxicos y/o los compuestos de inhibición de la cascada de transducción de la señal en cascada.

La presente invención provee además medicamentos que comprenden al menos un compuesto de acuerdo con la invención, por lo general junto con uno o más excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente apropiados, y el uso de los mismos para los fines antes mencionados.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar sistémica y/o localmente. Para este propósito, se pueden administrar de una manera apropiada, por ejemplo, por vía oral,

parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntiva o por vía ótica, o como un implante o stent.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden administrar en formas de administración apropiadas para estas vías de administración.

Las formas de administración apropiadas para administración oral son las que el trabajo de acuerdo con la técnica anterior y liberación de los compuestos de acuerdo con la invención rápidamente y/o de una manera modificada y que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfizada y/o disuelta, por ejemplo, comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo, con recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o disolución retardada o insolubles que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos o películas/oblatos que se desintegran rápidamente en la cavidad oral, películas/liofilizados o cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o blanda), comprimidos recubiertos de azúcar, gránulos, pellets, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

La administración parenteral puede omitir una etapa de absorción (por ejemplo, por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbal) o incluir una absorción (por ejemplo, de forma inhalada, intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Las formas de administración apropiadas para la administración parenteral incluyen formulaciones de inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

Para las otras vías de administración, los ejemplos apropiados son formas de medicamento inhalables (incluyendo inhaladores de polvo, nebulizadores, aerosoles de dosis fija), gotas nasales, soluciones o aerosoles, comprimidos, películas/oblatos o cápsulas para administración lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones para el oído o el ojo, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas de agitación), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo, parches), leche, pastas, espumas, polvos de aspersión, implantes o stents.

Se prefiere la administración oral y parenteral, especialmente administración oral, intravenosa e intrapulmonar (por inhalación).

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden convertir en las formas de administración mencionadas. Esto se puede lograr de una manera conocida per se mezclando con excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente apropiados. Estos excipientes incluyen portadores (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol), solventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o agentes humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitano), aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes, por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos, por ejemplo, óxidos de hierro) y correctores de sabor y/u olor.

En general, se ha encontrado que es ventajoso en el caso de la administración parenteral administrar cantidades desde aproximadamente 0.001 a 1 mg/kg, preferiblemente aproximadamente 0.01 a 0.5 mg/kg, de peso corporal para lograr resultados eficaces. En el caso de administración oral la dosificación es aproximadamente 0.01 a 100 mg/kg, preferiblemente aproximadamente 0.01 a 20 mg/kg y más preferiblemente 0.1 a 10 mg/kg de peso corporal. En el caso de administración intrapulmonar, la cantidad es generalmente aproximadamente 0.1 a 50 mg por inhalación.

Sin embargo, puede ser necesario cuando sea apropiado desviarse de las cantidades indicadas, específicamente como una función del peso corporal, ruta de administración, la respuesta individual al compuesto activo, naturaleza de la preparación y tiempo o intervalo en el que se realiza la administración. Por lo tanto, en algunos casos menos de la cantidad mínima mencionada anteriormente puede ser suficiente, mientras que en otros casos se debe superar el límite superior mencionado. En el caso de administración de cantidades mayores, puede ser recomendable dividirlas en varias dosis individuales a lo largo del día.

Los ejemplos de trabajo que siguen ilustran la invención. La invención no se limita a los ejemplos.

A. Ejemplos

Abreviaturas y acrónimos:

abs.	absoluto
Ac	acetilo
AIBN	2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo)
aq.	solución acuosa, acuoso
br.	ancho (en señal de RMN)
Ex.	Ejemplo
Bu	butilo
c	concentración
cat.	catalítico
CDI	*N,N'*-carbonildiimidazol
CI	ionización química (en MS)
d	doblete (en RMN)
d	día(s)
DAST	*N,N*-trifluoruro de dietilaminoazufre
TLC	cromatografía de capa delgada
DCI	ionización química directa (en MS)
dd	doblete de dobletes (en RMN)
Deoxo-Fluor®/™	bis(2-metoxietil)aminoazufre trifluoruro
DIAD	diisopropil azodicarboxilato
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	*N,N*-dimetilformamida
DMSO	dimetil sulfóxido
dq	doblete de cuartetos (en RMN)
dt	doblete de tripletes (en RMN)
EDC	*N'*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida clorhidrato
ee	exceso enantiomérico

EI	ionización de impacto de electrones (en MS)
eq.	equivalente(s)
ESI	ionización por electroaspersión (en MS)
Et	etilo
GC	cromatografía de gases
GC/MS	cromatografía de gases-acoplada a espectrometría de masas
h	hora(s)
HATU	*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N′,N′*-tetrametiluronio hexafluorofosfato
HOBt	1-hidroxi-1*H*-benzotriazol hidrato
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución de alta presión
iPr	isopropilo
conc.	concentrada (en caso de una solución)
LC	cromatografía líquida
LC/MS	cromatografía líquida-acoplada a espectrometría de masas
lit.	bibliografía (referencia)
m	multiplete (en RMN)
Me	metilo
min	minuto(s)
MPLC	cromatografía líquida de presión media (sobre sílica gel; también denominada como cromatografía instantánea)
MS	espectrometría de masas
NBS	*N*-bromosuccinimida
NMM	*N*-metilmorfolina
NMO	*N*-metilmorfolina *N*-óxido
NMP	*N*-metil-2-pirrolidinona
RMN	espectrometría de resonancia magnética nuclear
Pd/C	paladio sobre carbono activado
PEG	polietilenglicol

Ph	fenilo
Pr	propilo
quant.	cuantitativo (en rendimiento químico)
quart	cuarteto (en RMN)
quint	quinteto (en RMN)
R_f	índice de retención (en TLC)
RP	fase reversa (en HPLC)
RT	temperatura ambiente
R_t	tiempo de retención (en HPLC, LC/MS)
s	singlete (en RMN)
sept	septeto (en RMN)
SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
t	triplete (en RMN)
TBAF	fluoruro de tetra-*n*-butilamonio
TBME	*tert*-butil metil éter
TBTU	*N*-[(1*H*-benzotriazol-1-iloxi)(dimetilamino)metileno]-*N*-metilmetanaminio tetrafluoroborato
tBu	*tert*-butilo
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMS	tetrametilsilano
UV	espectrometría ultravioleta
v/v	relación en volumen (de una solución)
tog.	Juntos

Métodos HPLC, LC/MS y GC/MS:

Método 1 (LC/MS):

Instrumento: Sistema Waters ACQUITY SQD UPLC; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 µm, 50 mm x 1 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0.25 ml de ácido fórmico al 99%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0.25 ml de ácido fórmico al 99%; gradiente: 0.0 min 90% de A → 1.2 min 5% de A → 2.0 min 5% de A; temperatura: 50°C; velocidad de flujo: 0.40 ml/min; detección UV: 210-400 nm.

Método 2 (LC/MS):

Instrumento: Micromass Quattro Premier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1.9 µm, 50 mm x 1 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0.5 ml de ácido fórmico al 50%, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo + 0.5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0.0 min 97% de A → 0.5 min 97% de A → 3.2 min 5% de A → 4.0 min 5% de A; temperatura: 50°C; velocidad de flujo: 0.30 ml/min; detección UV: 210 nm.

Método 3 (LC/MS):

Instrumento: Waters SQD con Waters UPLC; columna: Zorbax SB-Aq (Agilent) 1.8 µm, 50 mm x 2.1 mm; fase móvil A: agua + ácido fórmico al 0.025%, fase móvil B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0.025%; gradiente: 0.0 min 98% de A → 0.9 min 25% de A → 1.0 min 5% de A → 1.4 min 5% de A → 1.41 min 98% de A → 1.5 min 98% de A; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 0.60 ml/min; detección UV: DAD, 210 nm.

Método 4 (GC/MS):

Instrumento: Thermo DFS, Trace GC Ultra; columna: Restek RTX-35, 15 m x 200 µm x 0.33 µm; velocidad de flujo helio constante: 1.20 ml/min; horno: 60°C; entrada: 220°C; gradiente: 60°C, 30°C/min → 300°C (mantenida durante 3.33 min).

Método 5 (HPLC preparativa):

Columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; fase móvil: acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0.1 %; gradiente: 20:80 → 95:5 durante 20 min.

Método 6 (HPLC preparativa):

Columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; fase móvil: acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0.1 %; gradiente: 30:70 → 95:5 durante 20 min.

Método 7 (HPLC preparativa):

Columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; fase móvil: metanol/agua con ácido fórmico al 0.1 %; gradiente: 20:80 → 95:5 durante 20 min.

Método 8 (HPLC preparativa con detección de masas):

Instrumento: Waters; columna: Phenomenex Luna 5 µm C18(2) 100A, AXIA Tech., 50 mm x 21.2 mm; fase móvil A: agua + ácido fórmico al 0.05%, fase móvil B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0.05%; gradiente: 0.0 min 95% de A → 0.15 min 95% de A → 8.0 min 5% de A → 9.0 min 5% de A; velocidad de flujo: 40 ml/ min; detección UV: DAD, 210-400 nm.

Método 9 (LC/MS):

Instrumento: Agilent MS Quad 6150 con HPLC Agilent 1290; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 µm, 50 mm x 2.1 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0.25 ml de ácido fórmico al 99%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0.25 ml de ácido fórmico al 99%; gradiente: 0.0 min 90% de A → 0.3 min 90% de A → 1.7 min 5% de A → 3.0 min 5% de A; velocidad de flujo: 1.20 ml/min, temperatura: 50°C; detección UV: 205-305 nm.

Método 10 (LC/MS):

Instrumento: Waters Synapt G2S con UPLC Waters Acquity I-CLASS; columna: Waters HSS T3 C18 1.8 µm, 50 mm x 2.1 mm; fase móvil A: 1 l de agua + ácido fórmico al 0.01%, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo + ácido fórmico al 0.01%; gradiente: 0.0 min 10% B → 0.3 min 10% B → 1.7 min 95% B → 2.5 min 95% B; velocidad de flujo: 1.20 ml/min, temperatura: 50°C; detección UV: 210 nm.

Método 11 (HPLC preparativa):

Columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; fase móvil: metanol/agua con ácido fórmico al 0.1 %; gradiente: 30:70 → 95:5 durante 20 min.

Método 12 (HPLC preparativa):

Columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; fase móvil A: agua + ácido trifluoroacético al 0.05%, fase móvil B: acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0.05%; gradiente: 0.0 min 75% de A → 5.0 min 75% de A → 8.5 min 53% de A → 15 min 53% de A.

Método 13 (HPLC preparativa):

Columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; fase móvil A: agua + ácido trifluoroacético al 0.05%, fase móvil B: acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0.05%; gradiente: 0.0 min 75% de A → 5.0 min 75% de A → 7.0 min 60% de A → 16 min 45% de A → 18 min 45% de A.

Método 14 (HPLC preparativa):

Columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; fase móvil A: agua + ácido trifluoroacético al 0.05%, fase móvil B: acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0.05%; gradiente: 0.0 min 80% de A → 5.0 min 80% de A → 8.0 min 55% de A → 15 min 55% de A.

Método 15 (HPLC preparativa):

Columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; fase móvil: acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0.1 %; gradiente: 40:60 → 95:5 durante 20 min.

Método 16 (HPLC preparativa):

Columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; fase móvil: acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0.1 %; gradiente: 15:85 → 95:5 durante 20 min.

Método 17 (LC/MS):

Instrumento: Sistema Waters Acquity SQD UPLC; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 µm, 50 mm x 1 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0.25 ml de ácido fórmico al 99%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0.25 ml de ácido fórmico al 99%; gradiente: 0.0 min 95% de A → 6.0 min 5% de A → 7.5 min 5% de A; horno: 50°C; velocidad de flujo: 0.35 ml/min; detección UV: 210-400 nm.

Método 18 (HPLC preparativa):

Columna: Reprosil-Pur C18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; fase móvil: acetonitrilo/agua con ácido trifluoroacético al 0.05%; gradiente: 50:50 → 100:0 durante 12 min.

Método 19 (HPLC preparativa):

Columna: Reprosil-Pur C18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; fase móvil: acetonitrilo/agua con ácido trifluoroacético al 0.05%; gradiente: 10:90 → 100:0 durante 12 min.

Detalles adicionales:

Las descripciones de los patrones de acoplamiento de señales de ^{1}H RMN a continuación se refieren a la apariencia óptica de las señales en cuestión y no necesariamente corresponden a una interpretación estricta, físicamente correcta. En general, el desplazamiento químico indicado se refiere al centro de la señal en cuestión; en el caso de multipletes anchos, generalmente se da un intervalo.

Los puntos de fusión y los rangos de puntos de fusión, si se establecen, no están corregidos.

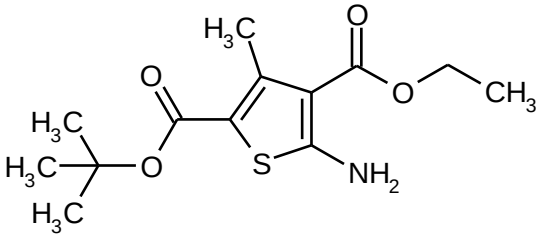
En los casos donde los productos de reacción se obtuvieron mediante trituración, agitación o recristalización, a menudo fue posible aislar cantidades adicionales de producto del licor madre respectivo por cromatografía. Sin embargo, una descripción de esta cromatografía se prescinde a continuación a menos que una gran parte del rendimiento total solamente se pudo aislar en esta etapa.

Todos los reactivos o reactivos cuya preparación no se describe explícitamente en adelante fueron adquiridos comercialmente en fuentes accesibles. Para todos los demás reactivos o reactivos cuya preparación no se describe a continuación y que no se obtuvieron comercialmente o se obtuvieron de fuentes que no sean de acceso general, se da una referencia a la bibliografía publicada en la que se describe su preparación.

Materiales de partida e intermedios:

Ejemplo 1A

2-*tert*-Butil 4-etil 5-amino-3-metiltiofeno-2,4-dicarboxilato



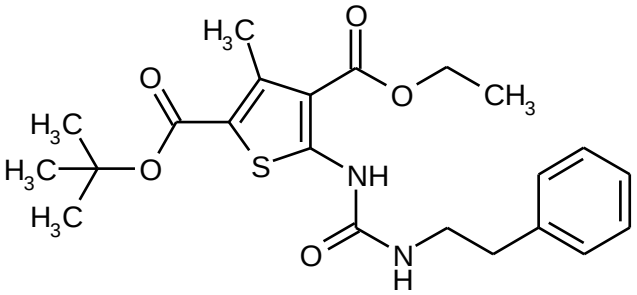
10.0 g (63.2 mmol) de *tert*-butil acetoacetato, 7.15 g (63.2 mmol) de etil cianoacetato y 2.23 g (69.5 mmol) de azufre se cargaron inicialmente en 15 ml de etanol y se calentaron a 45°C. Se adicionaron gota agota 7.5 ml (72.7 mmol) de dietilamina a esta mezcla. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 65°C, durante 8 h. A continuación, todos los constituyentes volátiles se retiraron en un evaporador rotatorio. Aproximadamente 500 ml de agua se adicionaron al residuo que quedaba, y la mezcla se extrajo tres veces en cada caso con aproximadamente 200 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con aproximadamente 200 ml de solución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtración, la mezcla se evaporó a sequedad. El producto en bruto obtenido se purificó por MPLC (aproximadamente 300 g de sílica gel, ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Esto proporcionó, después de la combinación de las fracciones del producto, la evaporación y secado del residuo a alto vacío, 9.72 g (52% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 6.44 (br. s, 2H), 4.31 (quart, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.54 (s, 9H), 1.37 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.20 min, m/z = 286 $[M+H]^+$.

Ejemplo 2A

2-*tert*-Butil 4-etil 3-metil-5-{[(2-feniletil)carbamoil]amino}tiofeno-2,4-dicarboxilato



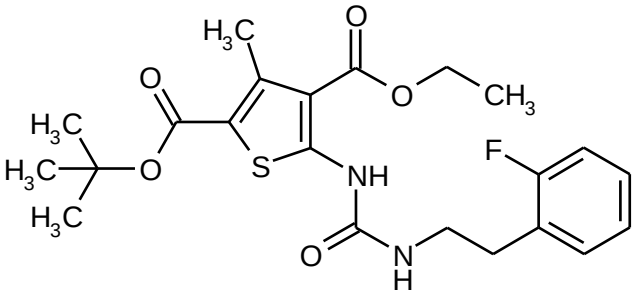
10.0 g (35.0 mmol) de 2-*tert*-butil 4-etil 5-amino-3-metiltiofeno-2,4-dicarboxilato (Ejemplo 1A) se disolvieron en 500 ml de diclorometano y se adicionaron 11.4 g (70.1 mmol) de *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI) y 19.6 ml (140 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se agitó a RT, durante 2 días, después de lo cual se adicionaron 8.8 ml (70.1 mmol) de 2-fenetilamina. Después de otras 2 h de agitación a RT, la mezcla se evaporó a sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo que quedaba se purificó por MPLC (sílica gel, ciclohexano/acetato de etilo 20:1 → 10:1). Estó proporcionó, después de la evaporación de las fracciones del producto y el secado del residuo a alto vacío, 14.4 g (95% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 10.54 (s, 1H), 8.17 (t, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.26-7.19 (m, 3H), 4.30 (quart, 2H), 3.36 (quart, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.32 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.43 min, m/z = 433 $[M+H]^+$.

Ejemplo 3A

2-*tert*-Butil 4-etil 5-({[2-(2-fluorofenil)etil]carbamoil}amino)-3-metiltiofeno-2,4-dicarboxilato



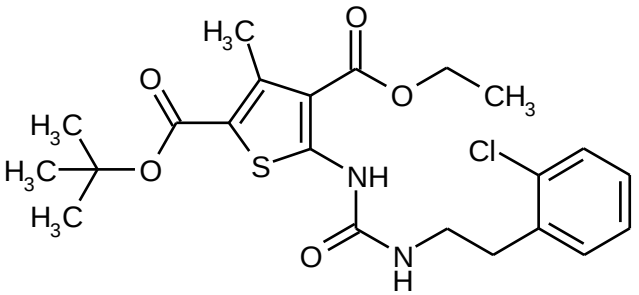
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 2A, 2.0 g (7.01 mmol) de 2-*tert*-butil 4-etil 5-amino-3-metiltiofeno-2,4-dicarboxilato (Ejemplo 1A), 2.27 g (14.0 mmol) de CDI, 3.9 ml (28.0 mmol) de trietilamina y 3.5 ml (14.0 mmol) de 2-(2-fluorofenil)etilamina dio 1.82 g (55% del teórico, 95 % de pureza) del compuesto base. En desviación, la purificación MPLC se llevó a cabo utilizando la fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 10:1.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 10.90 (br. s, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.10-7.01 (m, 2H), 5.18 (t, 1H), 4.32 (quart, 2H), 3.58 (quart, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.55 (s, 9H), 1.39 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.38 min, m/z = 451 $[M+H]^+$.

Ejemplo 4A

2-*tert*-Butil 4-etil 5-({[2-(2-clorofenil)etil]carbamoil}amino)-3-metiltiofeno-2,4-dicarboxilato



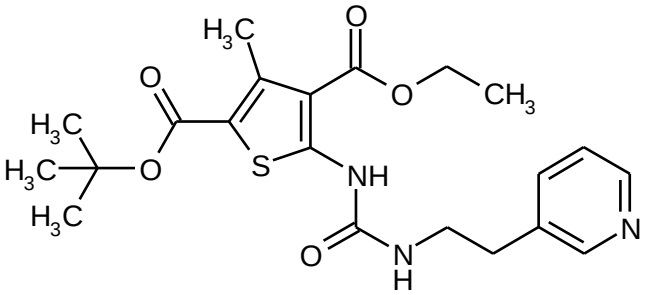
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 2A, 2.0 g (7.01 mmol) de 2-*tert*-butil 4-etil 5-amino-3-metiltiofeno-2,4-dicarboxilato (Ejemplo 1A), 2.27 g (14.0 mmol) de CDI, 3.9 ml (28.0 mmol) de trietilamina y 2.18 g (14.0 mmol) de 2-(2-clorofenil)etilamina dio 2.49 g (72% del teórico, 95 % de pureza) del compuesto base. En desviación, la purificación MPLC se llevó a cabo en este documento utilizando la fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 10:1.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 10.91 (br. s, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.26-7.16 (m, 3H), 5.14 (t, 1H), 4.33 (quart, 2H), 3.60 (quart, 2H), 3.04 (t, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.55 (s, 9H), 1.39 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.42 min, m/z = 467/469 $[M+H]^+$.

Ejemplo 5A

2-*tert*-Butil 4-etil 3-metil-5-({[2-(piridin-3-il)etil]carbamoil}amino)tiofeno-2,4-dicarboxilato



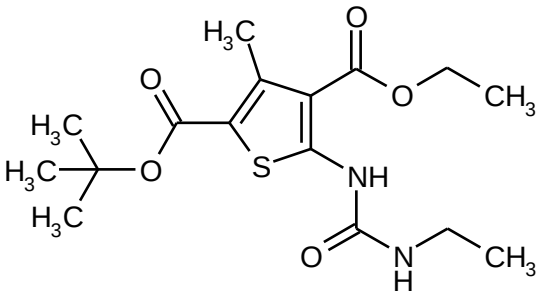
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 2A, 2.0 g (7.01 mmol) de 2-*tert*-butil 4-etil 5-amino-3-metiltiofeno-2,4-dicarboxilato (Ejemplo 1A), 2.27 g (14.0 mmol) de CDI, 3.9 ml (28.0 mmol) de trietilamina y 1.71 g (14.0 mmol) de 2-(piridin-3-il)etanamina dio 2.46 g (75% del teórico, 93% de pureza) del compuesto base. En desviación, la purificación MPLC se llevó a cabo en este documento utilizando la fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 1:2.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 10.94 (br. s, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.46 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 5.42 (br. s, 1H), 4.31 (quart, 2H), 3.59 (quart, 2H), 2.92 (t, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.55 (s, 9H), 1.39 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.99 min, m/z = 434 $[M+H]^+$.

Ejemplo 6A

2-*tert*-Butil 4-etil 5-[(etilcarbamoil)amino]-3-metiltiofeno-2,4-dicarboxilato



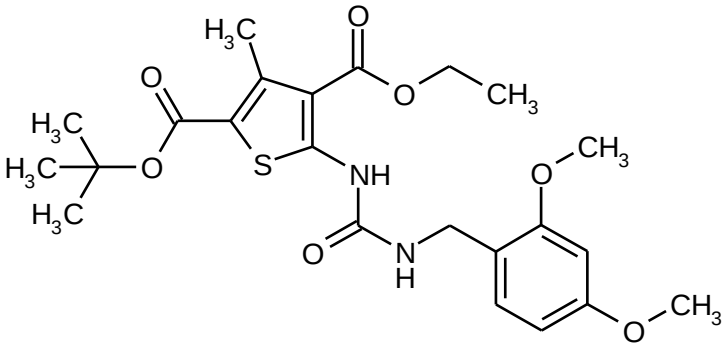
6.0 g (21.0 mmol) de 2-*tert*-butil 4-etil 5-amino-3-metiltiofeno-2,4-dicarboxilato (Ejemplo 1A) se disolvieron en 300 ml de diclorometano y 6.82 g (42.1 mmol) de CDI y 11.7 ml (84.1 mmol) de trietilamina se adicionaron. La mezcla de reacción se agitó a RT, durante 2 días, después de lo cual se adicionaron 42 ml (84.1 mmol) de una solución 2 M de etilamina en THF. Después de otras 2 h de agitación a RT, la mezcla se evaporó a sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo que quedaba se purificó por MPLC (cartucho Biotage con 340 g de sílica gel, ciclohexano/acetato de etilo 10:1 → 5:1). Estó proporcionó, después de la evaporación de las fracciones del producto y el secado del residuo a alto vacío, 6.98 g (93% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 10.52 (br. s, 1H), 8.06 (br. t, 1H), 4.31 (quart, 2H), 3.13 (dq, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.32 (t, 3H), 1.07 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.26 min, m/z = 357 $[M+H]^+$.

Ejemplo 7A

2-*tert*-Butil 4-etil 5-{[(2,4-dimetoxibencil)carbamoil]amino}-3-metiltiofeno-2,4-dicarboxilato



8.78 g (30.8 mmol) de 2-*tert*-butil 4-etil 5-amino-3-metiltiofeno-2,4-dicarboxilato (Ejemplo 1A) se disolvieron en 300 ml de diclorometano y se adicionaron 9.98 g (61.5 mmol) de CDI y 17.2 ml (123 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se agitó a RT, durante 2 días,

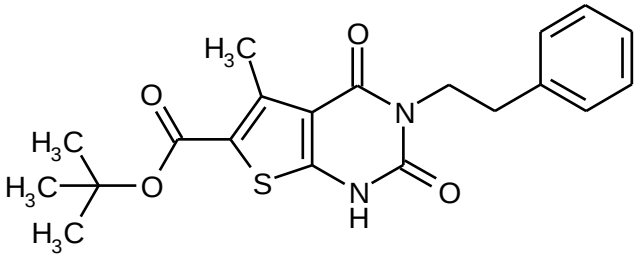
después de lo cual se adicionaron 9.3 ml (61.5 mmol) de 2,4-dimetoxibencilamina. Después de otras 2 h de agitación a RT, la mezcla se diluyó con 200 ml de diclorometano y se lavó sucesivamente en cada caso con aproximadamente 200 ml de agua y solución saturada de cloruro de sodio. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo que quedaba se recogió en diclorometano, los insolubles se separaron por filtración. El filtrado se aplicó a sílica gel y se sometió a cromatografía de sílica gel utilizando la fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 2:1 → 1:1. Estó proporcionó, después de la combinación de las fracciones del producto, la evaporación y secado del residuo a alto vacío, 12.8 g (87% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 10.56 (s, 1H), 8.32 (t, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.49 (dd, 1H), 4.30 (quart, 2H), 4.19 (d, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.32 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.40 min, m/z = 479 $[M+H]^+$.

Ejemplo 8A

tert-Butil 5-metil-2,4-dioxo-3-(2-feniletil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



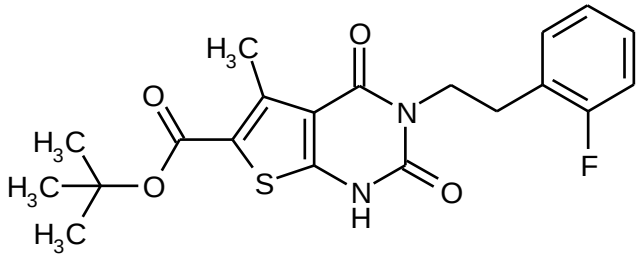
7.34 g (17.0 mmol) del compuesto desde el Ej. 2A se disolvieron en 145 ml de etanol, y se adicionaron 9.5 ml (25.4 mmol) de una solución al 20% de etóxido de sodio en etanol. La mezcla de reacción se agitó a RT, durante 2 h. A continuación, la mezcla se vertió en aproximadamente 400 ml de agua y se ajustó a un pH de aproximadamente 5 utilizando ácido acético 5 M. En el curso de esto, el producto se precipitó. El producto se separó con succión, se lavó a neutralidad con agua y se secó bajo alto vacío. Se obtuvieron 5.89 g (91% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 12.44 (s, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 3H), 4.01 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.28 min, m/z = 387 $[M+H]^+$.

Ejemplo 9A

tert-Butil 3-[2-(2-fluorofenil)etil]-5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



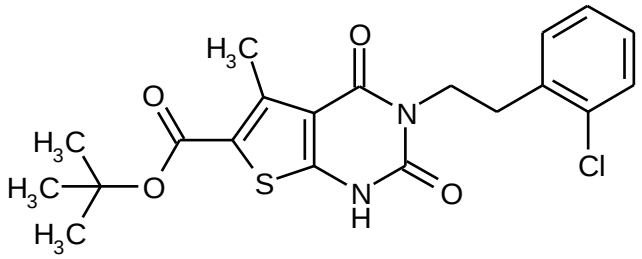
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 8A, 1.76 g (3.90 mmol) del compuesto a partir del Ej. 3A dio 1.55 g (98% del teórico) del compuesto base. En este documento, en desviación con el proceso descrito anteriormente, el producto precipitado a continuación, fue filtrado con succión, se disolvió en acetato de etilo y una vez más se lavó con agua. A continuación, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró, y el residuo finalmente se secó a alto vacío.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 7.28-7.24 (m, 1H, parcialmente oscurecido por la señal $CHCl_3$), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.08-6.99 (m, 2H), 4.25 (t, 2H), 3.03 (t, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.58 (s, 9H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.25 min, m/z = 405 $[M+H]^+$.

Ejemplo 10A

tert-Butil 3-[2-(2-clorofenil)etil]-5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



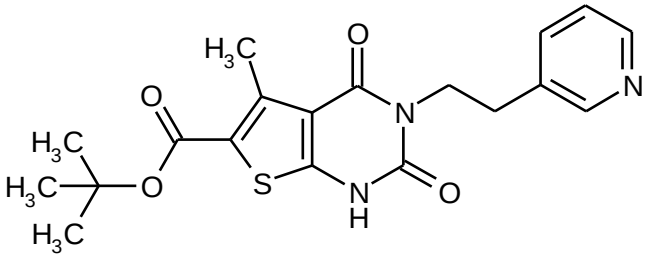
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 8A, 2.42 g (5.17 mmol) del compuesto a partir del Ej. 4A dio 1.71 g (76% del teórico, 97% de pureza) del compuesto base. En este documento, en desviación con el proceso descrito anteriormente, el producto precipitado a continuación, fue filtrado con succión, se disolvió en acetato de etilo y una vez más se lavó con agua. A continuación, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró, y el residuo finalmente se secó a alto vacío.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 7.35 (dd, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.20-7.14 (m, 2H), 4.26 (t, 2H), 3.13 (t, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.58 (s, 9H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.30 min, m/z = 421/422 $[M+H]^+$.

Ejemplo 11A

tert-Butil 5-metil-2,4-dioxo-3-[2-(piridin-3-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



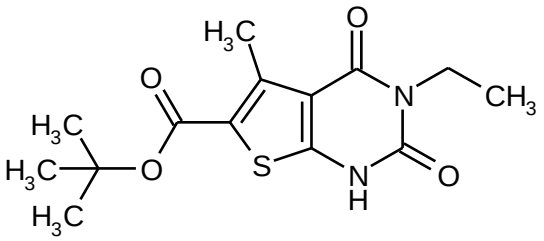
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 8A, 2.41 g (5.56 mmol) del compuesto a partir del Ej. 5A dio 1.89 g (87% del teórico) del compuesto base. En este documento, en desviación con el proceso descrito anteriormente, el producto precipitado a continuación, fue filtrado con succión, se disolvió en acetato de etilo y una vez más se lavó con agua y solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. A continuación, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró, y el residuo finalmente se secó a alto vacío.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 8.42-8.40 (m, 2H), 7.64 (dt, 1H), 7.31 (dd, 1H), 4.01 (t, 2H), 2.81 (t, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.49 (s, 9H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.82 min, m/z = 388 $[M+H]^+$.

Ejemplo 12A

tert-Butil 3-etil-5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



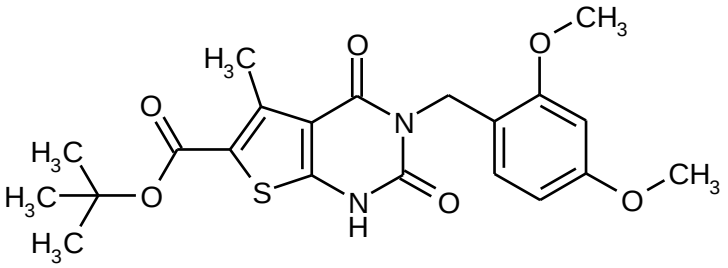
6.98 g (19.6 mmol) del compuesto a partir del Ej. 6A se disolvieron en 130 ml de etanol, y se adicionaron 11 ml (29.4 mmol) de una solución al 20% de etóxido de sodio en etanol. La mezcla de reacción se agitó a RT, durante 2 h. A continuación, la mezcla se vertió en aproximadamente 400 ml de agua y se ajustó a un pH de aproximadamente 5 utilizando ácido acético 5 M. En el curso de esto, el producto se precipitó. El producto se separó con succión, se lavó a neutralidad con agua y se secó bajo alto vacío. Se obtuvieron 5.89 g (97% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 12.39 (s, 1H), 3.85 (quart, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.51 (s, 9H), 1.11 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.06 min, m/z = 311 $[M+H]^+$.

Ejemplo 13A

tert-Butil 3-(2,4-dimetoxibencil)-5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



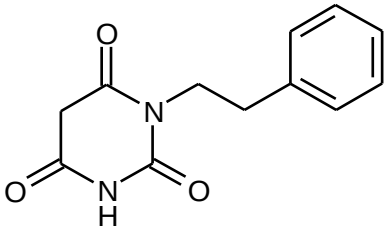
12.8 g (26.8 mmol) del compuesto a partir del Ej. 7A se disolvieron en 250 ml de etanol, y se adicionaron 15 ml (40.2 mmol) de una solución al 20% de etóxido de sodio en etanol. La mezcla de reacción se agitó a RT, durante aproximadamente 16 h. A continuación, la mezcla se vertió en aproximadamente 1.5 l de agua y se ajustó a un pH de aproximadamente 5 utilizando ácido acético. En el curso de esto, el producto se precipitó. El producto se separó con succión, se lavó a neutralidad con agua y se secó bajo alto vacío. Se obtuvieron 11.3 g (97% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 12.50 (s, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.39 (dd, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.20 min, m/z = 433 $[M+H]^+$.

Ejemplo 14A

1-(2-Feniletil)pirimidina-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-triona



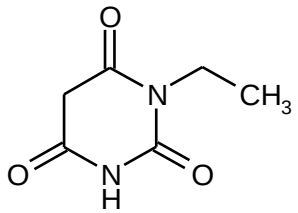
20.0 g (122 mmol) de 2-fenetilurea [disponible comercialmente; lit. por ejemplo: L. De Luca, A. Porcheddu, G. Giacomelli, I. Murgia, *Synlett* 2010 *(16)*, 2439-2442] y 18.5 ml (122 mmol) de dietil malonato se disolvieron en 70 ml de etanol, y se adicionaron 45.5 ml (122 mmol) de una solución al 20% de etóxido de sodio en etanol. La mezcla se calentó a reflujo, durante 16 h. La mayor parte del solvente a continuación, se retiró en un evaporador rotatorio, y se adicionaron aproximadamente 100 ml de agua al residuo que quedaba. Los insolubles se separaron por filtración y el filtrado se acidificó con ácido clorhídrico concentrado a pH 3-4. Esto dio lugar a la precipitación del producto, que se separó con succión y se lavó inicialmente con agua y a continuación, con hexano/éter dietílico 1:1. El secado a alto vacío dio 20.9 g (72% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 11.36 (s, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 3H), 3.86 (dd, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.77 (dd, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.76 min, m/z = 233 $[M+H]^+$.

Ejemplo 15A

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



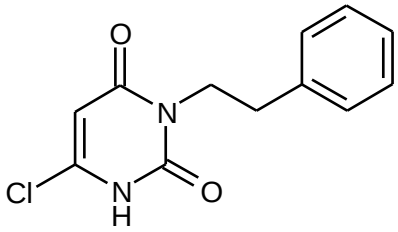
25.0 g (284 mmol) de etilurea y 43 ml (284 mmol) de dietil malonato se disolvieron en 150 ml de etanol, y se adicionaron 106 ml (284 mmol) de una solución al 20% de etóxido de sodio en etanol. La mezcla se calentó a reflujo, durante 1 h, dando lugar a la formación de un precipitado. Después de enfriar a RT, el precipitado se separó y el filtrado se liberó de la mayor parte del solvente en un evaporador rotatorio. Aproximadamente 500 ml de agua se adicionaron al residuo que quedaba, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 5 M a pH 3-4. A continuación, la solución acuosa se extrajo tres veces con aproximadamente 100 ml de acetato de etilo cada vez. El secado sobre sulfato de magnesio anhidro, la filtración y evaporación de los extractos orgánicos combinados dio una primera fracción del compuesto base (14.1 g, 31% del teórico). La fase acuosa remanente anterior se concentró a un volumen de aproximadamente 250 ml y se ajustó a pH 1 con ácido clorhídrico 5 M, y se adicionó cloruro de sodio sólido a saturación. La mezcla una vez más se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. A RT, el producto obtenido de esta manera se agitó con 200 ml de éter dietílico. A continuación, la mezcla se filtró y el residuo se secó a alto vacío. Estó proporcionó una segunda fracción del compuesto base (6.0 g, 13% del teórico). De esta manera se obtuvo un total de 20.1 g (45% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 11.30 (s, 1H), 3.70 (quart, 2H), 3.59 (s, 2H), 1.06 (t, 3H).

GC/MS (método 4, ESIpos): R_t = 4.28 min, m/z = 156 $[M]^+$.

Ejemplo 16A

6-Cloro-3-(2-feniletil)pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



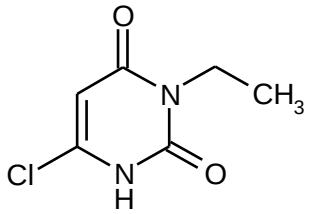
A una temperatura de 0°C, se adicionaron con cuidado 36.5 ml (392 mmol) de oxicloruro de fósforo a 8.2 ml de etanol acuso al 50%. A continuación, del mismo modo a 0°C, se adicionaron un poco a la vez 10.2 g (43.9 mmol) del compuesto a partir del Ej. 14A. Después de que la adición había terminado, la mezcla de reacción se calentó primero durante 30 min a 50°C y a continuación, durante 90 min a 100°C. Después de que la mezcla se había enfriado a RT, se vertió en aproximadamente 100 ml de agua con hielo y se agita, durante 1 h. El sólido precipitado se separó con succión y se lavó inicialmente con agua y a continuación, con hexano. A continuación, el sólido se agitó con un poco de diclorometano a RT, una vez más se separó por filtración con succión y finalmente se secó a alto vacío. Estó proporcionó 3.16 g (26% del teórico, 93% puro) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 12.38 (s, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 3H), 5.91 (s, aproximadamente 1H), 3.93 (dd, 2H), 2.80 (dd, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.79 min, m/z = 251/253 $[M+H]^+$.

Ejemplo 17A

6-Cloro-3-etilpirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



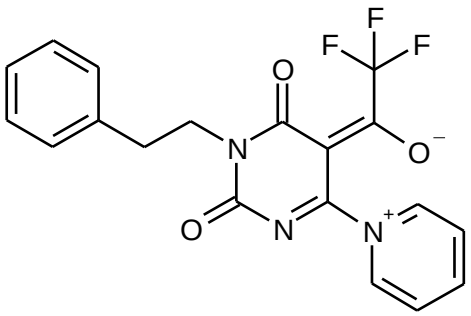
A una temperatura de 0°C, 28.8 ml (309 mmol) de oxicloruro de fósforo se adicionaron con cuidado a 6.6 ml de etanol acuso al 50%. A continuación, del mismo modo a 0°C, se adicionaron un poco a la vez 5.4 g (34.6 mmol) del compuesto a partir del Ej. 15A. Después de que la adición había terminado, la mezcla de reacción se calentó primero durante 30 min a 50°C y a continuación, durante 2 h a 100°C. Después de que la mezcla se había enfriado a RT, se vertió en aproximadamente 100 ml de agua con hielo. El sólido precipitado se separó con succión y se lavó con agua. El secado a alto vacío dio 2.78 g (46% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 12.34 (s, 1H), 5.89 (s, aproximadamente 1H), 3.76 (quart, 2H), 1.07 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.42 min, m/z = 175/177 $[M+H]^+$.

Ejemplo 18A

1-[2,6-Dioxo-1-(2-feniletil)-4-(piridinio-1-il)-1,6-dihidropirimidin-5(2*H*)-ilideno]-2,2,2-trifluoroetanolato



A RT, se adicionaron 3.2 ml (39.9 mmol) de piridina a una suspensión de 1.0 g (3.99 mmol) del compuesto a partir del Ej. 16A en 10 ml de acetonitrilo. A continuación, se adicionaron lentamente gota a gota 2.3 ml (16.0 mmol) de trifluoroacético anhídrido. Después de que la adición había terminado, se continuó la agitación de la mezcla a RT, durante 1 h. A continuación, se adicionaron aproximadamente 100 ml de agua, y la mezcla se extrajo con aproximadamente 100 ml de acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con solución saturada acuosa de cloruro de sodio. El sólido, que se suspendió finalmente en el extracto, a

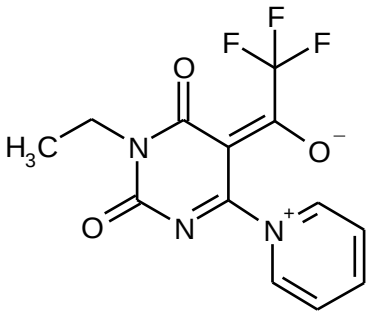
continuación, se separó por filtración con succión y se lavó con un poco de acetato de etilo. El residuo se secó a alto vacío, proporcionando así una primera fracción del compuesto base (659 mg, 42% del teórico). El filtrado resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y evaporó a sequedad. El sólido que quedaba se agitó en una mezcla de 25 ml de diisopropil éter y 11 ml de acetato de etilo at 40°C, durante 30 min. Después de enfriar a RT, el sólido presente se separó con succión y se lavó con un poco éter dietílico. Estó proporcionó, después de secar bajo alto vacío, una segunda fracción del compuesto base (499 mg, 32% del teórico). Se obtuvieron de esta manera un total de 1.16 g (74% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 9.28 (d, 2H), 8.81 (t, 1H), 8.28 (t, 2H), 7.36-7.28 (m, 4H), 7.25-7.21 (m, 1H), 4.03 (dd, 2H), 2.83 (dd, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.85 min, m/z = 390 $[M+H]^+$.

Ejemplo 19A

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



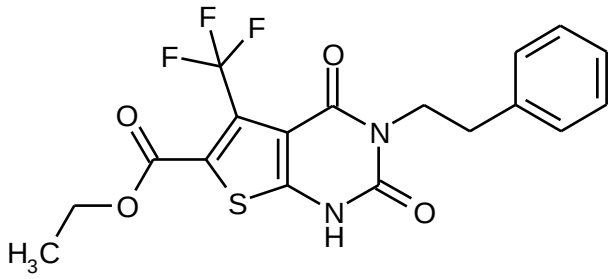
A RT, se adicionaron 4.6 ml (57.3 mmol) de piridina a una suspensión de 1.0 g (5.73 mmol) del compuesto a partir del Ej. 17A en 15 ml de acetonitrilo. A continuación, se adicionaron lentamente gota a gota 3.2 ml (22.9 mmol) de trifluoroacético anhídrido. Después de que la adición había terminado, se continuó la agitación de la mezcla a RT, durante 1 h. Aproximadamente 100 ml de agua a continuación, se adicionaron, y la mezcla se extrajo dos veces con aproximadamente 100 ml de acetato de etilo cada vez. El extracto orgánico se lavó con solución saturada acuosa de cloruro de sodio y a continuación, se evaporó a sequedad. El sólido que quedaba se agitó en una mezcla de 25 ml de diisopropil éter y 5 ml de acetato de etilo a 40°C, durante 30 min. Después de enfriar a RT, el sólido presente se separó con succión y se lavó con un poco de pentano. El secado a alto vacío dio 1.54 g (86% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 9.28 (d, 2H), 8.80 (t, 1H), 8.26 (t, 2H), 3.87 (quart, 2H), 1.13 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.56 min, m/z = 314 $[M+H]^+$.

Ejemplo 20A

Etil 2,4-dioxo-3-(2-feniletil)-5-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



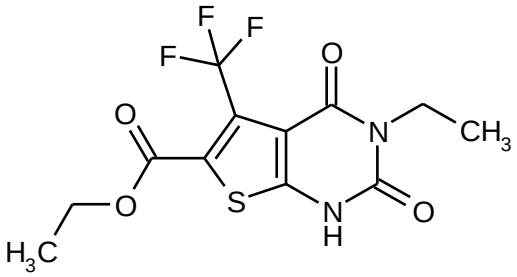
En un horno de microondas (Biotage Initiator con control dinámico de potencia de irradiación), una mezcla de 950 mg (2.44 mmol) del compuesto a partir del Ej. 18A, 569 mg (5.37 mmol) de carbonato de sodio y 535 µl (4.88 mmol) de mercaptoacetato de etilo en 26 ml de etanol se calentó a 120°C, durante 1 h. A continuación, la mezcla se evaporó a sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo que quedaba se recogió en aproximadamente 700 ml de acetato de etilo y la mezcla se lavó sucesivamente con aproximadamente 300 ml cada uno de solución acuosa semisaturada de cloruro de sodio, agua y solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método 5). Está proporcionó, después de la combinación y evaporación de las fracciones del producto y el secado del residuo a alto vacío, 728 mg (72% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 12.61 (s, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 3H), 4.33 (quart, 2H), 4.02 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 1.29 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.13 min, m/z = 413 $[M+H]^+$.

Ejemplo 21A

Etil 3-etil-2,4-dioxo-5-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



En un horno de microondas (Biotage Initiator con control dinámico de potencia de irradiación), una mezcla de 4.75 g (15.2 mmol) del compuesto a partir del Ej. 19A, 3.54 g (33.4 mmol) de carbonato de sodio y 3.3 ml (30.3 mmol) de mercaptoacetato de etilo en 39 ml de etanol se calentó a 120°C, durante 1 h. A continuación, la mezcla se evaporó a sequedad en un evaporador rotatorio. Aproximadamente 200 ml de agua se adicionaron al residuo que quedaba, y la mezcla se acidificó ligeramente con ácido acético (aproximadamente pH 4). La mezcla se extrajo tres veces con aproximadamente 100 ml de diclorometano cada vez. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación, se filtraron y evaporaron. El producto en bruto se purificó por MPLC (Puriflash cartucho con 25 g de sílica gel, ciclohexano/acetato de etilo 3:1 → 1:1). Está proporcionó, después de la

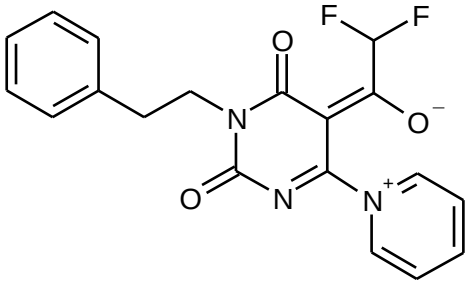
combinación y evaporación de las fracciones del producto y el secado del residuo a alto vacío, 2.78 g (54% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 11.38 (s, 1H), 4.40 (quart, 2H), 4.10 (quart, 2H), 1.39 (t, 3H), 1.29 (t, 3H).

LC/MS (Método 2, ESIpos): R_t = 2.06 min, m/z = 337 $[M+H]^+$.

Ejemplo 22A

1-[2,6-Dioxo-1-(2-feniletil)-4-(piridinio-1-il)-1,6-dihidropirimidin-5(2*H*)-ilideno]-2,2-difluoroetanolato



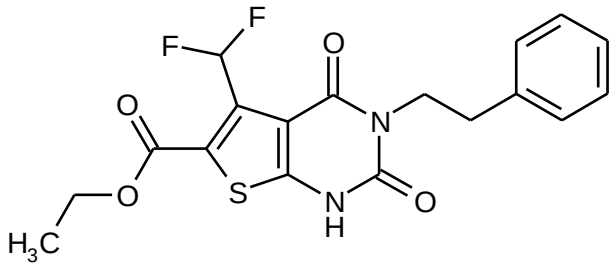
A RT, 16.1 ml (199 mmol) de piridina se adicionaron a una suspensión de 5.0 g (19.9 mmol) del compuesto a partir del Ej. 16A en 50 ml de acetonitrilo. A continuación, se adicionaron lentamente gota a gota 9.9 ml (79.8 mmol) de difluoroacético anhídrido. Después de que la adición había terminado, se continuó la agitación a RT, durante 1 h. A continuación, se adicionaron aproximadamente 500 ml de agua, y la mezcla se extrajo dos veces con aproximadamente 500 ml de acetato de etilo cada vez. El extracto orgánico se lavó con solución saturada acuosa de cloruro de sodio. El sólido, que se suspendió finalmente en el extracto, a continuación, se separó por filtración con succión y se lavó con un poco de acetato de etilo. El sólido se secó a alto vacío, proporcionando así una primera fracción del compuesto base (2.8 g, 37% del teórico). El filtrado se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró a sequedad. El residuo que quedaba se agitó inicialmente en una mezcla de 20 ml de diisopropil éter y 8 ml de acetato de etilo a RT. Dado que el sólido obtenido después de la filtración con succión todavía estaba ligeramente contaminado, el producto se agitó durante una segunda vez con una mezcla de 30 ml de éter dietílico y 10 ml de acetato de etilo. Estó proporcionó, después otra filtración con succión y el secado a alto vacío, una segunda fracción del compuesto base (2.3 g, 31% del teórico). En total, se obtuvieron de esta manera 5.1 g (68% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 9.22 (d, 2H), 8.81 (t, 1H), 8.27 (t, 2H), 7.36-7.28 (m, 4H), 7.26-7.22 (m, 1H), 6.97 (t, 1H), 4.04 (m, 2H), 2.84 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.82 min, m/z = 372 $[M+H]^+$.

Ejemplo 23A

Etil 2,4-dioxo-3-(2-feniletil)-5-(difluorometil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



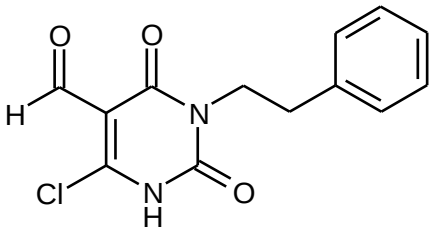
En un horno de microondas (Biotage Initiator con control dinámico de potencia de irradiación), una mezcla de 4.0 g (10.8 mmol) del compuesto a partir del Ej. 22A, 2.51 g (23.7 mmol) de carbonato de sodio y 2.36 ml (21.5 mmol) de mercaptoacetato de etilo en 22.4 ml de etanol se calentó a 120°C, durante 2 h. A continuación, La mezcla de reacción se evaporó a sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo que quedaba se recogió en aproximadamente 400 ml de agua, se acidificó ligeramente por la adición de ácido acético y se extrajo tres veces con aproximadamente 400 ml de diclorometano cada una. El sólido, que se suspendió finalmente en los extractos orgánicos combinados, se separó con succión y se agitó a RT con una mezcla de 25 ml de pentano y 25 ml de diclorometano, durante 30 min. Estó proporcionó, después otra filtración con succión y el secado a alto vacío, una primera fracción del compuesto base (1.76 g, 41% del teórico). El filtrado desde la filtración de los extractos orgánicos combinados se lavó con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró. A RT, el sólido que quedaba se agitó en una mezcla de 20 ml de pentano y 20 ml de diclorometano durante 30 min. Estó proporcionó, después de la filtración con succión y el secado a alto vacío, una segunda fracción del compuesto base (1.14 g, 26% del teórico). En total, se obtuvieron de esta manera 2.9 g (68% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 12.67 (s, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 3H), 4.33 (quart, 2H), 4.02 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 1.31 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.06 min, m/z = 395 $[M+H]^+$.

Ejemplo 24A

6-Cloro-2,4-dioxo-3-(2-feniletil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído



A una temperatura de 0°C, 31.7 ml (340 mmol) de oxicloruro de fósforo se adicionaron gota agota a 7.9 ml de DMF. Después de que la adición había terminado, el baño de enfriamiento se retiró y se adicionaron un poco a la vez 3.95 g (17.0 mmol) del compuesto a partir del Ej. 14A a RT. A continuación, la mezcla se calentó a reflujo, durante 2 h. Después del enfriamiento, se retiró el exceso de oxicloruro de fósforo en un evaporador rotatorio. El residuo que quedaba se vertió cuidadosamente, con agitación vigorosa en agua con hielo. El precipitado resultante se separó con succión y a continuación, se disolvió en acetato de etilo. La mezcla se extrajo sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro de sodio.

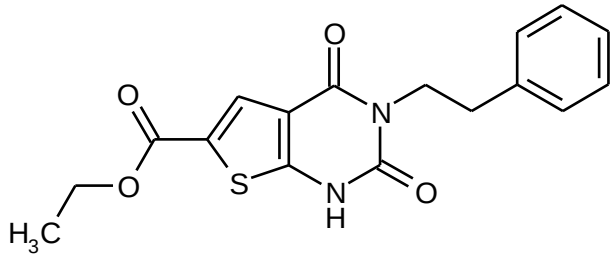
Las fases de lavado acuoso combinadas se volvieron a extraer con diclorometano, y la fase de diclorometano se combinó con la fase de acetato de etilo. Después de la concentración de las fases orgánicas combinadas, el producto en bruto se suspendió en aproximadamente 70 ml de acetato de etilo y se agitó a RT, durante 30 min. Estó proporcionó, después de que el sólido se había separado por filtración con succión y el secado a alto vacío, una primera fracción del compuesto base (1.08 g, pureza 91%, 20% del teórico). El filtrado se concentró y a continuación, se sometió a purificación gruesa por filtración con succión a través de sílica gel utilizando la fase móvil acetato de etilo. Después de volver a evaporar, el sólido que quedaba se agitó a RT en una mezcla de 10 ml de acetato de etilo y 3 ml de pentano, durante 3 h. Estó proporcionó, después de la filtración con succión y el secado a alto vacío, una segunda fracción del compuesto base (0.91 g, pureza 63%, 12% del teórico). Ambas fracciones se podrían emplear para otras reacciones sin purificación adicional. Estó proporcionó un total de 1.99 g (78% pureza, 33% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 10.14 (s, 1H), 9.91 (br. s, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 3H), 4.19 (m, 2H), 2.96 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.72 min, m/z = 279/281 $[M+H]^+$.

Ejemplo 25A

Etil 2,4-dioxo-3-(2-feniletil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



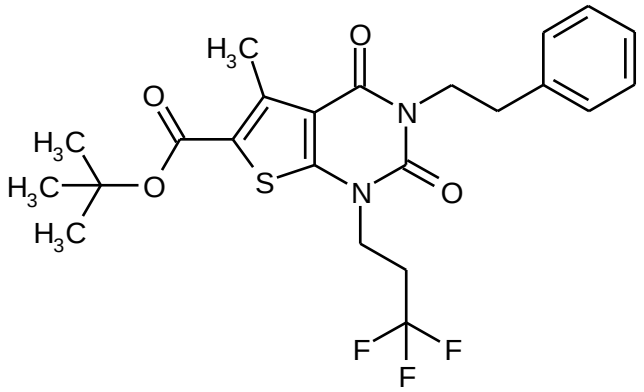
En un horno de microondas (Biotage Initiator con control dinámico de potencia de irradiación), una mezcla de 1.08 g (3.88 mmol) del compuesto a partir del Ej. 24A, 411 mg (3.88 mmol) de carbonato de sodio y 425 µl (3.88 mmol) de mercaptoacetato de etilo en 15 ml de etanol se calentó a 120°C, durante 90 min. A continuación, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo que quedaba se recogió en acetato de etilo y se lavó dos veces con agua y una vez con solución saturada acuosa de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se filtró y concentró. El residuo que quedaba se disolvió en un poco diclorometano, se adicionaron unas pocas gotas de etanol y a continuación, el material se purificó en un cartucho Biotage (50 g de sílica gel, fase móvil del gradiente: 5:1 → 1:2 ciclohexano/acetato de etilo). Estó proporcionó, después de la evaporación de las fracciones del producto y el secado del residuo a alto vacío, 901 mg (67% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 12.54 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 3H), 4.29 (quart, 2H), 4.03 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 1.30 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.00 min, m/z = 345 $[M+H]^+$.

Ejemplo 26A

tert-Butil 5-metil-2,4-dioxo-3-(2-feniletil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



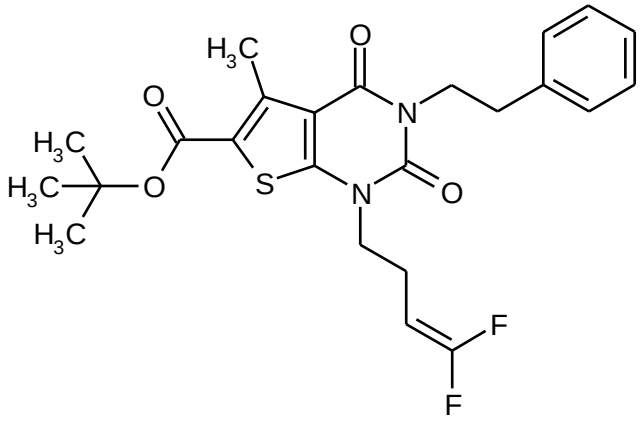
Se adicionaron 5.55 g (17.0 mmol) de carbonato de cesio a una solución de 5.98 g (15.5 mmol) del compuesto a partir del Ej. 8A en 150 ml de DMF, y la mezcla se agitó a RT, durante 15 min. A continuación, se adicionaron 4.16 g (18.6 mmol) de 3,3,3-trifluoro-1-yodopropano, y la mezcla se calentó a 100°C, durante 3 h. A continuación, la mezcla se evaporó a sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo que quedaba se recogió en acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El producto en bruto se purificó por MPLC (cartucho Biotage con 340 g de sílica gel, ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Las fracciones del producto se combinaron y concentraron. A continuación, el residuo se agitó en 50 ml de pentano/diclorometano (100:5) a RT. Estó proporcionó, después de otra filtración, evaporación y el secado a alto vacío, 5.33 g (71% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.33-7.28 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 3H), 4.14 (t, 2H), 4.06 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.79-2.72 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.54 (s, 9H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.49 min, m/z = 483 $[M+H]^+$.

Ejemplo 27A

tert-Butil 1-(4,4-difluorobut-3-en-1-il)-5-metil-2,4-dioxo-3-(2-feniletil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



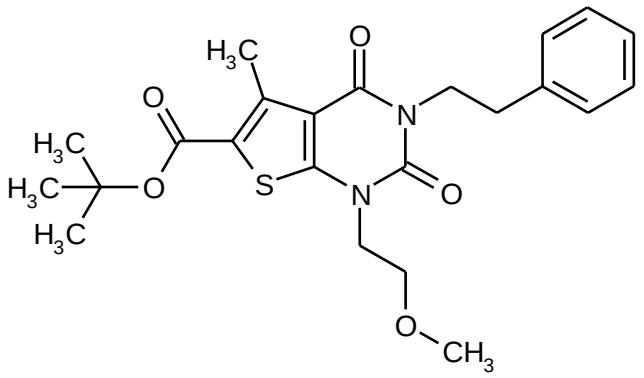
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 26A, 1.0 g (2.59 mmol) del compuesto a partir del Ej. 8A, 1.27 g (3.88 mmol) de carbonato de cesio y 664 mg (3.88 mmol) de 4-bromo-1,1-difluorobut-1-eno dio 468 mg (37% del teórico) del compuesto base. En desviación del proceso descrito anteriormente, en este documento, se podría prescindir de la purificación por MPLC. El producto en bruto se purificó por agitación a RT con una mezcla de 20 ml de pentano y 0.5 ml de diclorometano.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 7.32-7.29 (m, 4H), 7.26-7.20 (m, 1H), 4.28-4.24 (m, 1H), 4.24-4.18 (m, 2H), 3.97 (t, 2H), 2.96-2.92 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.47 (quart, 2H), 1.59 (s, 9H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.52 min, m/z = 477 $[M+H]^+$.

Ejemplo 28A

tert-Butil 1-(2-metoxietil)-5-metil-2,4-dioxo-3-(2-feniletil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



Se adicionaron 1.85 g (5.69 mmol) de carbonato de cesio a una solución de 2.0 g (5.18 mmol) del compuesto a partir del Ej. 8A en 60 ml de DMF, y la mezcla se agitó a RT, durante 10 min. A continuación, se adicionaron 863 mg (6.21 mmol) de 2-bromometil metil éter, y la mezcla se calentó a 100°C, durante 30 min. A continuación, la mezcla se evaporó a sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo que quedaba se recogió en acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El producto en bruto se purificó por MPLC (columna Puriflash con 80 g de sílica gel,

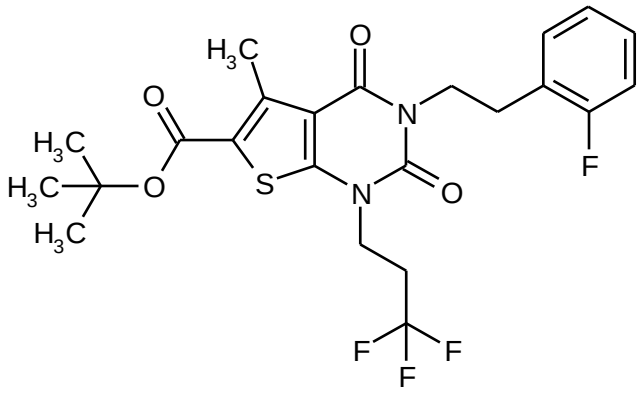
ciclohexano/acetato de etilo 10:1). La filtración, evaporación y el secado del residuo a alto vacío dio 2.22 g (96% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.32-7.28 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 3H), 4.09-4.04 (m, 4H), 3.61 (t, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.84 (dd, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.53 (s, 9H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.40 min, m/z = 445 $[M+H]^+$.

Ejemplo 29A

tert-Butil 3-[2-(2-fluorofenil)etil]-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



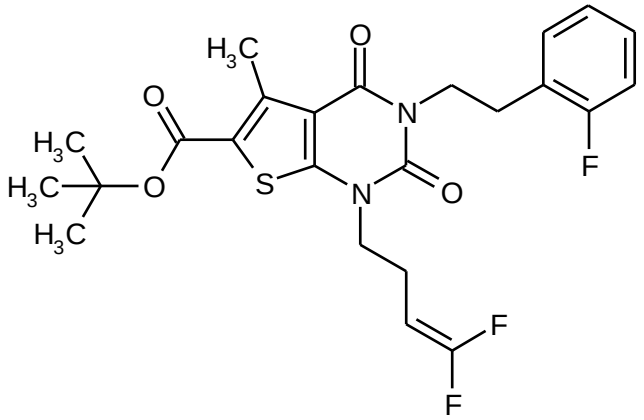
Se adicionaron 665 mg (2.04 mmol) de carbonato de cesio a una solución de 750 mg (1.85 mmol) del compuesto a partir del Ej. 9A en 20 ml de DMF, y la mezcla se agitó a RT, durante 15 min. A continuación, se adicionaron 498 mg (2.23 mmol) de 3,3,3-trifluoro-1-yodopropano. La mezcla se calentó a 100°C, durante un total de 17 h, con otros 498 mg (2.23 mmol) de 3,3,3-trifluoro-1-yodopropano que se adicionan después un tiempo de reacción de 5 h y otros 249 mg (1.12 mmol) de 3,3,3-trifluoro-1-yodopropano que se adicionan después un tiempo de reacción de 8 h. Después de que la reacción ha terminado, la mezcla se evaporó a sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo que quedaba se recogió en acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El producto en bruto se purificó por MPLC (columna Puriflash con 200 g de sílica gel, ciclohexano/acetato de etilo 5:1). Las fracciones del producto se combinaron y concentraron. Por último, el residuo se agitó a RT en una mezcla de 30 ml de pentano y 1 ml de diclorometano. Estó proporcionó, después de otra filtración, evaporación y el secado a alto vacío, 430 mg (44% del teórico, 95 % de pureza) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.29-7.24 (m, 2H), 7.15-7.09 (m, 2H), 4.12 (t, 2H), 4.10 (t, 2H), 2.91 (t, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.71 (t, 2H), 1.53 (s, 9H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.42 min, m/z = 501 $[M+H]^+$.

Ejemplo 30A

tert-Butil 1-(4,4-difluorobut-3-en-1-il)-3-[2-(2-fluorofenil)etil]-5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



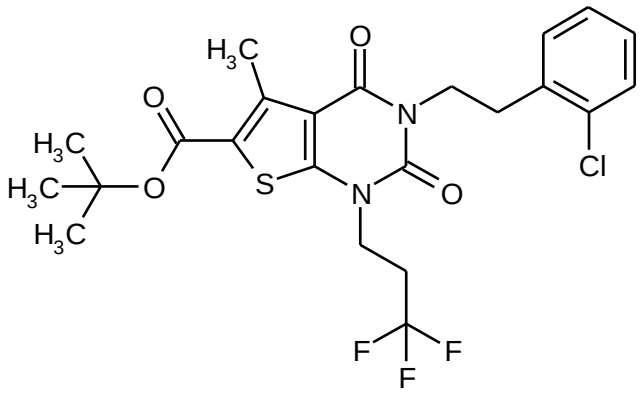
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 29A, 750 mg (1.85 mmol) del compuesto a partir del Ej. 9A, 906 mg (2.78 mmol) de carbonato de cesio y 476 mg (2.78 mmol) de 4-bromo-1,1-difluorobut-1-eno dio 480 mg (52% del teórico) del compuesto base. En desviación del proceso descrito anteriormente, en este documento el tiempo de reacción fue solo 60 min, y durante este tiempo no hubo más adición de agente de alquilación. Por otra parte, se podría prescindir de la purificación por MPLC. El producto en bruto se purificó por agitación en 20 ml de pentano a RT.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.29-7.23 (m, 2H), 7.15-7.09 (m, 2H), 4.60 (d de t de d, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.94 (t, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.38-2.32 (m, 2H), 1.53 (s, 9H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.46 min, m/z = 495 $[M+H]^+$.

Ejemplo 31A

tert-Butil 3-[2-(2-clorofenil)etil]-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



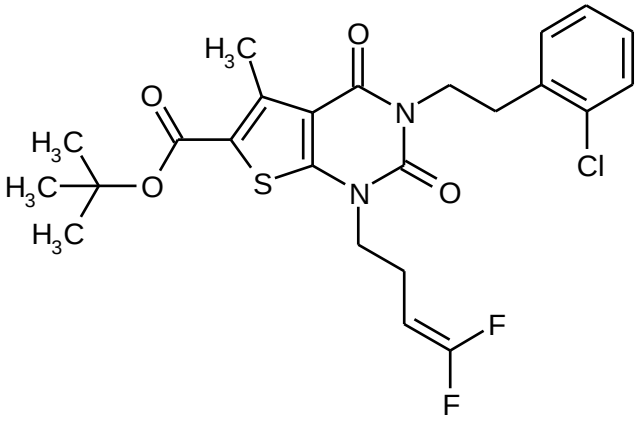
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 29A, 750 mg (1.78 mmol) del compuesto a partir del Ej. 10A, 639 mg (1.69 mmol) de carbonato de cesio e inicialmente 479 mg (2.14 mmol) de 3,3,3-trifluoro-1-yodopropano dio 440 mg (48% del teórico) del compuesto base. En desviación del proceso descrito anteriormente, en este documento el tiempo de reacción fue 3 días en total, y la adición de agente de alquilación adicional se llevó a cabo después de 6 h y 16 h (en cada caso 240 mg, 1.07 mmol).

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 7.36-7.33 (m, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H, parcialmente oscurecido por la señal de $CHCl_3$), 7.19-7.14 (m, 2H), 4.28 (t, 2H), 4.13 (t, 2H), 3.11 (t, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.59-2.47 (m, 2H), 1.59 (s, 9H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.46 min, m/z = 517/519 $[M+H]^+$.

Ejemplo 32A

tert-Butil 3-[2-(2-clorofenil)etil]-1-(4,4-difluorobut-3-en-1-il)-5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



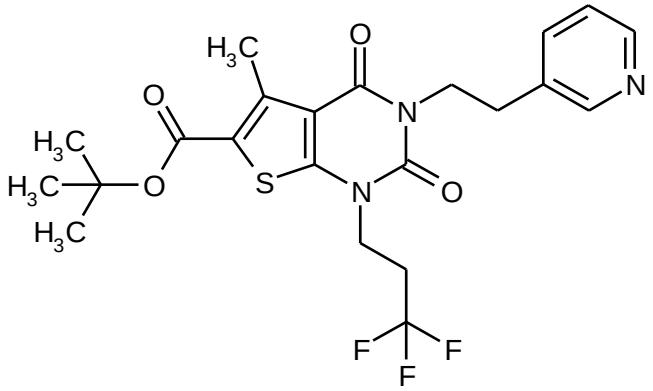
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 29A, 750 mg (1.85 mmol) del compuesto a partir del Ej. 10A, 871 mg (2.67 mmol) de carbonato de cesio y 457 mg (2.67 mmol) de 4-bromo-1,1-difluorobut-1-eno dio 543 mg (57% del teórico) del compuesto base. En desviación del proceso descrito anteriormente, en este documento el tiempo de reacción fue solo 60 min, y durante este tiempo no hubo más adición de agente de alquilación. Por otra parte, se podría prescindir de la purificación por MPLC. El producto en bruto se purificó por agitación en 20 ml de pentano a RT.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.42-7.38 (m, 1H), 7.30-7.22 (m, 3H), 4.60 (d de t de d, 1H), 4.12 (t, 2H), 3.93 (t, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.37-2.31 (m, 2H), 1.53 (s, 9H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.50 min, m/z = 511/513 $[M+H]^+$.

Ejemplo 33A

tert-Butil 5-metil-2,4-dioxo-3-[2-(piridin-3-il)etil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



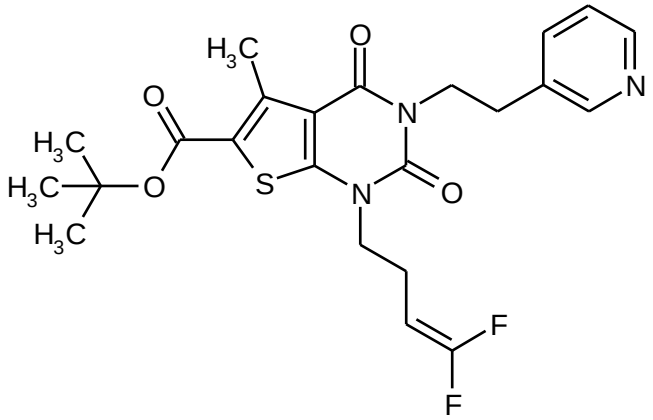
Se adicionaron 1.14 g (3.48 mmol) de carbonato de cesio a una solución de 900 mg (2.32 mmol) del compuesto a partir del Ej. 11A en 25 ml de DMF, y la mezcla se agitó a RT, durante 15 min. A continuación, se adicionaron 780 mg (3.48 mmol) de 3,3,3-trifluoro-1-yodopropano, y la mezcla se calentó a 90°C, durante 6 h. A continuación, la mezcla se evaporó a sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo que quedaba se recogió en acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El producto en bruto se purificó por MPLC (cartucho Biotage con 50 g de sílica gel, ciclohexano/acetato de etilo 5:1 → 1:1). Las fracciones del producto se combinaron y concentraron. A continuación, a RT, se agitó el residuo en una mezcla de 20 ml de ciclohexano y 1 ml de diclorometano durante 2 h. Estó proporcionó, después de otra filtración, evaporación y el secado a alto vacío, una primera fracción del compuesto base (117 mg, 10% del teórico). Después de la evaporación, el filtrado se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (Método 5). Estó proporcionó, después de la combinación y evaporación de las fracciones del producto, una segunda fracción del compuesto base (381 mg, 33% del teórico). De esta manera se obtuvo un total de 498 mg (44% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 8.43-8.41 (m, 2H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.31 (dd, 1H), 4.13 (t, 2H), 4.10 (t, 2H), 2.89 (t, 2H), 2.80-2.69 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.53 (s, 9H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.07 min, m/z = 484 $[M+H]^+$.

Ejemplo 34A

tert-Butil 1-(4,4-difluorobut-3-en-1-il)-5-metil-2,4-dioxo-3-[2-(piridin-3-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



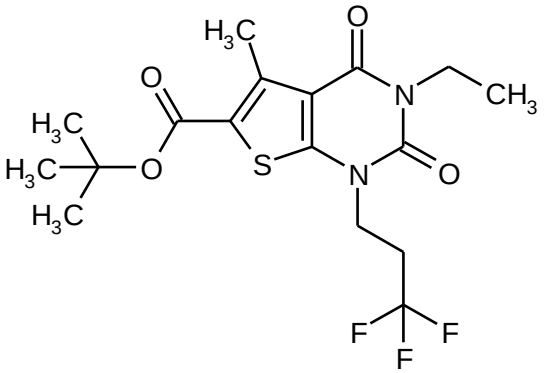
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 33A, 900 mg (2.32 mmol) del compuesto a partir del Ej. 11A, 1.14 g (3.48 mmol) de carbonato de cesio y 596 mg (3.48 mmol) de 4-bromo-1,1-difluorobut-1-eno dio un total de 610 mg (55% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 8.43-8.40 (m, 2H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.31 (dd, 1H), 4.61 (d de t de d, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.94 (t, 2H), 2.88 (t, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.39-2.33 (m, 2H), 1.53 (s, 9H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.10 min, m/z = 478 $[M+H]^+$.

Ejemplo 35A

tert-Butil 3-etil-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



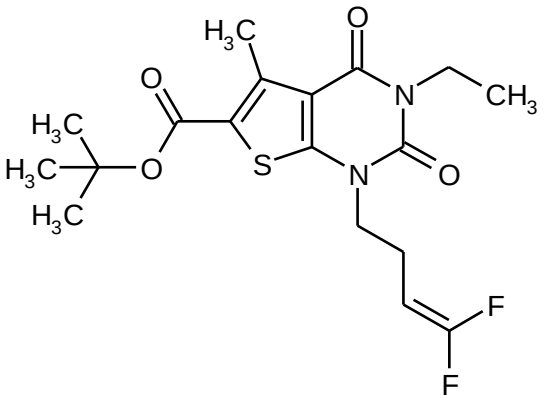
4.72 g (14.5 mmol) de carbonato de cesio se adicionaron a una solución de 3.0 g (9.67 mmol) del compuesto a partir del Ej. 12A en 100 ml de DMF, y la mezcla se agitó a RT, durante 20 min. A continuación, se adicionaron 2.57 g (14.5 mmol) de 3,3,3-trifluoro-1-yodopropano, y la mezcla se calentó a 100°C, durante 5 h. A continuación, la mezcla se evaporó a sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo que quedaba se recogió en acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El producto en bruto se purificó por MPLC (columna Puriflash con 120 g de sílica gel, ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Las fracciones del producto se combinaron y concentraron, y el residuo se secó a alto vacío. Estó proporcionó 3.24 g (76% del teórico, 93% puro) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.15 (t, 2H), 3.90 (quart, 2H), 2.84-2.74 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.13 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.36 min, m/z = 407 $[M+H]^+$.

Ejemplo 36A

tert-Butil 1-(4,4-difluorobut-3-en-1-il)-3-etil-5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



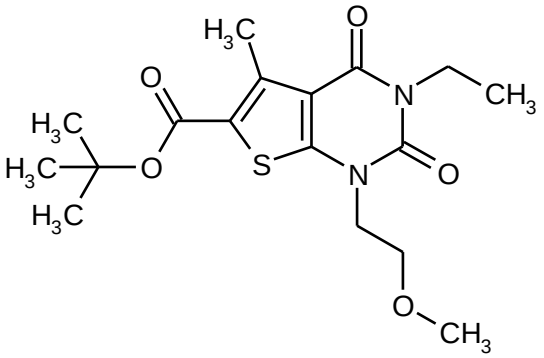
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 35A, 800 mg (2.58 mmol) del compuesto a partir del Ej. 12A, 1.26 g (3.87 mmol) de carbonato de cesio y 661 mg (3.87 mmol) de 4-bromo-1,1-difluorobut-1-eno dio 778 mg (76% del teórico) del compuesto base. En desviación al proceso descrito anteriormente, en este documento el tiempo de reacción fue solo 1 h. También en desviación, un cartucho Puriflash que contiene 40 g de sílica gel se utilizó durante la purificación MPLC, y a continuación, el producto se purificó por agitación en pentano/diclorometano (30:1).

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 4.25 (d de t de d, 1H), 4.06 (quart, 2H), 3.98 (t, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.51 (*pseudo*-quart, 2H), 1.59 (s, 9H), 1.25 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.39 min, m/z = 401 $[M+H]^+$.

Ejemplo 37A

tert-Butil 3-etil-1-(2-metoxietil)-5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



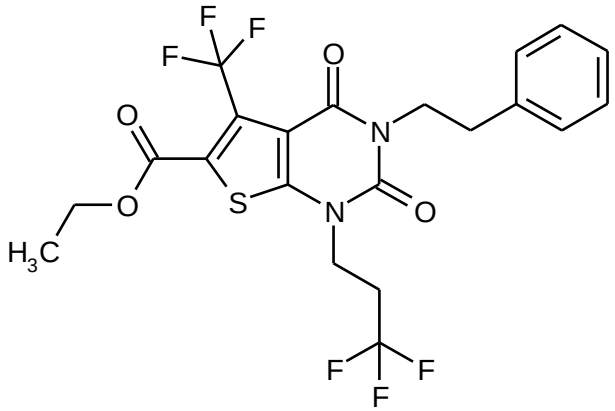
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 35A, 800 mg (2.58 mmol) del compuesto a partir del Ej. 12A, 1.26 g (3.87 mmol) de carbonato de cesio y 537 mg (3.87 mmol) de 2-bromoetil metil éter dio 680 mg (71% del teórico) del compuesto base. En desviación al proceso descrito anteriormente, en este documento un cartucho Biotage que contiene 50 g de sílica gel se utilizó durante purificación MPLC, y el producto a continuación, se purificó por agitación en 31 ml de pentano/diclorometano (30:1).

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 4.13 (t, 2H), 4.07 (quart, 2H), 3.74 (t, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.58 (s, 9H), 1.26 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.24 min, m/z = 369 $[M+H]^+$.

Ejemplo 38A

Etil 2,4-dioxo-3-(2-feniletil)-5-(trifluorometil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



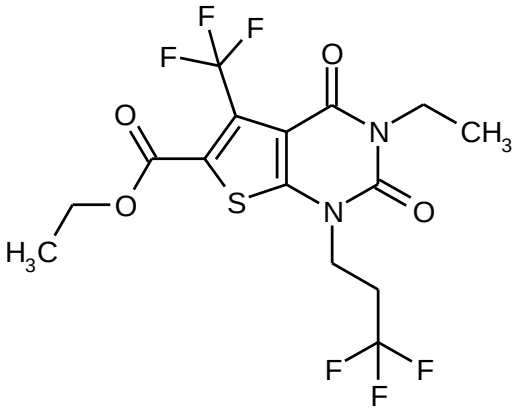
Se adicionaron 719 mg (2.21 mmol) de carbonato de cesio a una solución de 700 mg (1.70 mmol) del compuesto a partir del Ej. 20A en 20 ml de DMF, y la mezcla se agitó a RT, durante 15 min. A continuación, se adicionaron 570 mg (2.55 mmol) de 3,3,3-trifluoro-1-yodopropano, y la mezcla se calentó a 100°C, durante 60 min. A continuación, se adicionaron 400 ml de agua, y la mezcla se extrajo tres veces con aproximadamente 100 ml de éter dietílico cada vez. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. A RT, el producto en bruto se trituró en una mezcla de 25 ml de pentano y 0.5 ml de éter dietílico, durante 1 h. La mezcla se filtró y el residuo se secó a alto vacío. Estó proporcionó una primera fracción del compuesto base (497 mg, 57% del teórico). Una segunda fracción, se aisló mediante HPLC preparativa (Método 6) desde el licor madre obtenido después de agitación (138 mg, 16% del teórico). De esta manera se obtuvo un total de 635 mg (73% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 7.32-7.20 (m, 5H, parcialmente oscurecido por la señal de $CHCl_3$), 4.42 (quart, 2H), 4.26-4.22 (m, 2H), 4.16 (t, 2H), 2.98-2.94 (m, 2H), 2.64-2.53 (m, 2H), 1.41 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.30 min, m/z = 509 $[M+H]^+$.

Ejemplo 39A

Etil 3-etil-2,4-dioxo-5-(trifluorometil)-1-(3,3,3-trifluoro9propil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



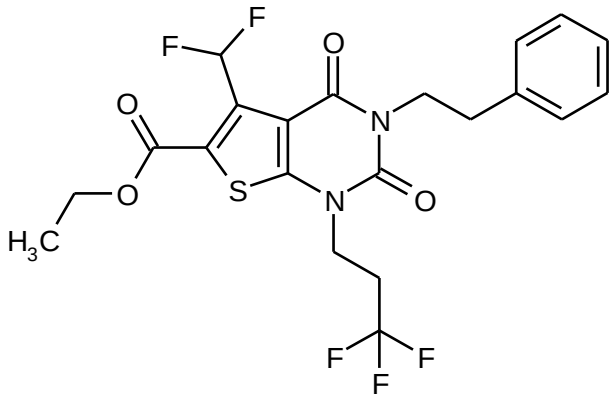
1.39 g (13.1 mmol) de carbonato de cesio se adicionaron a una solución de 2.0 g (5.95 mmol) del compuesto a partir del Ej. 21A en 40 ml de DMF, y la mezcla se agitó a RT, durante 15 min. A continuación, se adicionaron 2.66 g (11.9 mmol) de 3,3,3-trifluoro-1-yodopropano, y la mezcla se calentó a 60°C. Después de 1 h, se adicionaron otros 2.66 g (11.9 mmol) de 3,3,3-trifluoro-1-yodopropano. La agitación a 60°C se continuó durante 16 h. Después de enfriar a RT, se adicionaron aproximadamente 160 ml de agua y la mezcla se extrajo tres veces con aproximadamente 80 ml de éter dietílico cada vez. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El producto en bruto se purificó por MPLC en un cartucho Puriflash (100 g de sílica gel, ciclohexano/acetato de etilo 7:1 → 1:1). Las fracciones del producto se combinaron y concentraron, y el residuo se secó a alto vacío. Estó proporcionó 1.86 g (72% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 4.41 (quart, 2H), 4.20 (t, 2H), 4.08 (quart, 2H), 2.73-2.61 (m, 2H), 1.40 (t, 3H), 1.26 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.15 min, m/z = 433 $[M+H]^+$.

Ejemplo 40A

Etil 5-(difluorometil)-2,4-dioxo-3-(2-feniletil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



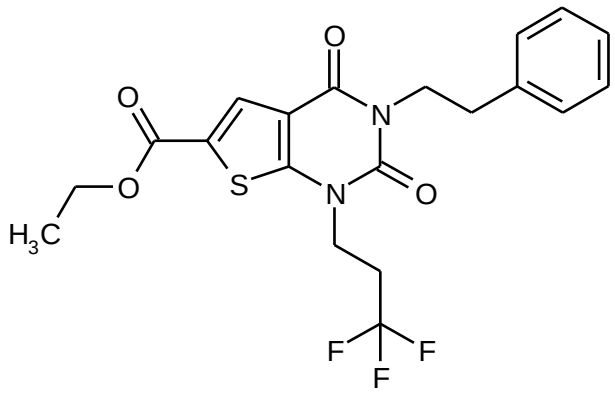
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 38A, 2.90 g (7.35 mmol) del compuesto a partir del Ej. 23A y 1.72 ml (14.7 mmol) de 3,3,3-trifluoro-1-yodopropano dio 2.22 g (61% del teórico) del compuesto base. En este documento, para purificar el producto en bruto, a RT, se agitó sucesivamente con las siguientes mezclas de solvente: En la primera y segunda instancia en cada caso con 100 ml de pentano y 5 ml de éter dietílico, en la tercera instancia con 50 ml de pentano y 5 ml de éter dietílico.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.74 (t, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 3H), 4.36 (quart, 2H), 4.20 (t, 2H), 4.08 (m, 2H), 2.87-2.75 (m, 4H), 1.32 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.27 min, m/z = 491 $[M+H]^+$.

Ejemplo 41A

Etil 2,4-dioxo-3-(2-feniletil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



Se adicionaron 1.28 g (3.92 mmol) de carbonato de cesio a una solución de 900 mg (2.61 mmol) del compuesto a partir del Ej. 25A en 10 ml de DMF, y la mezcla se agitó a RT, durante 20 min. 878 mg (3.92 mmol) de 3,3,3-trifluoro-1-yodopropano a continuación, se adicionaron, y la mezcla se agitó en un horno de microondas (Biotage Initiator con control dinámico de potencia de irradiación) a 100°C, durante 2 h 45 min. Después de enfriar a RT, se adicionaron aproximadamente 60 ml de agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se filtró y concentró. A RT, el sólido obtenido se agitó en una mezcla de 20 ml de pentano y 1 ml de éter dietílico, durante

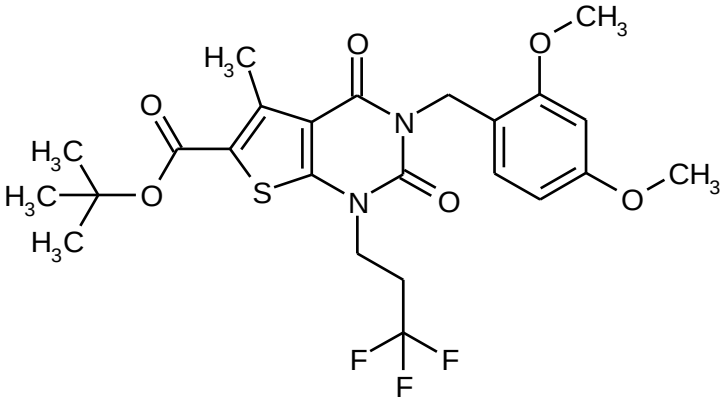
aproximadamente 16 h. Estó proporcionó, después de la filtración con succión y el secado a alto vacío, 895 mg (77% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.87 (s, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 3H), 4.32 (quart, 2H), 4.17 (t, 2H), 4.09 (m, 2H), 2.89-2.73 (m, 4H), 1.31 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.24 min, m/z = 441 $[M+H]^+$.

Ejemplo 42A

tert-Butil 3-(2,4-dimetoxibencil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



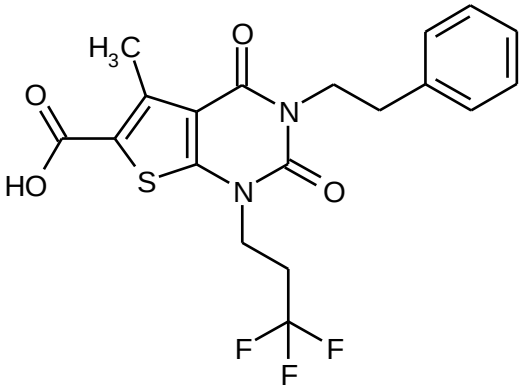
Se adicionaron 6.10 g (57.6 mmol) de carbonato de cesio a una solución de 11.3 g (26.2 mmol) del compuesto a partir del Ej. 13A en 250 ml de DMF, y la mezcla se agitó a RT, durante 15 min. A continuación, se adicionaron 11.7 g (52.3 mmol) de 3,3,3-trifluoro-1-yodopropano, y la mezcla se calentó a 70°C. Después de 6 h, se adicionaron otros 11.7 g (52.3 mmol) de 3,3,3-trifluoro-1-yodopropano. La agitación a 70°C se continuó durante 7 h. Después de enfriar a RT, la mayoría de los compuestos volátiles (incluyendo DMF) se eliminaron en un evaporador rotatorio. Se adicionaron aproximadamente 400 ml de acetato de etilo al residuo, y la mezcla se lavó sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro de sodio. Después del secado de la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por MPLC en un cartucho Biotage (340 g de sílica gel, ciclohexano/acetato de etilo 5:1). Las fracciones del producto se combinaron y concentraron. La agitación del residuo con pentano/diclorometano (25:1), otra filtración y el secado a alto vacío dio 8.78 g (63% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 6.75 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.39 (dd, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.87-2.74 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.54 (s, 9H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.38 min, m/z = 529 $[M+H]^+$.

Ejemplo 43A

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



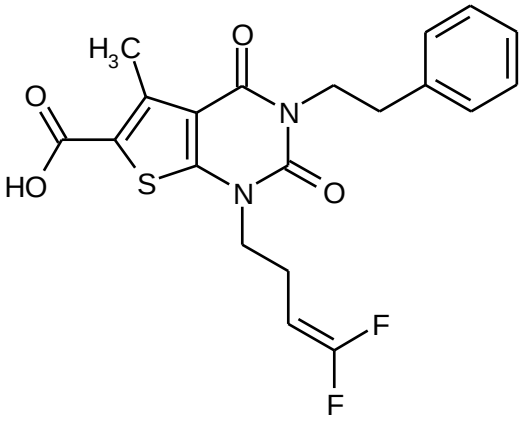
Se adicionaron 80 ml de ácido trifluoroacético a una solución de 5.69 g (11.8 mmol) del compuesto a partir del Ej. 26A en 240 ml de diclorometano, y la mezcla se agitó a RT, durante 2 h. A continuación, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo que quedaba se agitó en éter dietílico y se separó por filtración con succión, y el sólido se secó a alto vacío. Estó proporcionó 4.89 g (97% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 13.47 (br. s, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 3H), 4.14 (t, 2H), 4.07 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.80-2.70 (m, 2H), 2.77 (s, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.11 min, m/z = 427 $[M+H]^+$.

Ejemplo 44A

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



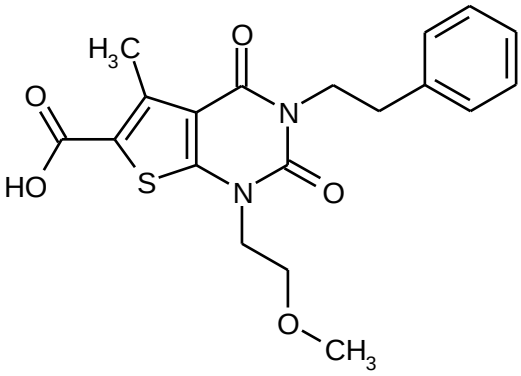
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 43A, 520 mg (1.09 mmol) del compuesto a partir del Ej. 27A y 5 ml de ácido trifluoroacético en 10 ml de diclorometano dio 328 mg (71% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 13.42 (br. s, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 3H), 4.63 (d de t de d, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.96 (t, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.38 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.15 min, m/z = 421 $[M+H]^+$.

Ejemplo 45A

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



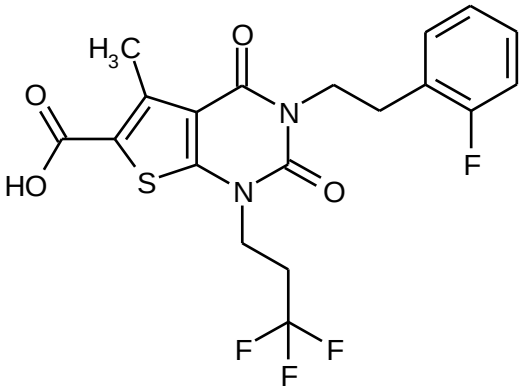
Se adicionaron 75 ml de ácido trifluoroacético a una solución de 5.0 g (11.2 mmol) del compuesto a partir del Ej. 28A en 225 ml de diclorometano, y la mezcla se agitó a RT, durante 2 h. A continuación, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo que quedaba se agitó en éter dietílico y se separó por filtración con succión, y el sólido se secó a alto vacío. Se obtuvieron 4.1 g (92% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 13.37 (br. s, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 3H), 4.09-4.04 (m, 4H), 3.62 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.84 (dd, 2H), 2.75 (s, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.03 min, m/z = 389 $[M+H]^+$.

Ejemplo 46A

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



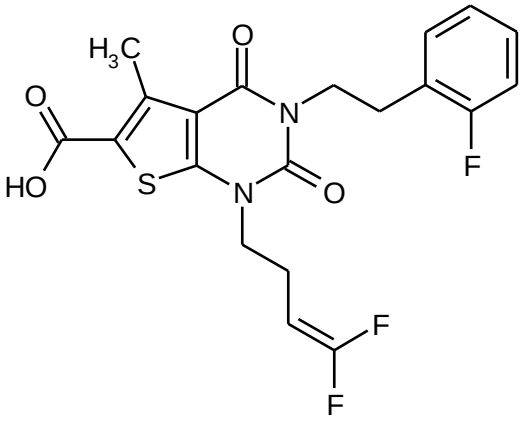
Se adicionaron 10 ml de ácido trifluoroacético a una solución de 420 mg (0.84 mmol) del compuesto a partir del Ej. 29A en 20 ml de diclorometano, y la mezcla se agitó a RT, durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad en un evaporador rotatorio y posteriormente el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 300 mg (79% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 13.47 (br. s, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.16-7.09 (m, 2H), 4.12 (t, 2H), 4.10 (t, 2H), 2.91 (t, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.70 (t, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.11 min, m/z = 445 $[M+H]^+$.

Ejemplo 47A

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



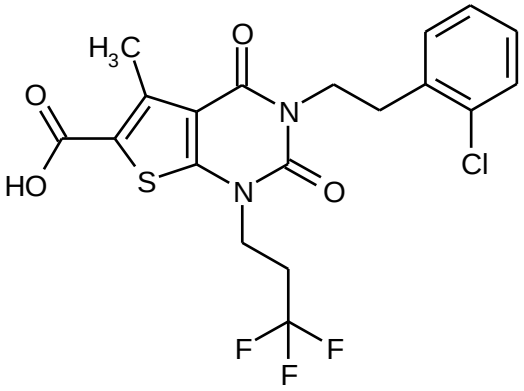
Se adicionaron 15 ml de ácido trifluoroacético a una solución de 750 mg (1.52 mmol) del compuesto a partir del Ej. 30A en 30 ml de diclorometano, y la mezcla se agitó a RT, durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo que quedaba se agitó en éter dietílico y se separó por filtración con succión, y el sólido se secó a alto vacío. De esta manera se obtuvieron 320 mg (47% del teórico) del compuesto base. Dado que, excepto para el compuesto diana, el licor madre no contenía ninguna impureza adicional, se evaporó completamente, y el residuo que quedaba se secó del mismo modo a alto vacío (290 mg, 42% del teórico). Se obtuvieron de esta manera un total de 610 mg (90% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 13.42 (br. s, 1H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.16-7.10 (m, 2H), 4.61 (d de t de d, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.93 (t, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.38-2.32 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.15 min, m/z = 439 $[M+H]^+$.

Ejemplo 48A

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



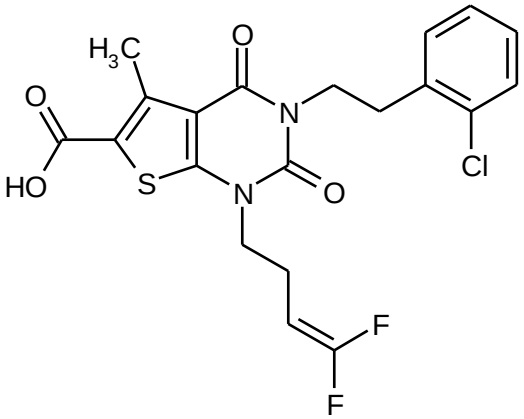
7 ml de ácido trifluoroacético se adicionaron a una solución de 420 mg (0.81 mmol) del compuesto a partir del Ej. 31A en 15 ml de diclorometano, y la mezcla se agitó a RT, durante 2 h. A continuación, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo que quedaba se agitó en éter dietílico y se separó por filtración con succión, y el sólido se secó a alto vacío. Se obtuvieron 295 mg (79% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 13.46 (br. s, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.31-7.24 (m, 3H), 4.15-4.10 (m, 4H), 3.00 (t, 2H), 2.76-2.67 (m, 2H), 2.74 (s, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.17 min, m/z = 461/463 $[M+H]^+$.

Ejemplo 49A

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



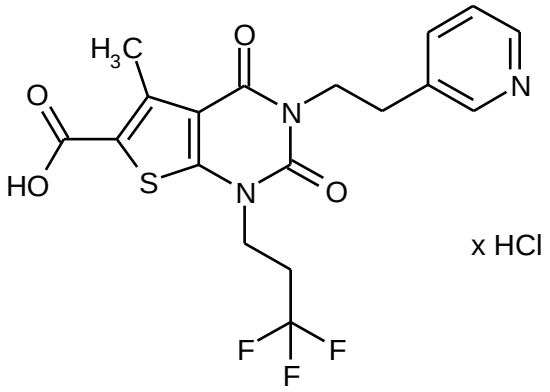
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 48A, 525 mg (1.03 mmol) del compuesto a partir del Ej. 32A y 7 ml de ácido trifluoroacético en 15 ml de diclorometano proporcionó 345 mg (73% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 13.41 (br. s, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.31-7.24 (m, 3H), 4.61 (d de t de d, 1H), 4.12 (t, 2H), 3.93 (t, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.37-2.31 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.19 min, m/z = 455/457 $[M+H]^+$.

Ejemplo 50A

5-Metil-2,4-dioxo-3-[2-(piridin-3-il)etil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-clorhidrato del ácido carboxílico



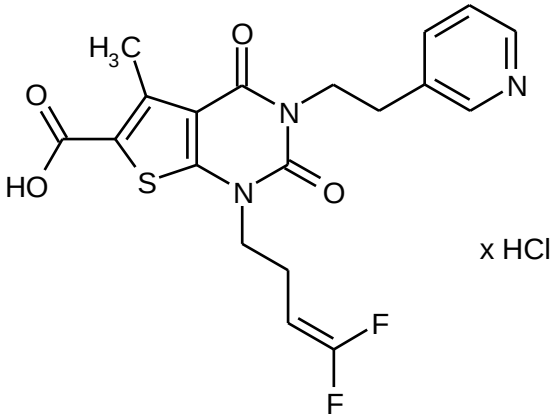
Se adicionaron 9.3 ml de a 4 M solución de cloruro de hidrógeno en dioxano a 450 mg (0.93 mmol) del compuesto a partir del Ej. 33A, y la mezcla se agitó a RT, durante aproximadamente 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo que quedaba se agitó en 10 ml de éter dietílico a RT, durante 30 min y se separó por filtración con succión, y el sólido se secó a alto vacío. Se obtuvieron 463 mg (91% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 13.50 (br. s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.88 (t, 1H), 4.19 (t, 2H), 4.12 (t, 2H), 3.09 (t, 2H), 2.80-2.68 (m, 2H), 2.72 (s, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.67 min, m/z = 428 $[M+H]^+$.

Ejemplo 51A

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



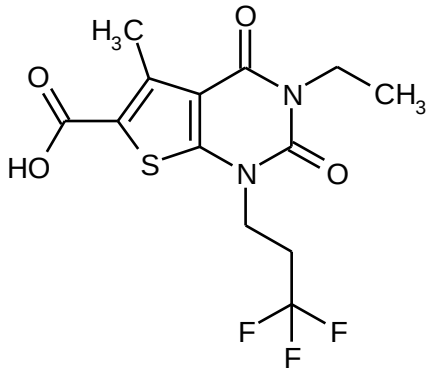
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 50A, 450 mg (0.94 mmol) del compuesto a partir del Ej. 34A proporcionó 365 mg (82% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 13.45 (br. s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.87 (t, 1H), 4.61 (d de t de d, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.92 (t, 2H), 3.08 (t, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.37-2.30 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.70 min, m/z = 422 $[M+H]^+$.

Ejemplo 52A

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



Método A:

Se adicionaron 80 ml del ácido trifluoroacético a una solución de 6.89 g (16.9 mmol) del compuesto a partir del Ej. 35A en 240 ml de diclorometano, y la mezcla se agitó a RT, durante 2 h. A continuación, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo que quedaba se agitó en éter dietílico y se separó por filtración con succión, y el sólido se secó a alto vacío. Se obtuvieron 5.13 g (86% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 13.46 (br. s, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.91 (quart, 2H), 2.85-2.73 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.13 (t, 3H).

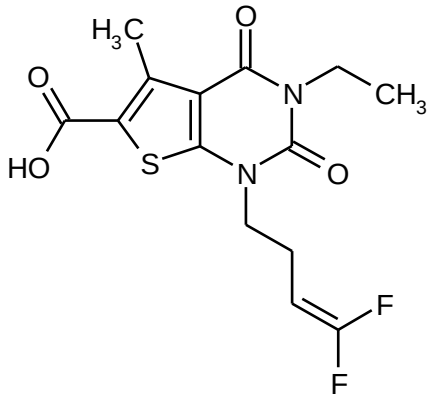
LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.94 min, m/z = 351 $[M+H]^+$.

Método B:

A aproximadamente 2°C, se adicionaron 926 mg (9.54 mmol) del ácido sulfamínico y 1.56 g (13.0 mmol) de dihidrogenofosfato de sodio a una solución de 2.9 g (8.67 mmol) del compuesto a partir del Ej. 167A en una mezcla de 22 ml de acetona y 10 ml de agua. Una solución de 1.03 g (9.11 mmol, contenido 80%) de clorito de sodio en 4 ml de agua a continuación, se adicionó lentamente gota a gota de tal manera que la temperatura de la mezcla de reacción no subió por encima de 6°C. Después de 30 min, el baño de enfriamiento se retiró y se continuó la agitación de la mezcla durante la noche. La mezcla a continuación, se diluyó con 100 ml de agua y se extrajo dos veces con 150 ml de acetato de etilo cada vez. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio anhidro y a continuación, se filtró, y el filtrado se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía (40 g de sílica gel, fase móvil: diclorometano/metanol 100:0 → 90:10). Estó proporcionó, después de la concentración de las fracciones del producto y el secado del residuo, 2.60 g (85% del teórico) del compuesto base.

Ejemplo 53A

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



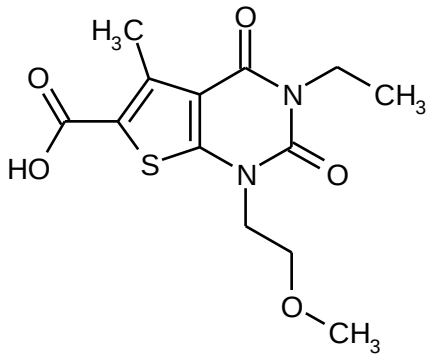
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 52A, 750 mg (1.87 mmol) del compuesto a partir del Ej. 36A proporcionó 528 mg (81% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 13.40 (br. s, 1H), 4.64 (d de t de d, 1H), 3.96 (t, 2H), 3.90 (quart, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.40 (*pseudo*-quart, 2H), 1.12 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.94 min, m/z = 345 $[M+H]^+$.

Ejemplo 54A

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



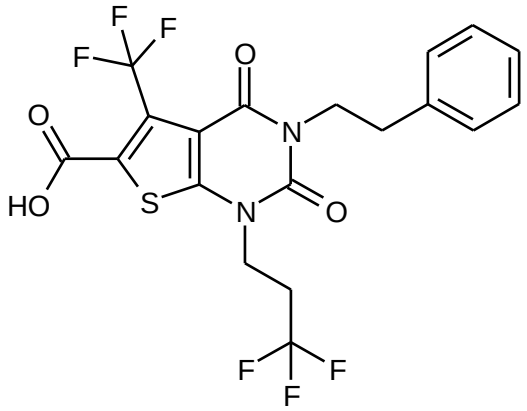
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 52A, 650 mg (1.76 mmol) del compuesto a partir del Ej. 37A proporcionó 469 mg (85% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 13.36 (br. s, 1H), 4.07 (t, 2H), 3.90 (quart, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 1.13 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.78 min, m/z = 313 $[M+H]^+$.

Ejemplo 55A

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



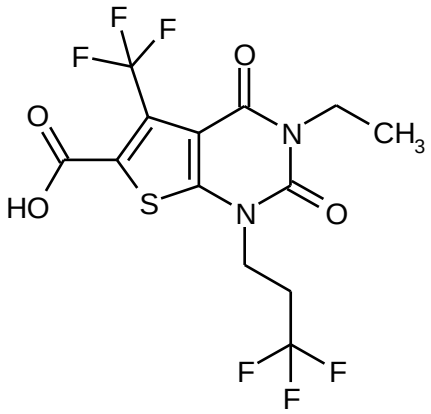
Una solución de 35 mg (1.46 mmol) de hidróxido de litio en 10 ml de agua se adicionó a una solución de 495 mg (0.970 mmol) del compuesto a partir del Ej. 38A en 20 ml de etanol, y la mezcla se agitó a RT, durante aproximadamente 16 h. A continuación, todos los constituyentes volátiles se retiraron en un evaporador rotatorio. El residuo que quedaba se recogió en agua y se acidificó con 2 ml de ácido clorhídrico 1 M. El producto se precipitó y se separó con succión, se lavó con agua y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 460 mg (95% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 14.50 (br. s, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 3H), 4.18 (t, 2H), 4.07 (m, 2H), 2.74-2.68 (m, 4H).

LC/MS (Método 2, ESIpos): R_t = 2.34 min, m/z = 481 $[M+H]^+$.

Ejemplo 56A

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



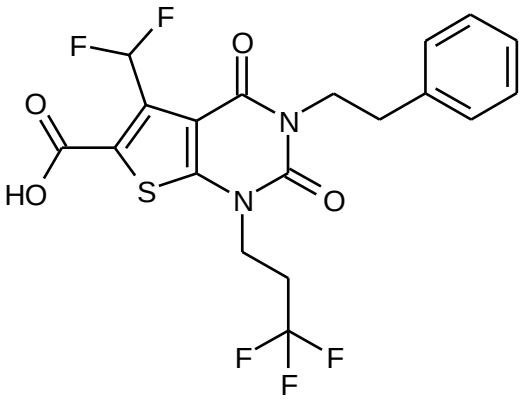
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 55A, 231 mg (0.540 mmol) del compuesto a partir del Ej. 39A proporcionó 178 mg (82% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 14.51 (br. s, 1H), 4.18 (t, 2H), 3.91 (quart, 2H), 2.87-2.75 (m, 2H), 1.13 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.76 min, m/z = 405 $[M+H]^+$.

Ejemplo 57A

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



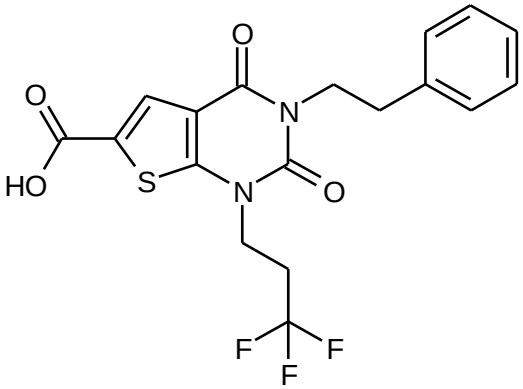
Una solución de 59 mg (2.45 mmol) de hidróxido de litio en 17 ml de agua se adicionó a una solución de 800 mg (1.63 mmol) del compuesto a partir del Ej. 40A en 33 ml de etanol, y la mezcla se agitó a RT, durante 3 h. A continuación, todos los constituyentes volátiles se retiraron en un evaporador rotatorio. El residuo que quedaba se recogió en agua y se acidificó con 2 ml de ácido clorhídrico 1 M. La mezcla se extrajo tres veces con aproximadamente 100 ml de diclorometano cada vez. Los extractos orgánicos combinados se lavaron una vez con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y concentraron. A RT, el sólido que quedaba se agitó en una mezcla de 30 ml de pentano y 3 ml de éter dietílico. Estó proporcionó, después de la filtración con succión y el secado a alto vacío, 482 mg (63% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.79 (t, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 3H), 4.19 (t, 2H), 4.07 (m, 2H), 2.87-2.73 (m, 4H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.01 min, m/z = 463 $[M+H]^+$.

Ejemplo 58A

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



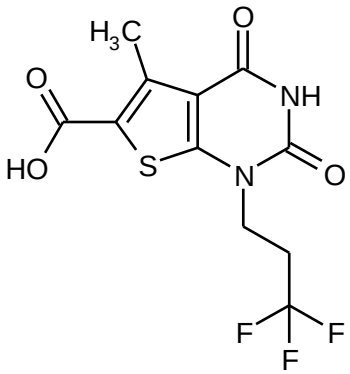
Se adicionó una solución de 65 mg (2.73 mmol) de hidróxido de litio en 8 ml de agua a una solución de 800 mg (1.82 mmol) del compuesto a partir del Ej. 41A en 24 ml de etanol. 2 ml de THF a continuación, se adicionaron. La mezcla de reacción se agitó a RT, durante 3 h. A continuación, todos los constituyentes volátiles se retiraron en un evaporador rotatorio. El residuo que quedaba se recogió en aproximadamente 200 ml de agua y se acidificó con 3 ml de ácido clorhídrico 1 M. El producto se precipitó y se separó con succión, se lavó con agua hasta neutralidad y se secó a alto vacío. Estó proporcionó 639 mg (83% del teórico, 97% puro) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 13.63 (br. s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 3H), 4.16 (t, 2H), 4.08 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.78 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.04 min, m/z = 413 $[M+H]^+$.

Ejemplo 59A

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



3.32 g (6.27 mmol) del compuesto a partir del Ej. 42A se disolvieron en 130 ml de tolueno, y se adicionaron a RT 5.02 g (37.6 mmol) de tricloruro de aluminio sólido. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 50°C, durante 90 min. Después de enfriar a RT, se adicionaron 70 ml de agua y 300 ml de acetato de etilo. Después de la separación de fases, la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El producto en bruto se agitó con 50 ml de pentano/diclorometano (20:1) a RT. La

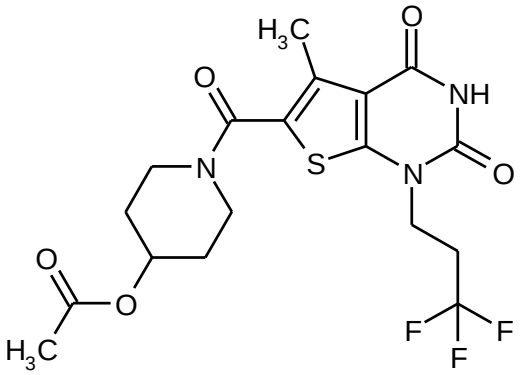
filtración con succión y el secado del sólido a alto vacío proporcionó 1.93 g (87% del teórico, aproximadamente 92% puro) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 13.40 (ancho, 1H), 11.63 (s, 1H), 4.09 (t, 2H), 2.83-2.69 (m, 2H), 2.72 (s, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.65 min, m/z = 323 $[M+H]^+$.

Ejemplo 60A

1-{[5-Metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]carbonil}piperidin-4-il acetato



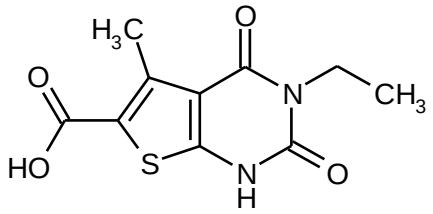
Se disolvieron 1.93 g (6.0 mmol) del compuesto a partir del Ej. 59A en 40 ml de DMF, y 2.74 g (7.20 mmol) de HATU, 1.29 g (7.20 mmol) de piperidin-4-il acetato clorhidrato [lit.: T. Kikuchi *et al.*, *J. Med. Chem.* 2005, 48 (7), 2577-2583] y se adicionaron sucesivamente 3.1 ml (18.0 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina. Después de que la mezcla de reacción se había agitado a RT, durante aproximadamente 16 h, la mezcla se vertió en agua, dando lugar a la precipitación del producto. El producto se separó con succión, se lavó con un poco de agua y se secó bajo alto vacío. La agitación con éter dietílico proporcionó 2.35 g (80% del teórico, pureza aproximadamente 92%) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 8.38 (s, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.88-3.80 (m, 2H), 3.55-3.48 (m, 2H), 2.71-2.59 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.77-1.69 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.81 min, m/z = 448 $[M+H]^+$.

Ejemplo 61A

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



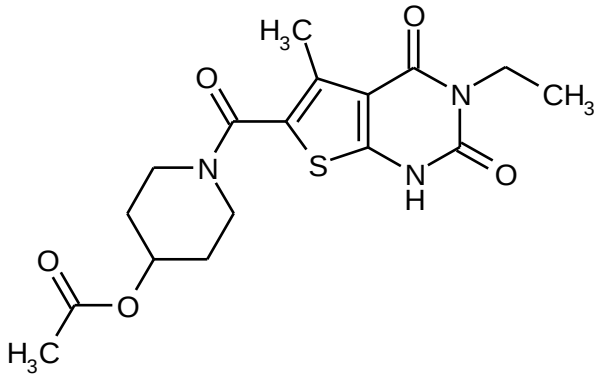
Se adicionaron 149 ml de ácido trifluoroacético a una solución de 30.0 g (96.7 mmol) del compuesto a partir del Ej. 12A en 300 ml de diclorometano, y la mezcla se agitó a RT,

durante 12 h. A continuación, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo que quedaba se agitó en diisopropil éter y se separó por filtración con succión, y el sólido se secó a alto vacío. Se obtuvieron 22.80 g (92% del teórico) del compuesto base.

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.61 min, m/z = 255 $[M+H]^+$.

Ejemplo 62A

1-[(3-Etil-5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)carbonil]piperidin-4-il acetato



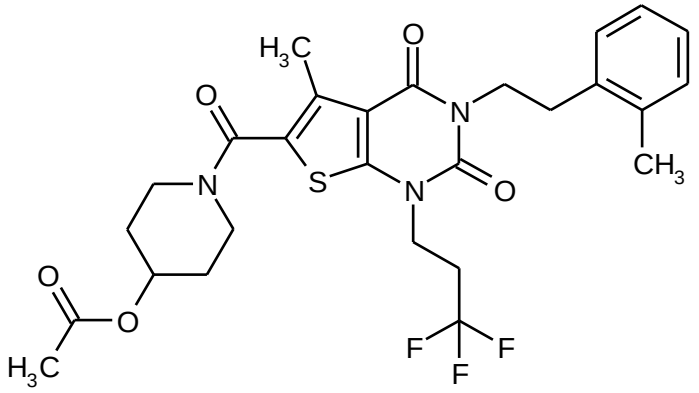
19.50 g (76.7 mmol) del compuesto de Ej. 61A y 15.16 g (84.4 mmol) de piperidin-4-il acetato clorhidrato [lit.: T. Kikuchi *et al*., *J. Med. Chem.* 2005, 48 (7), 2577-2583] se disolvieron en 390 ml de DMF, y se adicionaron sucesivamente 43.7 g (115 mmol) de HATU y 47 ml (268 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina a 0°C. Después de que la mezcla de reacción se había agitado a RT, durante aproximadamente 16 h, esta se diluyó con aproximadamente 400 ml de acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua, ácido clorhídrico 1 M, agua y solución saturada acuosa de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se purificó por filtración con succión a través de sílica gel utilizando un gradiente ciclohexano/acetato de etilo. Estó proporcionó, después de la evaporación de la fracción del producto y el secado del residuo a alto vacío, 8.80 g (30% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 12.23 (s, 1H), 4.90 (m, 1H), 3.86 (quart, 2H), 3.77-3.69 (m, 2H), 3.41-3.33 (m, 2H, parcialmente oscurecido por la señal de agua), 2.35 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.90-1.83 (m, 2H), 1.58-1.49 (m, 2H), 1.11 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.72 min, m/z = 380 $[M+H]^+$.

Ejemplo 63A

1-({5-Metil-3-[2-(2-metilfenil)etil]-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il}carbonil)piperidin-4-il acetato



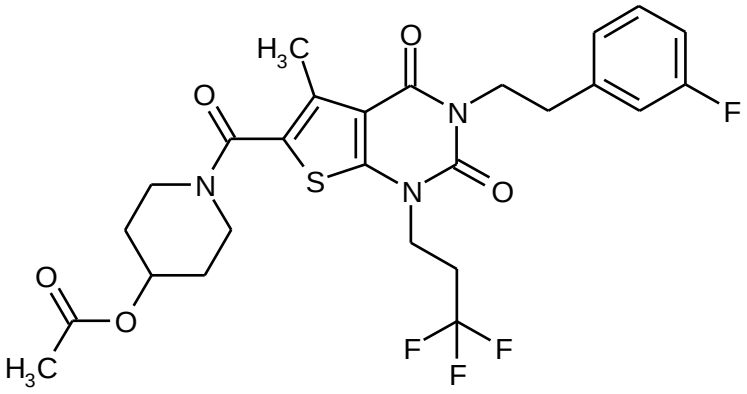
70 mg (0.156 mmol) del compuesto a partir del Ej. 60A y 31.5 µl (0.235 mmol) de 2-(2-metilfenil)etil alcohol se disolvieron en 2 ml de THF anhidro, y se adicionaron sucesivamente 62 mg (0.235 mmol) de trifenilfosfina y 46.5 µl (0.235 mmol) de diisopropil azodicarboxilato (DIAD). Después de aproximadamente 16 h de agitación a RT, la mezcla de reacción, en dos porciones, se separó por HPLC preparativa en sus componentes (Método 5). Las fracciones del producto se combinaron y concentraron, y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 66 mg (72% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 7.22-7.11 (m, 4H), 5.04 (m, 1H), 4.18-4.13 (m, 4H), 3.89-3.81 (m, 2H), 3.55-3.48 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.64-2.55 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.24 min, m/z = 566 $[M+H]^+$.

Ejemplo 64A

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



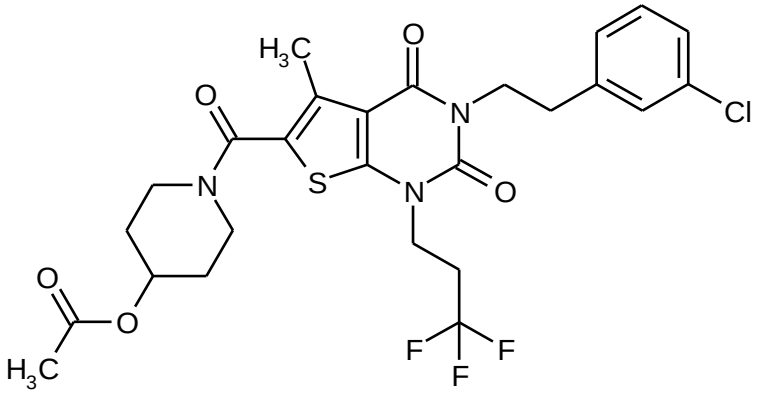
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 63A, 70 mg (0.156 mmol) del compuesto a partir del Ej. 60A y 29.3 µl (0.235 mmol) de 2-(3-fluorofenil)etil alcohol proporcionó 65 mg (73% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 7.07 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.92 (dt, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.23-4.13 (m, 4H), 3.89-3.81 (m, 2H), 3.56-3.48 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.66-2.55 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.19 min, m/z = 570 $[M+H]^+$.

Ejemplo 65A

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



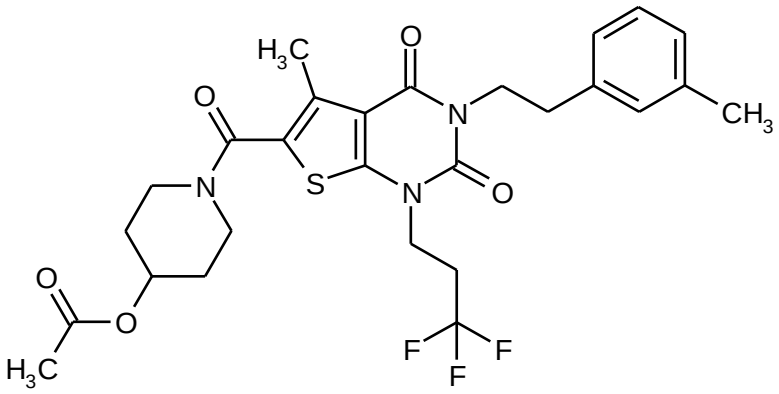
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 63A, 70 mg (0.156 mmol) del compuesto a partir del Ej. 60A y 37 mg (0.235 mmol) de alcohol 2-(3-clorofenil)etil proporcionó 74 mg (79% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 7.28-7.17 (m, 4H, parcialmente oscurecido por la señal de $CHCl_3$), 5.04 (m, 1H), 4.22-4.13 (m, 4H), 3.88-3.81 (m, 2H), 3.56-3.48 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.66-2.55 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.24 min, m/z = 586/588 $[M+H]^+$.

Ejemplo 66A

1-({5-Metil-3-[2-(3-metilfenil)etil]-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il}carbonil)piperidin-4-il acetato



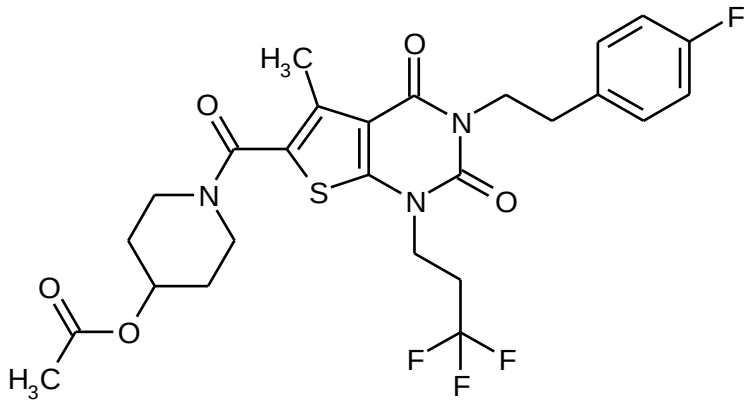
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 63A, 70 mg (0.156 mmol) del compuesto a partir del Ej. 60A y 37 mg (0.235 mmol) de alcohol 2-(3-metilfenil)etil proporcionó 61 mg (66% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 7.20 (t, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.21-4.14 (m, 4H), 3.89-3.81 (m, 2H), 3.56-3.48 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.67-2.55 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.23 min, m/z = 566 $[M+H]^+$.

Ejemplo 67A

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



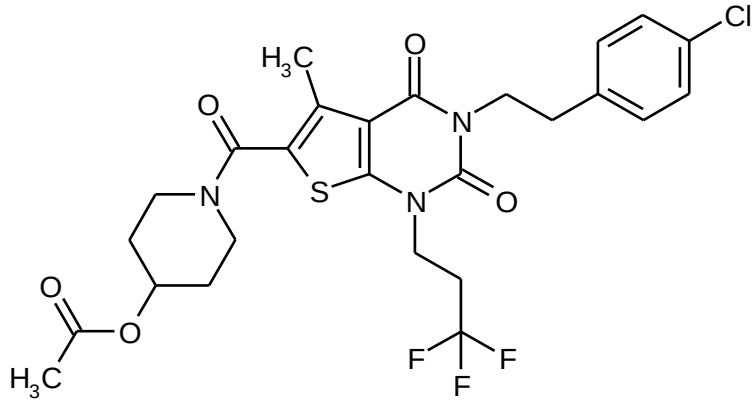
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 63A, 42 mg (0.094 mmol) del compuesto a partir del Ej. 60A y 20 mg (0.141 mmol) de alcohol 2-(4-fluorofenil)etil proporcionó 39 mg (72% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 7.27-7.23 (m, 2H, parcialmente oscurecido por la señal de CHCl3), 6.99 (t, 2H), 5.04 (m, 1H), 4.20-4.13 (m, 4H), 3.88-3.81 (m, 2H), 3.56-3.48 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.66-2.55 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.77-1.69 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.20 min, m/z = 570 $[M+H]^+$.

Ejemplo 68A

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



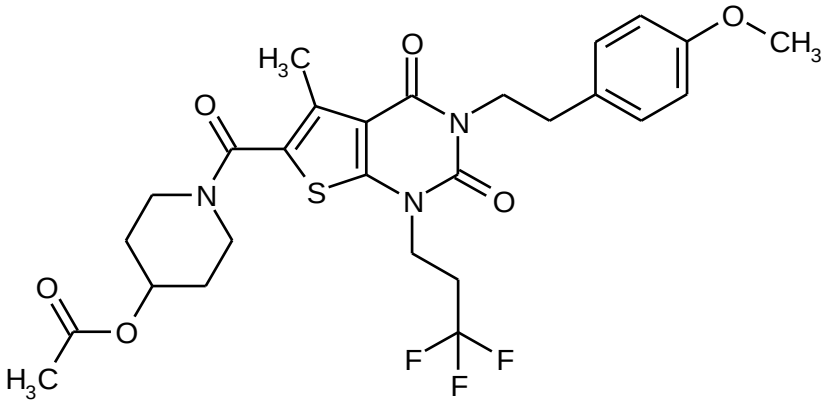
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 63A, 70 mg (0.156 mmol) del compuesto a partir del Ej. 60A y 37 mg (0.235 mmol) de alcohol 2-(4-clorofenil)etil proporcionó 78 mg (85% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 7.27 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 5.04 (m, 1H), 4.20-4.13 (m, 4H), 3.89-3.80 (m, 2H), 3.56-3.48 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.65-2.53 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.23 min, m/z = 586/588 $[M+H]^+$.

Ejemplo 69A

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



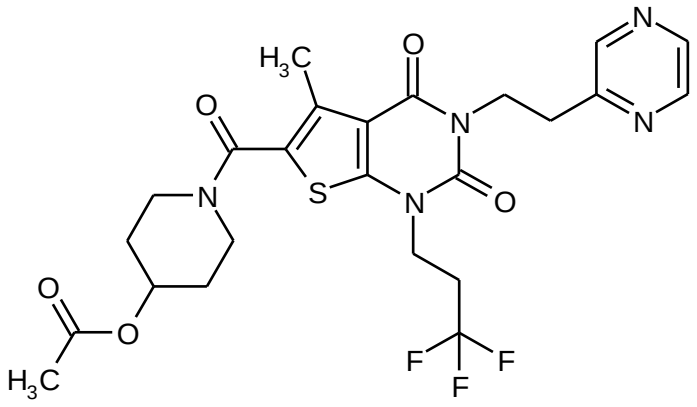
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 63A, 70 mg (0.156 mmol) del compuesto a partir del Ej. 60A y 36 mg (0.235 mmol) de alcohol 2-(4-metoxifenil)etil proporcionó 72 mg (79% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 7.20 (d, 2H), 6.84 (d, 2H), 5.04 (m, 1H), 4.19-4.13 (m, 4H), 3.89-3.80 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.55-3.48 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.64-2.55 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.77-1.69 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.14 min, m/z = 582 $[M+H]^+$.

Ejemplo 70A

1-({5-Metil-2,4-dioxo-3-[2-(pirazin-2-il)etil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il}carbonil)piperidin-4-il acetato



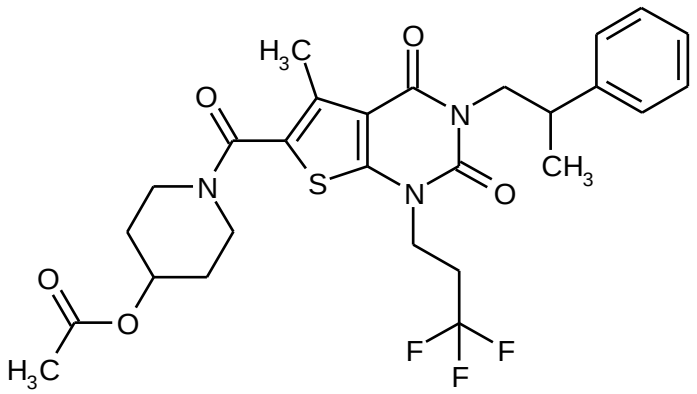
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 63A, 70 mg (0.156 mmol) del compuesto a partir del Ej. 60A y 29 mg (0.235 mmol) de 2-(2-hidroxietil)pirazina [disponible comercialmente; lit. por ejemplo: Patente de los Estados Unidos US 5 344 830, Ejemplo 18/etapa A] proporcionó dos fracciones del compuesto base: 14 mg (16% del teórico, puro) y 93 mg de una mezcla del compuesto base con trifenilfosfina óxido. En desviación al proceso en Ej. 63A, en este documento la purificación por HPLC preparativa se llevó a cabo de acuerdo con el Método 7.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 8.51-8.42 (m, 3H), 5.04 (m, 1H), 4.41 (t, 2H), 4.13 (t, 2H), 3.89-3.80 (m, 2H), 3.55-3.47 (m, 2H), 3.18 (t, 2H), 2.65-2.54 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.78-1.68 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.93 min, m/z = 554 $[M+H]^+$.

Ejemplo 71A

1-({5-Metil-2,4-dioxo-3-[2-fenilpropil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il}carbonil)piperidin-4-il acetato (racemato)



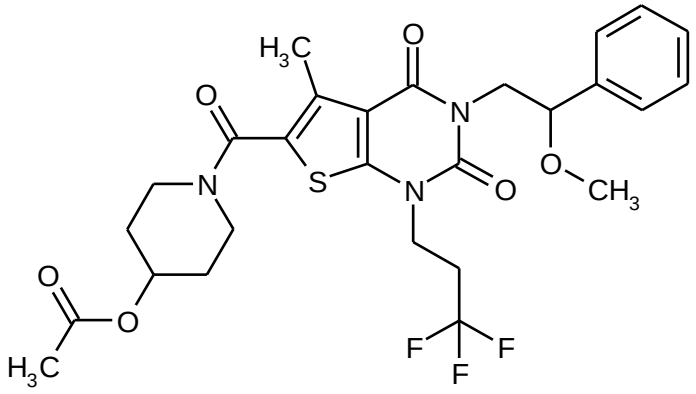
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 63A, 200 mg (0.447 mmol) del compuesto a partir del Ej. 60A y 91 mg (0.670 mmol) de 2-fenilpropan-1-ol racémico proporcionó 238 mg (94% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.34-7.24 (m, 4H), 7.22-7.17 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.12-4.05 (m, 3H), 3.94 (m, 1H), 3.79-3.71 (m, 2H), 3.43-3.36 (m, 2H), 3.27-3.19 (m, 1H), 2.78-2.66 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.60-1.51 (m, 2H), 1.19 (d, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.20 min, m/z = 566 $[M+H]^+$.

Ejemplo 72A

1-{[3-(2-Metoxi-2-feniletil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]carbonil}piperidin-4-il acetato (racemato)



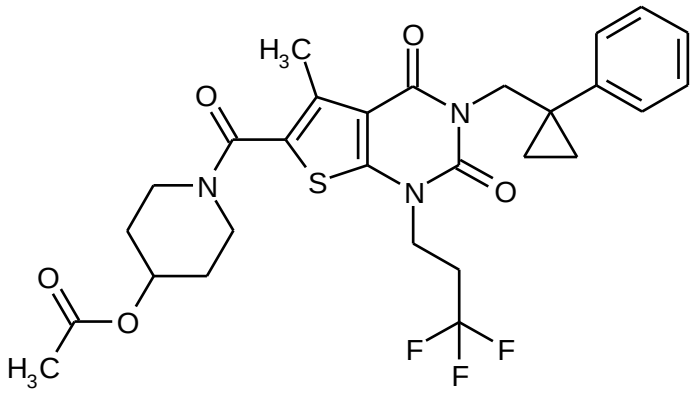
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 63A, 200 mg (0.447 mmol) del compuesto a partir del Ej. 60A y 102 mg (0.670 mmol) de 2-metoxi-2-feniletanol racémico proporcionó 256 mg (93% del teórico, 95 % de pureza) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.41-7.36 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 3H), 4.92 (m, 1H), 4.57 (dd, 1H), 4.35 (dd, 1H), 4.19-4.04 (m, 2H), 3.81 (dd, 1H), 3.79-3.72 (m, 2H), 3.44-3.37 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.79-2.67 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.93-1.84 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.15 min, m/z = 582 $[M+H]^+$.

Ejemplo 73A

1-({5-Metil-2,4-dioxo-3-[(1-fenilciclopropil)metil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il}carbonil)piperidin-4-il acetato



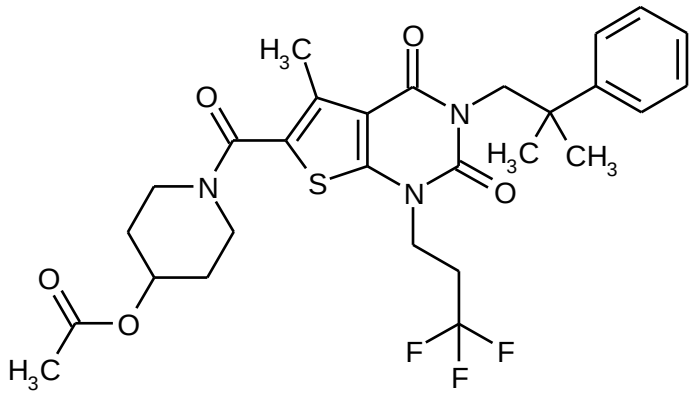
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 63A, 100 mg (0.223 mmol) del compuesto a partir del Ej. 60A y 50 mg (0.335 mmol) de (1-fenilciclopropil)metanol [lit.: L.K. Sydnes, P.F.F. Pereira, M. Sandberg, H.H. Oevreboe, *J. Chem. Res. Miniprint* 2001 (4), 464-474] proporcionó 57 mg (42% del teórico, 96 % de pureza) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.26-7.19 (m, 4H), 7.17-7.13 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.00 (t, 2H), 3.78-3.70 (m, 2H), 3.43-3.35 (m, 2H), 2.63-2.51 (m, 2H, parcialmente oscurecida por la señal de DMSO), 2.32 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.60-1.51 (m, 2H), 0.95 (m, 2H), 0.72 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.22 min, m/z = 578 $[M+H]^+$.

Ejemplo 74A

1-{[5-Metil-3-(2-metil-2-fenilpropil)-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]carbonil}piperidin-4-il acetato



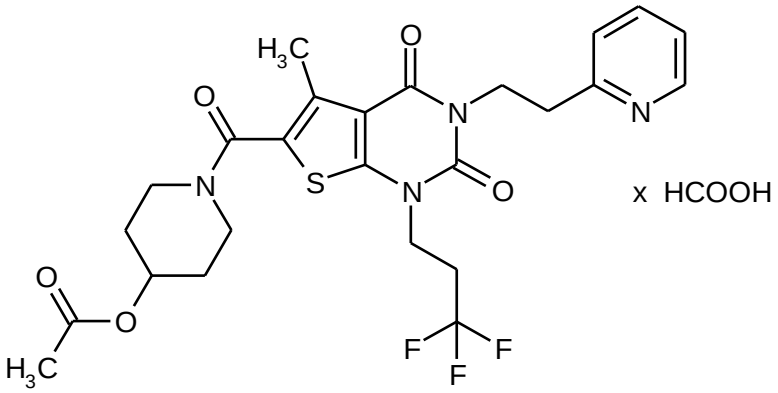
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 63A, 150 mg (0.335 mmol) del compuesto a partir del Ej. 60A y 76 mg (0.503 mmol) de 2-metil-2-fenilpropan-1-ol [lit.: D. Coletta, B. di Giacomo, B. Natalini, M.-H. Ni, R. Pellicciari, *Farmaco* 1999, 54 (9), 600-610] proporcionó 104 mg (51% del teórico, 95 % de pureza) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.43 (d, 2H), 7.32 (t, 2H), 7.21 (t, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.10-4.05 (m, 4H), 3.79-3.71 (m, 2H), 3.44-3.36 (m, 2H), 2.77-2.65 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 2H), 1.28 (s, 6H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.29 min, m/z = 580 $[M+H]^+$.

Ejemplo 75A

1-({5-Metil-2,4-dioxo-3-[2-(piridin-2-il)etil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il}carbonil)piperidin-4-il acetato (sal del ácido fórmico)



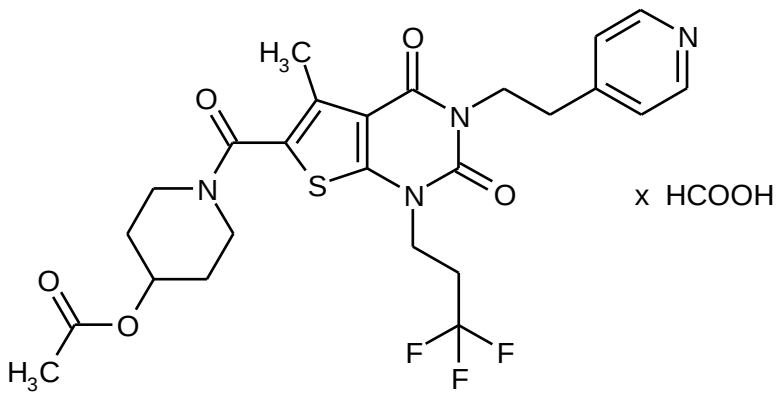
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 63A, 70 mg (0.156 mmol) del compuesto a partir del Ej. 60A y 29 mg (0.235 mmol) de 2-(2-hidroxietil)piridina proporcionó 112 mg (95% del teórico, 80% de pureza) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 8.88 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.71 (dt, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.22 (t, 1H), 4.11 (t, 1H), 3.79-3.71 (m, 2H), 3.44-3.36 (m, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.81-2.69 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.61-1.51 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.79 min, m/z = 553 $[M+H]^+$.

Ejemplo 76A

1-({5-Metil-2,4-dioxo-3-[2-(piridin-4-il)etil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il}carbonil)piperidin-4-il acetato (sal del ácido fórmico)

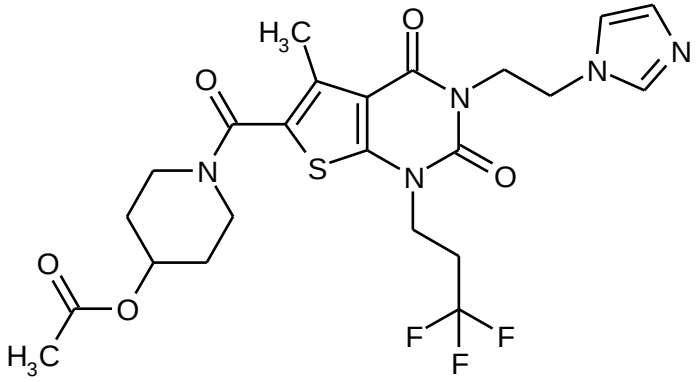


De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 63A, 70 mg (0.156 mmol) del compuesto a partir del Ej. 60A y 29 mg (0.235 mmol) de 4-(2-hidroxietil)piridina proporcionó 54 mg (50% del teórico, 80% de pureza) del compuesto base.

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.76 min, m/z = 553 $[M+H]^+$.

Ejemplo 77A

1-({3-[2-(1*H*-Imidazol-1-il)etil]-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il}carbonil)piperidin-4-il acetato



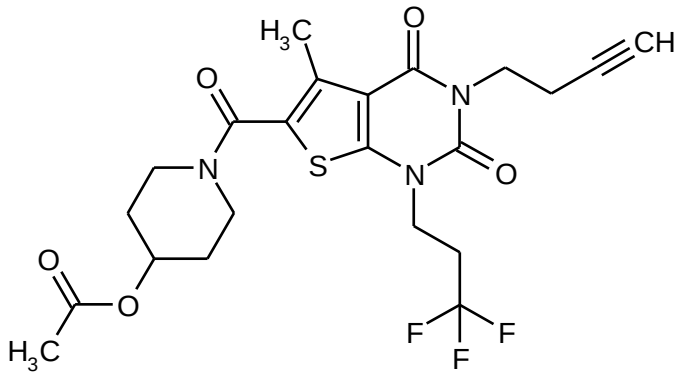
Se adicionaron 182 mg (0.559 mmol) de carbonato de cesio a una solución de 100 mg (0.223 mmol) del compuesto a partir del Ej. 60A en 3 ml de DMF, y la mezcla se agitó a RT, durante 10 min. A continuación, se adicionaron 45 mg (0.268 mmol) de 1-(2-cloroetil)-1*H*-imidazol clorhidrato [lit.: M.L. Burdeinyi, S.V. Popkov, M. V. Kharchevnikowa, *Russ. Chem. Bull.* 2009, 58 (5), 936-939]. Después de agitar a RT durante la noche, conversión fue incompleta. Por lo tanto, la mezcla se calentó a 70°C, durante otra 1 h. Después de enfriar a RT, la mezcla de reacción se separó directamente por HPLC preparativa en sus componentes (Método 5). Las fracciones del producto se combinaron y concentraron. El residuo se disolvió en un poco de metanol y la solución se pasó sobre un cartucho de bicarbonato (Polymerlabs, Stratospheres SPE, PL-HCO_3 MP SPE, capacidad 0.9 mmol). La posterior evaporación y el secado del residuo a alto vacío proporcionó 106 mg (87% del teórico) del compuesto base como la base libre.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.58 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.23-4.17 (m, 4H), 4.09 (t, 2H), 3.79-3.71 (m, 2H), 3.43-3.36 (m, 2H), 2.80-2.68 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.92-1.84 (m, 2H), 1.60-1.52 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.67 min, m/z = 542 $[M+H]^+$.

Ejemplo 78A

1-{[3-(But-3-in-1-il)-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]carbonil}piperidin-4-il acetato



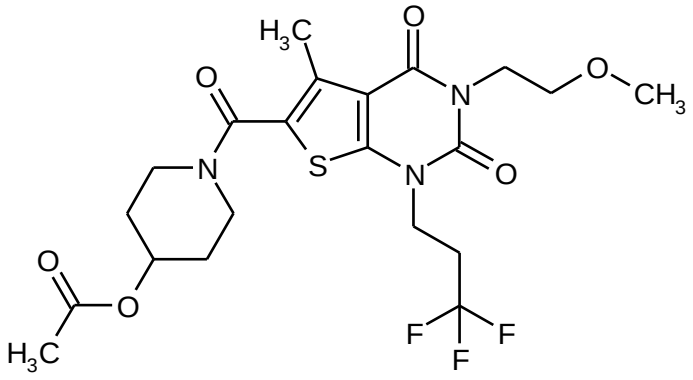
Se adicionaron 80 mg (0.246 mmol) de carbonato de cesio a una solución de 100 mg (0.223 mmol) del compuesto a partir del Ej. 60A en 3 ml de DMF, y la mezcla se agitó a RT, durante 10 min. A continuación, se adicionaron 37 mg (0.268 mmol) de 4-bromobutano. La mezcla de reacción se agitó a RT, durante aproximadamente 16 h y a continuación, se separó directamente en sus componentes por medio de HPLC preparativa (Método 5). Las fracciones del producto se combinaron y concentraron, y el residuo se secó a alto vacío. Estó proporcionó 90 mg (80% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.92 (m, 1H), 4.13 (t, 2H), 4.01 (t, 2H), 3.79-3.71 (m, 2H), 3.43-3.36 (m, 2H), 2.88 (t, 1H), 2.85-2.73 (m, 2H), 2.49-2.44 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.92-1.84 (m, 2H), 1.60-1.51 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.99 min, m/z = 500 $[M+H]^+$.

Ejemplo 79A

1-{[3-(2-Metoxietil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]carbonil}piperidin-4-il acetato



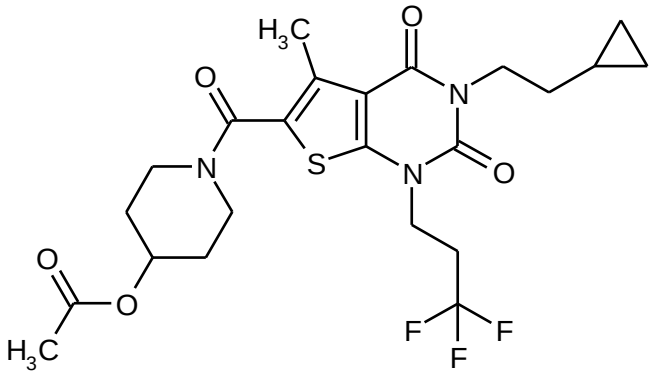
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 78A, 100 mg (0.223 mmol) del compuesto a partir del Ej. 60A y 37 mg (0.268 mmol) de 2-bromoetil metil éter proporcionó 94 mg (83% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.92 (m, 1H), 4.13 (t, 2H), 4.06 (t, 2H), 3.79-3.71 (m, 2H), 3.50 (t, 2H), 3.44-3.36 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.85-2.73 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.91-1.84 (m, 2H), 1.60-1.51 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.93 min, m/z = 506 $[M+H]^+$.

Ejemplo 80A

1-{[3-(2-Ciclopropiletil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]carbonil}piperidin-4-il acetato



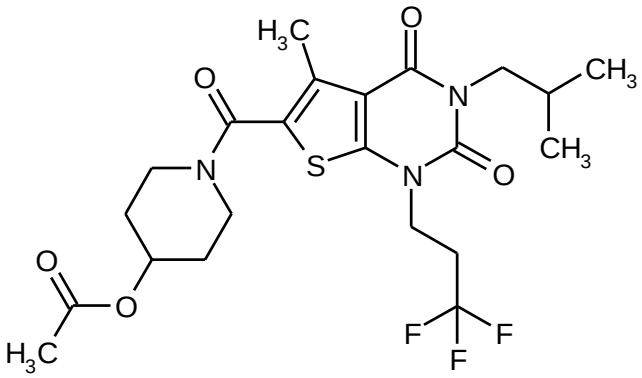
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 63A, 100 mg (0.223 mmol) del compuesto a partir del Ej. 60A y 29 mg (0.335 mmol) de 2-ciclopropiletanol proporcionó 52 mg (45% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.91 (m, 1H), 4.12 (t, 2H), 3.95 (t, 2H), 3.78-3.71 (m, 2H), 3.43-3.34 (m, 2H, parcialmente oscurecido por la señal de agua), 2.85-2.73 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.91-1.84 (m, 2H), 1.60-1.51 (m, 2H), 1.44 (quart, 2H), 0.72-0.65 (m, 1H), 0.41-0.37 (m, 2H), 0.02 (m, 2H, parcialmente oscurecido por la señal de TMS).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.12 min, m/z = 516 $[M+H]^+$.

Ejemplo 81A

1-{[3-Isobutil-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]carbonil}piperidin-4-il acetato



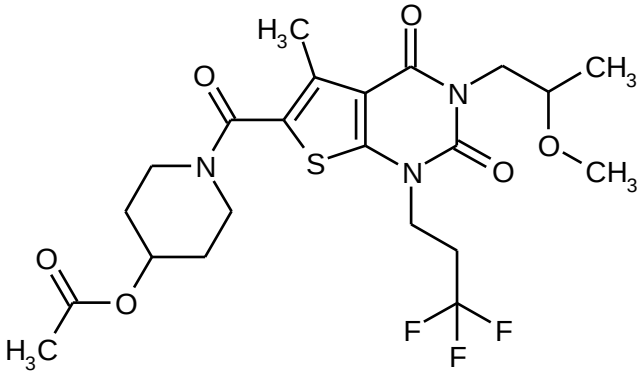
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 63A, 100 mg (0.223 mmol) del compuesto a partir del Ej. 60A y 25 mg (0.335 mmol) de 2-metilpropanol proporcionó 95 mg (84% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.92 (m, 1H), 4.13 (t, 2H), 3.79-3.70 (m, 4H), 3.44-3.36 (m, 2H), 2.85-2.73 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.09-1.99 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.92-1.84 (m, 2H), 1.60-1.51 (m, 2H), 0.86 (d, 6H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.11 min, m/z = 504 $[M+H]^+$.

Ejemplo 82A

1-{[3-(2-Metoxipropil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]carbonil}piperidin-4-il acetato (racemato)



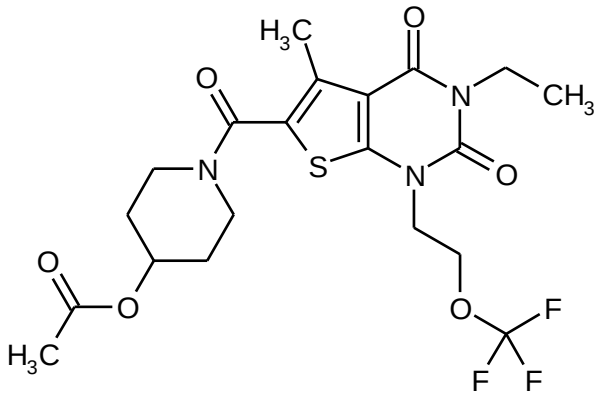
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 63A, 80 mg (0.179 mmol) del compuesto a partir del Ej. 60A y 24 mg (0.268 mmol) de 2-metoxipropanol racémico proporcionó 53 mg (57% del teórico) del compuesto base. En desviación a los procesos descritos anteriormente, en este documento el producto obtenido después de la HPLC preparativa se sometió a cromatografía una vez más en sílica gel (fase móvil: 2:1 ciclohexano/acetato de etilo).

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.92 (m, 1H), 4.13 (quart, 2H), 3.79-3.72 (m, 4H), 3.64 (m, 1H), 3.44-3.36 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.85-2.73 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.60-1.51 (m, 2H), 1.06 (d, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.99 min, m/z = 520 $[M+H]^+$.

Ejemplo 83A

1-({3-Etil-5-metil-2,4-dioxo-1-[2-(trifluorometoxi)etil]-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il}carbonil)piperidin-4-il acetato



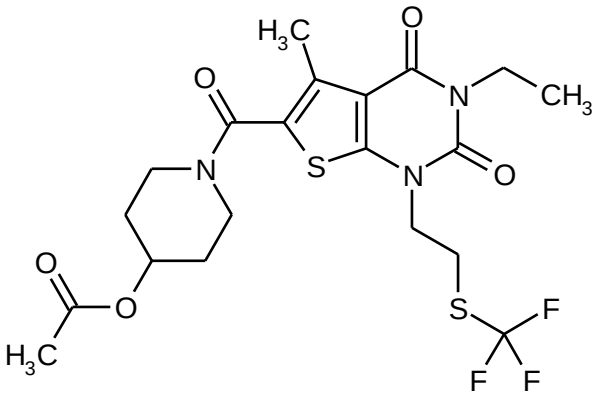
97 mg (0.296 mmol) de carbonato de cesio se adicionaron a una solución de 75 mg (0.198 mmol) del compuesto a partir del Ej. 62A en 2 ml de DMF, y la mezcla se agitó a RT, durante 20 min. A continuación, se adicionaron 57 mg (0.296 mmol) de 1-bromo-2-(trifluorometoxi)etano [disponible comercialmente; lit.: P.E. Aldrich, W.A. Sheppard, *J. Org. Chem.* 1964, 29 (1), 11-15]. En un horno de microondas (Biotage Initiator Sixty), la mezcla de reacción se calentó a 100°C, durante 15 min. Después de enfriar a RT, la mezcla se separó directamente por HPLC preparativa en sus componentes (Método 13). Las fracciones del producto se combinaron y concentraron, y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 66 mg (68% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.91 (m, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.22 (t, 2H), 3.91 (quart, 2H), 3.78-3.70 (m, 2H), 3.43-3.38 (m, 2H, parcialmente oscurecido por la señal de agua), 2.39 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.91-1.84 (m, 2H), 1.59-1.50 (m, 2H), 1.12 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.01 min, m/z = 492 $[M+H]^+$.

Ejemplo 84A

1-[(3-Etil-5-metil-2,4-dioxo-1-{2-[(trifluorometil)sulfanil]etil}-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)carbonil]piperidin-4-il acetato



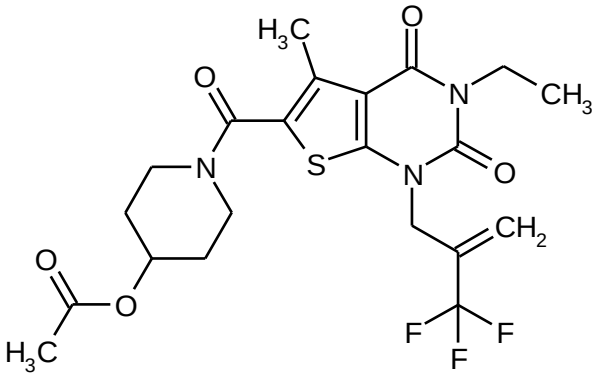
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 83A, 75 mg (0.198 mmol) del compuesto a partir del Ej. 62A y 62 mg (0.296 mmol) de 2-bromoetil trifluorometil sulfuro proporcionó 74 mg (74% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.91 (m, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.91 (quart, 2H), 3.78-3.71 (m, 2H), 3.43-3.34 (m, 4H, parcialmente oscurecido por la señal de agua), 2.39 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.92-1.84 (m, 2H), 1.59-1.51 (m, 2H), 1.12 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.07 min, m/z = 508 $[M+H]^+$.

Ejemplo 85A

1-({3-Etil-5-metil-2,4-dioxo-1-[2-(trifluorometil)prop-2-en-1-il]-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il}carbonil)piperidin-4-il acetato



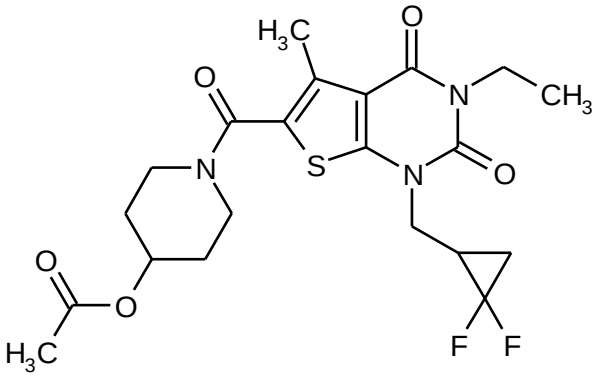
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 83A, 75 mg (0.198 mmol) del compuesto a partir del Ej. 62A y 56 mg (0.296 mmol) de 2-(bromometil)-3,3,3-trifluoropropeno proporcionó 77 mg (73% del teórico, pureza 91%) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 6.02 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.92 (quart, 2H), 3.77-3.69 (m, 2H), 3.43-3.37 (m, 2H, parcialmente oscurecido por la señal de agua), 2.40 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.91-1.83 (m, 2H), 1.59-1.50 (m, 2H), 1.13 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.03 min, m/z = 488 $[M+H]^+$.

Ejemplo 86A

1-({1-[(2,2-Difluorociclopropil)metil]-3-etil-5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il}carbonil)piperidin-4-il acetato (*racemato*)



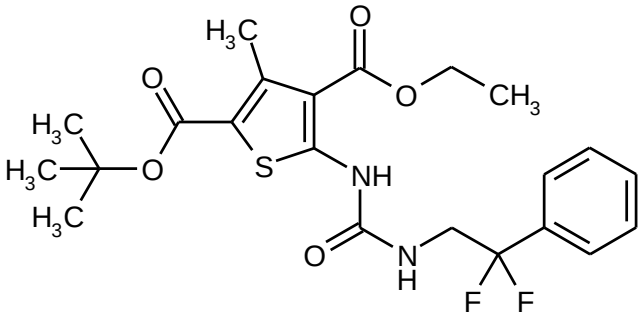
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 83A, 75 mg (0.198 mmol) del compuesto a partir del Ej. 62A y 51 mg (0.296 mmol) de racémico 2-(bromometil)-1,1-difluorociclopropano proporcionó 68 mg (72% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.91 (m, 1H), 4.19-4.11 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.91 (quart, 2H), 3.79-3.71 (m, 2H), 3.43-3.36 (m, 2H, parcialmente oscurecido por la señal de agua), 2.40 (s, 3H), 2.29-2.17 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.91-1.84 (m, 2H), 1.77-1.67 (m, 1H), 1.60-1.45 (m, 3H), 1.13 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.08 min, m/z = 470 $[M+H]^+$.

Ejemplo 87A

2-*tert*-Butil 4-etil 5-{[(2,2-difluoro-2-feniletil)carbamoil]amino}-3-metiltiofeno-2,4-dicarboxilato



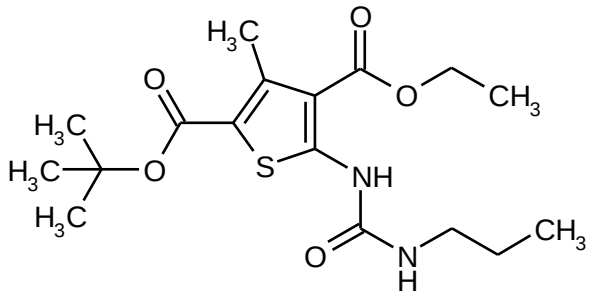
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 2A, 1.63 g (5.69 mmol) de 2-*tert*-butil 4-etil 5-amino-3-metiltiofeno-2,4-dicarboxilato (Ejemplo 1A), 1.85 g (11.4 mmol) de *N,N'*-carbonildiimidazol, 3.2 ml (22.8 mmol) de trietilamina y 1.79 g (11.4 mmol) de 2,2-difluoro-2-feniletanamina [lit.: K.D. Kreuter, M.R. Player *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18 (9), 2865-2870] proporcionó 2.0 g (71% del teórico, 95 % de pureza) del compuesto base. En desviación, la purificación MPLC se llevó a cabo utilizando la fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 5:1.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 10.64 (s, 1H), 8.59 (t, 1H), 8.58-7.49 (m, 5H), 4.32 (quart, 2H), 3.92 (dt, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.33 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.37 min, m/z = 469 $[M+H]^+$.

Ejemplo 88A

2-*tert*-Butil 4-etil 3-metil-5-[(propilcarbamoil)amino]tiofeno-2,4-dicarboxilato



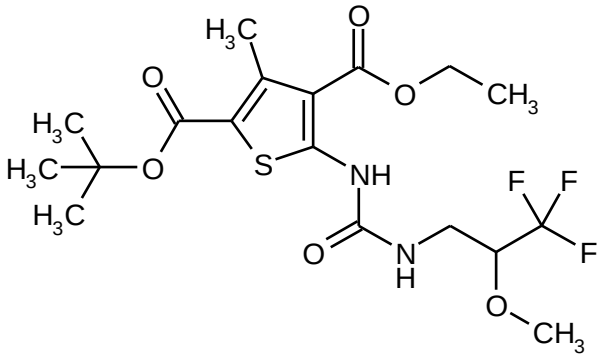
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 2A, 15.0 g (52.6 mmol) de 2-*tert*-butil 4-etil 5-amino-3-metiltiofeno-2,4-dicarboxilato (Ejemplo 1A), 17.0 g (105 mmol) de *N,N'*-carbonildiimidazol, 29 ml (210 mmol) de trietilamina y 17.3 ml (210 mmol) de propilamina proporcionó 12.4 g (63% del teórico) del compuesto base. En desviación, la purificación por MPLC se llevó a cabo utilizando la fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 10:1.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 10.54 (s, 1H), 8.05 (t, 1H), 4.31 (quart, 2H), 3.07 (quart, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.50-1.41 (m, 2H), 1.32 (t, 3H), 0.88 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.30 min, m/z = 371 $[M+H]^+$.

Ejemplo 89A

2-*tert*-Butil 4-etil 3-metil-5-{[(3,3,3-trifluoro-2-metoxipropil)carbamoil]amino}tiofeno-2,4-dicarboxilato (racemato)



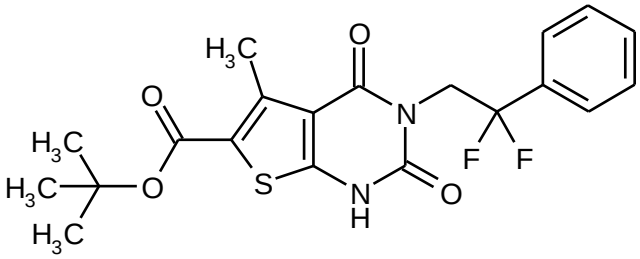
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 2A, 0.99 g (3.48 mmol) de 2-*tert*-butil 4-etil 5-amino-3-metiltiofeno-2,4-dicarboxilato (Ejemplo 1A), 1.13 g (6.96 mmol) de *N,N'*-carbonildiimidazol, 1.9 ml (13.9 mmol) de trietilamina y 1.25 g (6.96 mmol) de 3,3,3-trifluoro-2-metoxipropano-1-amina clorhidrato racémico proporcionó 1.39 g (87% del teórico) del compuesto base. En desviación, en este documento se llevó a cabo purificación por MPLC utilizando como fase móvil un gradiente ciclohexano/acetato de etilo 10:1 → 5:1.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 10.64 (s, 1H), 8.39 (t, 1H), 4.32 (quart, 2H), 4.03-3.96 (m, 1H), 3.57-3.50 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.33-3.26 (m, 1H, parcialmente oscurecido por señal de agua), 2.63 (s, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.33 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.35 min, m/z = 455 $[M+H]^+$.

Ejemplo 90A

tert-Butil 3-(2,2-difluoro-2-feniletil)-5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



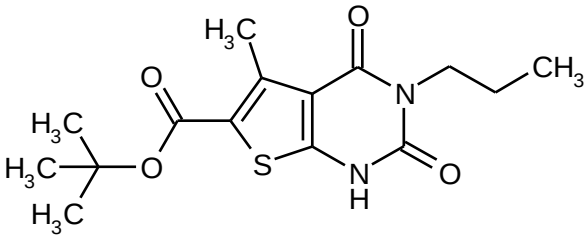
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 8A, 1.96 g (4.18 mmol) del compuesto a partir del Ej. 87A proporcionó 1.64 g (92% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 12.57 (s, 1H), 7.56-7.49 (m, 5H), 4.56 (t, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.20 min, m/z = 421 $[M–H]^–$.

Ejemplo 91A

tert-Butil 5-metil-2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



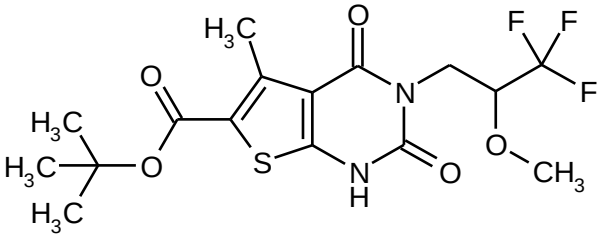
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 8A, 17.5 g (47.1 mmol) del compuesto a partir del Ej. 88A proporcionó 13.9 g (90% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 12.38 (s, 1H), 3.77 (dd, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.60-1.49 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 0.87 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.11 min, m/z = 325 $[M+H]^+$.

Ejemplo 92A

tert-Butil 5-metil-2,4-dioxo-3-(3,3,3-trifluoro-2-metoxipropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato (racemato)



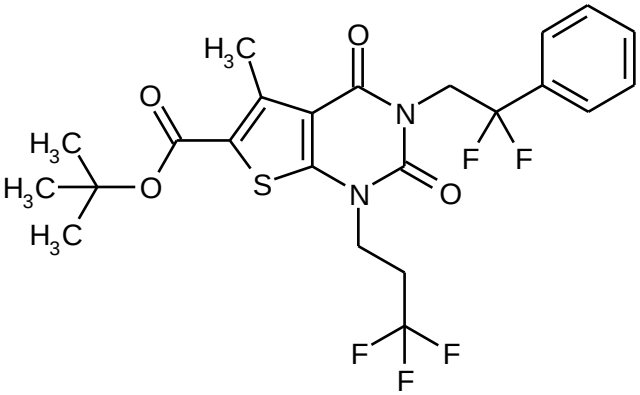
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 8A, 1.38 g (3.04 mmol) del compuesto a partir del Ej. 89A proporcionó 1.19 g (96% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 12.56 (s, 1H), 4.24-4.16 (m, 2H), 4.00 (quart, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

LC/MS (Método 9, ESIpos): R_t = 1.43 min, m/z = 409 $[M+H]^+$.

Ejemplo 93A

tert-Butil 3-(2,2-difluoro-2-feniletil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



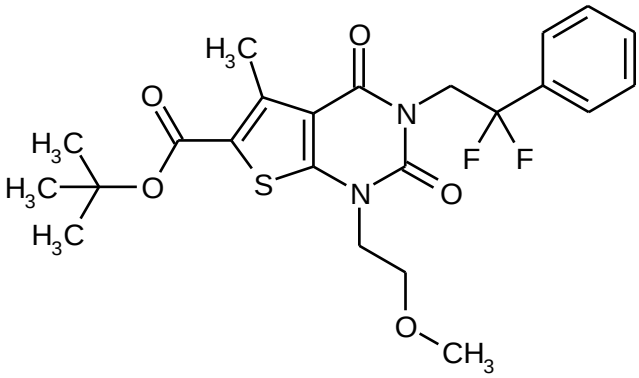
Se adicionaron 926 mg (2.84 mmol) de carbonato de cesio a una solución de 800 mg (1.89 mmol) del compuesto a partir del Ej. 90A en 20 ml de DMF, y la mezcla se agitó a RT, durante 20 min. A continuación, se adicionaron 636 mg (2.84 mmol) de 3,3,3-trifluoro-1-yodopropano, y la mezcla se agitó a 60°C, durante 5 h. Después de enfriar a RT, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se filtró y concentró. El producto en bruto se purificó por MPLC (cartucho Biotage con 50 g de sílica gel, fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Las fracciones del producto se combinaron y concentraron. Después de que el residuo se había secado a alto vacío, se obtuvieron 625 mg (63% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.56-7.49 (m, 5H), 4.62 (t, 2H), 4.15 (t, 2H), 2.79-2.67 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.54 (s, 9H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.39 min, m/z = 519 $[M+H]^+$.

Ejemplo 94A

tert-Butil 3-(2,2-difluoro-2-feniletil)-1-(2-metoxietil)-5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



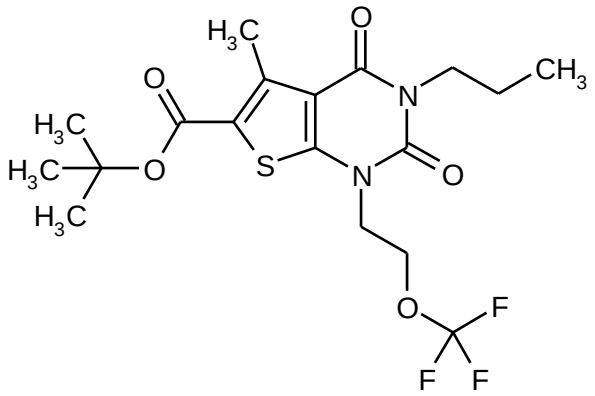
Se adicionaron 926 mg (2.84 mmol) de carbonato de cesio a una solución de 800 mg (1.89 mmol) del compuesto a partir del Ej. 90A en 20 ml de DMF, y la mezcla se agitó a RT, durante 10 min. A continuación, se adicionaron 395 mg (2.84 mmol) de 2-bromoetil metil éter, y la mezcla se agitó a 65°C, durante 4 h. Después de enfriar a RT, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se filtró y concentró. El producto en bruto se purificó por MPLC (cartucho Puriflash con 50 g de sílica gel, fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Las fracciones del producto se combinaron y concentraron. Para la purificación adicional, el residuo se agitó con 20 ml de una mezcla de pentano y diclorometano (20:1) a RT. Estó proporcionó, después de otra filtración y el secado a alto vacío, 685 mg (75% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.55-7.49 (m, 5H), 4.62 (t, 2H), 4.06 (t, 2H), 3.58 (t, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 1.53 (s, 9H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.37 min, m/z = 481 $[M+H]^+$.

Ejemplo 95A

tert-Butil 5-metil-2,4-dioxo-3-propil-1-[2-(trifluorometoxi)etil]-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



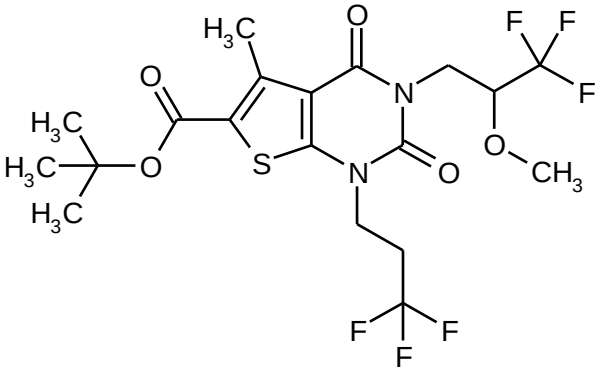
Se adicionaron 1.67 g (5.18 mmol) de carbonato de cesio a una solución de 1.12 g (3.46 mmol) del compuesto a partir del Ej. 91A en 30 ml de DMF, y la mezcla se agitó a RT, durante 20 min. 1.0 g (5.18 mmol) de 1-bromo-2-trifluorometoxietano a continuación, se adicionaron, y la mezcla se agitó a 80°C, durante 5 h. Posteriormente, la mezcla se concentró a sequedad y el residuo se recogió en acetato de etilo. La mezcla se lavó sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se filtró y concentró. El producto en bruto se purificó por MPLC (cartucho Biotage con 100 g de sílica gel, fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 10:1 → 5:1). Las fracciones del producto se combinaron y concentraron. El secado del residuo a alto vacío proporcionó 1.28 g (82% del teórico, 97% puro) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.42 (t, 2H), 4.25 (t, 2H), 3.83 (t, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.61-1.51 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 0.86 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.37 min; sin ionización.

Ejemplo 96A

tert-Butil 5-metil-2,4-dioxo-3-(3,3,3-trifluoro-2-metoxipropil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato (*racemato*)



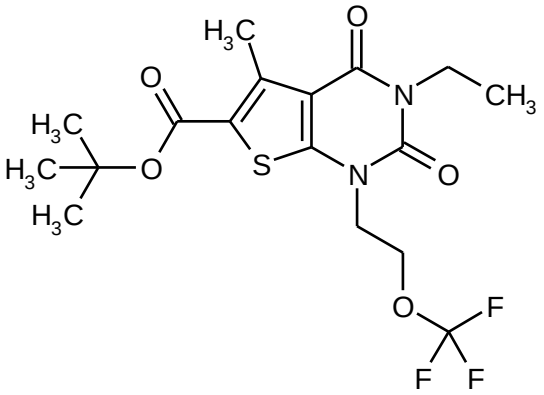
Se adicionaron 598 mg (1.84 mmol) de carbonato de cesio a una solución de 500 mg (1.22 mmol) del compuesto a partir del Ej. 92A en 5 ml de DMF, y la mezcla se agitó a RT, durante 20 min. A continuación, se adicionaron 411 mg (1.84 mmol) de 3,3,3-trifluoro-1-yodopropano. La mezcla se agitó en un horno de microondas (Biotage Initiator con control dinámico de potencia de irradiación) a 100°C, durante 2 h. Después de enfriar a RT, se adicionaron aproximadamente 50 ml de agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se filtró y concentró. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (Método 6). Estó proporcionó, después de la combinación de las fracciones del producto, la concentración y secado a alto vacío, 495 mg (80% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.29-4.17 (m, 4H), 4.05 (dd, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.87-2.76 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.54 (s, 9H).

LC/MS (Método 9, ESIpos): R_t = 1.38 min, m/z = 505 $[M+H]^+$.

Ejemplo 97A

tert-Butil 3-etil-5-metil-2,4-dioxo-1-[2-(trifluorometoxi)etil]-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



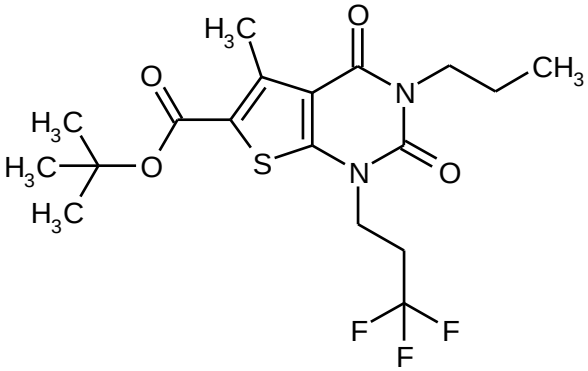
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 26A, 2.50 g (8.06 mmol) del compuesto a partir del Ej. 12A y 2.33 g (12.1 mmol) de 1-bromo-2-trifluorometoxietano proporcionó 1.93 g (56% del teórico) del compuesto base. En desviación a partir del proceso descrito anteriormente, en este documento el tiempo de reacción a 100°C fue 5 h. La purificación por MPLC se llevó a cabo a través de un cartucho Biotage que contiene 100 g de sílica gel, utilizando un gradiente de fase móvil de ciclohexano/acetato de etilo 50:1 → 10:1. La agitación final del producto obtenido de esta manera se llevó a cabo utilizando una mezcla de 30 ml de pentano y 0.5 ml de diclorometano.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.42 (t, 2H), 4.25 (t, 2H), 3.91 (quart, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.13 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.30 min; ionización pobre.

Ejemplo 98A

tert-Butil 5-metil-2,4-dioxo-3-propil-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



Se adicionaron 6.03 g (18.5 mmol) de carbonato de cesio a una solución de 4.0 g (12.3 mmol) del compuesto a partir del Ej. 91A en 120 ml de DMF, y la mezcla se agitó a RT, durante 20 min. A continuación, se adicionaron 4.14 g (18.5 mmol) de 3,3,3-trifluoro-1-yodopropano, y la mezcla se agitó a 70°C, durante 5 h. Después de este tiempo, se

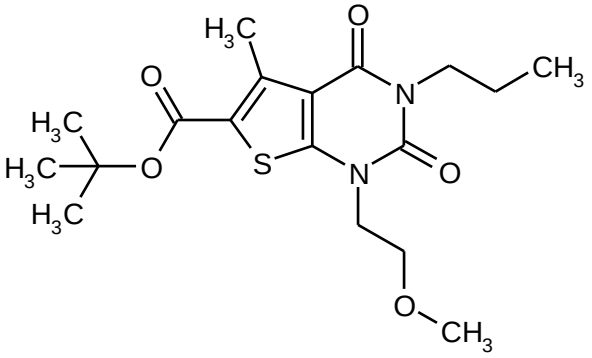
adicionaron otros 4.02 g (12.3 mmol) de carbonato de cesio y 2.76 g (12.3 mmol) de 3,3,3-trifluoro-1-yodopropano, y la mezcla se agitó a 70°C, durante otra 4 h. Después de enfriar a RT, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se filtró y concentró. El producto en bruto se purificó por MPLC (cartucho Biotage con 100 g de sílica gel, fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Las fracciones del producto se combinaron y concentraron. Dado que el producto obtenido de esta manera todavía estaba contaminado, se llevó a cabo una purificación adicional por HPLC preparativa (Método 6). Otra evaporación y el secado bajo alto vacío proporcionó 4.23 g (81% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.15 (t, 2H), 3.83 (t, 2H), 2.85-2.73 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.62-1.51 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 0.87 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.37 min, m/z = 421 $[M+H]^+$.

Ejemplo 99A

tert-Butil 1-(2-metoxietil)-5-metil-2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



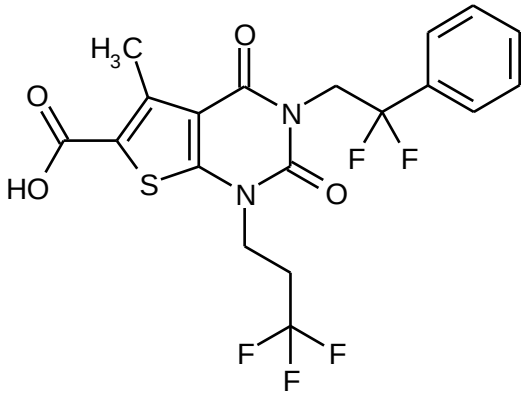
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 26A, 4.0 g (12.3 mmol) del compuesto a partir del Ej. 91A y 2.57 g (18.5 mmol) de 1-bromo-2-metoxietano proporcionó 3.59 g (76% del teórico) del compuesto base. En desviación del proceso descrito anteriormente, en este documento el tiempo de reacción a 100°C fue 5 h. La purificación por MPLC se llevó a cabo a través de un cartucho Biotage que contiene 100 g de sílica gel, utilizando un gradiente de fase móvil de ciclohexano/acetato de etilo 10:1 → 5:1. La agitación final del producto obtenido de esta manera se llevó a cabo utilizando una mezcla de 60 ml de pentano y 1.5 ml de diclorometano.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.07 (t, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 1.61-1.50 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 0.87 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.29 min, m/z = 383 $[M+H]^+$.

Ejemplo 100A

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



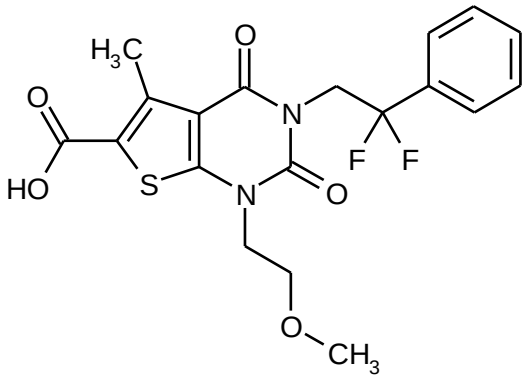
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 43A, 614 mg (1.18 mmol) del compuesto a partir del Ej. 93A y 10 ml de ácido trifluoroacético en 20 ml de diclorometano proporcionó 543 mg (99% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 13.52 (s, ancho, 1H), 7.56-7.49 (m, 5H), 4.63 (t, 2H), 4.15 (t, 2H), 2.79-2.67 (m, 2H), 2.74 (s, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.09 min, m/z = 461 $[M–H]^–$.

Ejemplo 101A

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



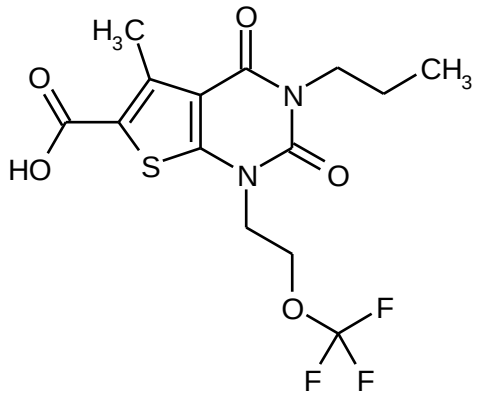
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 43A, 673 mg (1.40 mmol) del compuesto a partir del Ej. 94A y 10 ml del ácido trifluoroacético en 20 ml de diclorometano proporcionó 419 mg (67% del teórico, 96 % de pureza) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 13.41 (s, ancho, 1H), 7.56-7.49 (m, 5H), 4.62 (t, 2H), 4.06 (t, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.73 (s, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.98 min, m/z = 425 $[M+H]^+$.

Ejemplo 102A

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



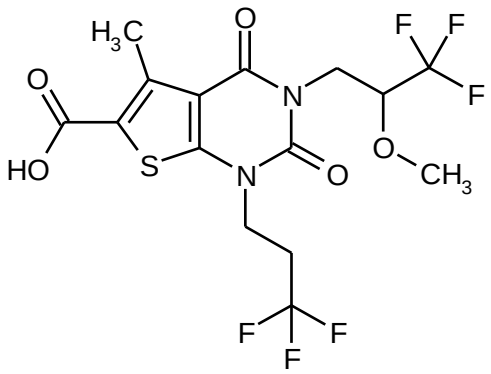
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 43A, 1.25 g (2.86 mmol) del compuesto a partir del Ej. 95A y 15 ml de ácido trifluoroacético en 30 ml de diclorometano proporcionó 1.06 g (95% del teórico, 97% de pureza) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 13.40 (s, ancho, 1H), 4.41 (t, 2H), 4.25 (t, 2H), 3.83 (t, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.57 (m, 2H), 0.87 (t, 3H).

LC/MS (Método 9, ESIpos): R_t = 1.25 min, m/z = 381 $[M+H]^+$.

Ejemplo 103A

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



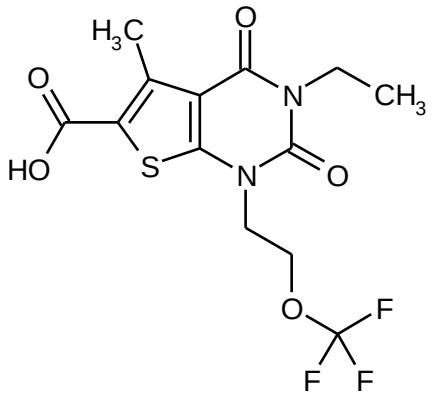
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 43A, 488 mg (0.967 mmol) del compuesto a partir del Ej. 96A y 8 ml de ácido trifluoroacético en 16 ml de diclorometano proporcionó 432 mg (99% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 13.50 (s, ancho, 1H), 4.29-4.16 (m, 4H), 4.05 (dd, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.87-2.75 (m, 2H), 2.76 (s, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.01 min, m/z = 449 $[M+H]^+$.

Ejemplo 104A

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



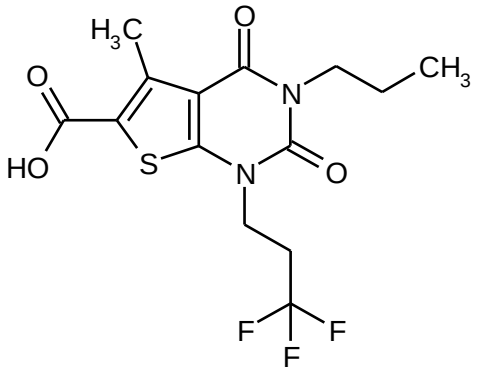
Se adicionaron 30 ml de ácido trifluoroacético a una solución de 2.31 g (5.47 mmol) del compuesto a partir del Ej. 97A en 60 ml de diclorometano, y la mezcla se agitó a RT, durante 1 h. La mezcla de reacción a continuación, se concentró a sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo que quedaba se disolvió en aproximadamente 400 ml de acetato de etilo y se lavó dos veces con agua y una vez con solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se filtró y concentró, y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 2.04 g (99% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 13.40 (s, ancho, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.25 (t, 2H), 3.91 (quart, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.13 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.91 min, m/z = 367 $[M+H]^+$.

Ejemplo 105A

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



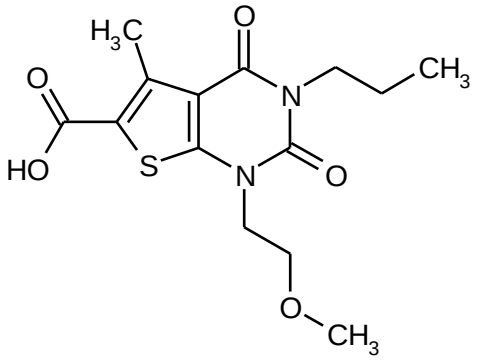
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 43A, 4.20 g (9.99 mmol) del compuesto a partir del Ej. 98A y 60 ml del ácido trifluoroacético en 120 ml de diclorometano proporcionó 2.61 g (71% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 13.35 (s, ancho, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.83 (t, 2H), 2.84-2.74 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.57 (m, 2H), 0.87 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.98 min, m/z = 365 $[M+H]^+$.

Ejemplo 106A

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



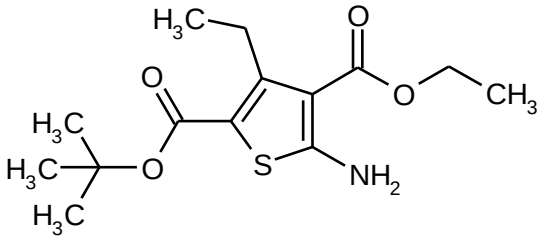
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 43A, 4.15 g (10.8 mmol) del compuesto a partir del Ej. 99A y 60 ml del ácido trifluoroacético en 120 ml de diclorometano proporcionó 3.44 g (97% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 13.32 (s, ancho, 1H), 4.07 (t, 2H), 3.82 (dd, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 1.57 (m, 2H), 0.87 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.85 min, m/z = 327 $[M+H]^+$.

Ejemplo 107A

2-*tert*-Butil 4-etil 5-amino-3-etiltiofeno-2,4-dicarboxilato



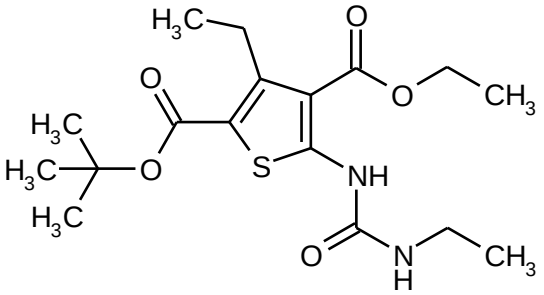
Se cargaron 6.5 g (37.7 mmol) de *tert*-butil 3-oxopentanoato [lit.: S. Luedeke, M. Mueller, M. Richter, *Adv. Synth. Catal.* 2009, 351 (1-2), 253-259], 4.27 g (37.7 mmol) de etil cianoacetato y 1.33 g (41.5 mmol) de azufre inicialmente en 10 ml de etanol y se calentó a 45°C. Se adicionaron gota agota 3.8 ml (43.3 mmol) de morfolina a esta mezcla. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 60°C, durante 5 h. A continuación, todos los constituyentes volátiles se retiraron en un evaporador rotatorio. Se adicionaron aproximadamente 250 ml de agua al residuo que quedaba, y la mezcla se extrajo tres veces en cada caso con aproximadamente 200 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con aproximadamente 200 ml de solución saturada de cloruro de sodio y a continuación, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, la mezcla se concentró a sequedad. El producto en bruto obtenido de esta manera se purificó por MPLC (cartucho Biotage, 340 g de sílica gel, fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 20:1 → 10:1). Estó proporcionó, después de la combinación de las fracciones del producto, la concentración y secado a alto vacío, 4.06 g (35% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 6.45 (s, ancho, 2H), 4.32 (quart, 2H), 3.22 (quart, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.37 (t, 3H), 1.16 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.23 min, m/z = 300 $[M+H]^+$.

Ejemplo 108A

2-*tert*-Butil 4-etil 3-etil-5-[(etilcarbamoil)amino]tiofeno-2,4-dicarboxilato



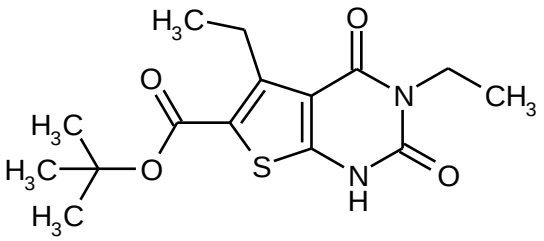
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 2A, 1.44 g (4.81 mmol) del compuesto a partir del Ej. 107A, 1.56 g (9.62 mmol) de *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI), 2.7 ml (19.2 mmol) de trietilamina y 9.6 ml (19.2 mmol) de una solución 2 M de etilamina en THF proporcionó 1.68 g (89% del teórico, 95 % de pureza) del compuesto base. En este documento, el tiempo de reacción durante la reacción con CDI fue 4 días, y se llevó a cabo la purificación por MPLC utilizando la fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 10:1 → 5:1.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 10.98 (s, ancho, 1H), 4.85 (t, 1H), 4.35 (quart, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.27 (quart, 2H), 1.55 (s, 9H), 1.40 (t, 3H), 1.22 (t, 3H), 1.17 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.24 min, m/z = 371 $[M+H]^+$.

Ejemplo 109A

tert-Butil 3,5-dietil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



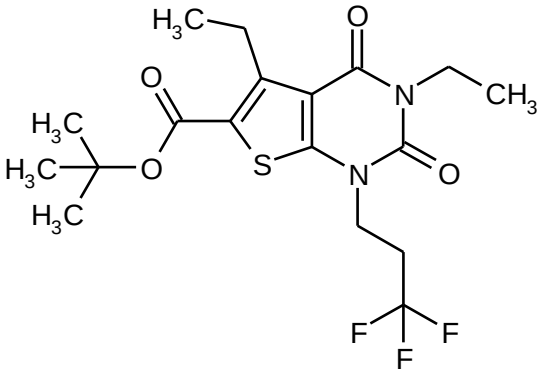
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 8A, 1.60 g (4.32 mmol) del compuesto a partir del Ej. 108A proporcionó 1.34 g (88% del teórico, 92 % de pureza) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 10.49 (s, ancho, 1H), 4.08 (quart, 2H), 3.37 (quart, 2H), 1.58 (s, 9H), 1.29 (t, 3H), 1.23 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.07 min, m/z = 325 $[M+H]^+$.

Ejemplo 110A

tert-Butil 3,5-dietil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



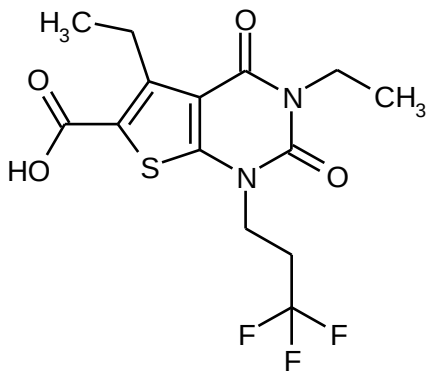
Se adicionaron 1.48 g (4.53 mmol) de carbonato de cesio a una solución de 980 mg (3.02 mmol) del compuesto a partir del Ej. 109A en 15 ml de DMF, y la mezcla se agitó a RT, durante 20 min. A continuación, se adicionaron 1.02 g (4.53 mmol) de 3,3,3-trifluoro-1-yodopropano, y la mezcla se agitó en un horno de microondas (Biotage Initiator con control dinámico de potencia de irradiación) a 100°C, durante 2 h. Después de enfriar a RT, se adicionaron aproximadamente 75 ml de agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se filtró y concentró. El residuo obtenido primero se prepurificó toscamente por MPLC (cartucho Biotage, 50 g de sílica gel, fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 20:1). Las fracciones que contienen el producto se combinaron y concentraron a sequedad. A RT, el residuo se agitó en una mezcla de 20 ml de pentano y aproximadamente 0.5 ml de diclorometano durante 16 h. Después de la filtración con succión y el secado a alto vacío, se obtuvo una primera fracción de 326 mg del compuesto base. El filtrado de agitación se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Método 6). Estó proporcionó, después de la concentración de las fracciones del producto y el secado a alto vacío, una segunda fracción de 565 mg del compuesto base. Se obtuvieron, en total 891 mg (70% del teórico) del compuesto base de esta manera.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 4.19 (m, 2H), 4.07 (quart, 2H), 3.38 (quart, 2H), 2.71-2.59 (m, 2H), 1.59 (s, 9H), 1.26 (t, 3H), 1.23 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.39 min, m/z = 421 $[M+H]^+$.

Ejemplo 111A

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



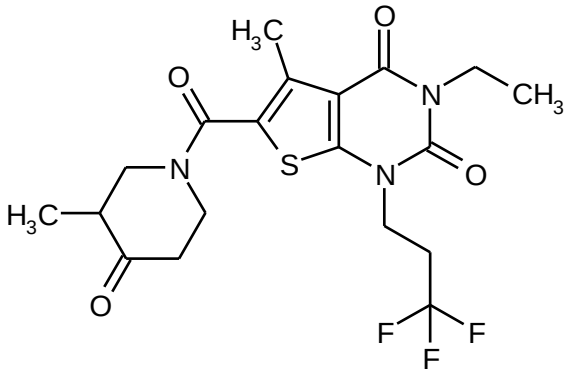
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 43A, 1.15 g (2.73 mmol) del compuesto a partir del Ej. 110A y 20 ml de ácido trifluoroacético en 60 ml de diclorometano proporcionó 851 mg (85% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 13.43 (s, ancho, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.92 (quart, 2H), 3.35-3.29 (m, 2H, parcialmente oscurecido por señal de agua), 2.86-2.74 (m, 2H), 1.135 (t, 3H), 1.130 (t, 3H).

LC/MS (Método 10, ESIpos): R_t = 1.26 min, m/z = 365 $[M+H]^+$.

Ejemplo 112A

3-Etil-5-metil-6-[(3-metil-4-oxopiperidin-1-il)carbonil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (racemato)



Preparación del cloruro ácido: A RT, primero se adicionaron 249 µl (2.86 mmol) de cloruro de oxalilo y a continuación, una pequeña gota de DMF a una solución de 200 mg (0.571 mmol) del compuesto a partir del Ej. 52A en 4 ml de diclorometano. Después de que la mezcla de reacción se había agitado a RT, durante 2.5 h, esta se concentró a sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo que quedaba se secó a alto vacío y a continuación, se hizo reaccionar adicionalmente en la siguiente etapa parcial.

Preparación de la amida: El cloruro de ácido obtenido anteriormente se disolvió en 1 ml de diclorometano y se adicionó gota a gota a una solución de 171 mg (1.14 mmol) de 3-metilpiperidin-4-ona clorhidrato y 398 µl (2.28 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 5 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a RT, durante 2 h. Después de que la mezcla se había concentrado a sequedad en un evaporador rotatorio, el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método 6). Estó proporcionó, después de la combinación de

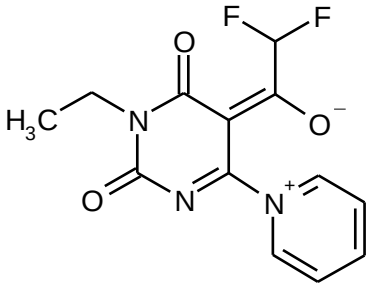
las fracciones del producto, la concentración y secado a alto vacío, 236 mg (88% del teórico, 95 % de pureza) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.18-4.09 (m, 4H), 3.92 (quart, 2H), 3.53-3.45 (m, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2.86-2.74 (m, 2H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.61-2.52 (m, 1H, parcialmente oscurecido por la señal de DMSO), 2.44 (s, 3H), 2.35 (dt, 1H), 1.13 (t, 3H), 0.92 (d, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.93 min, m/z = 446 $[M+H]^+$.

Ejemplo 113A

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



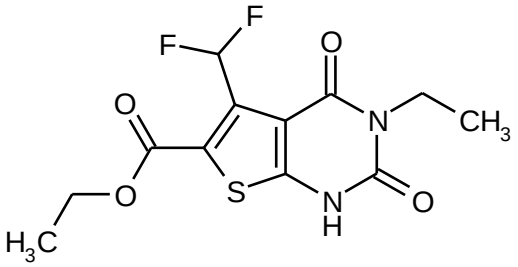
A RT, se adicionaron 35 ml (430 mmol) de piridina a una suspensión de 7.5 g (43.0 mmol) del compuesto a partir del Ej. 17A en 110 ml de acetonitrilo. A continuación, se adicionaron lentamente gota a gota 21.4 ml (172 mmol) de difluoroacético anhídrido. Después de que la adición había terminado, la agitación se continuó a RT, durante 1 h. A continuación, se adicionaron aproximadamente 300 ml de agua, y la mezcla se extrajo cuatro veces con aproximadamente 100 ml de acetato de etilo cada vez. El extracto orgánico se lavó con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación, se concentró a sequedad. A RT, el sólido que quedaba se agitó en una mezcla de 50 ml de diisopropil éter y 50 ml de éter dietílico. Estó proporcionó, después de la filtración con succión y el secado a alto vacío, 6.38 g (50% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 9.20 (d, 2H), 8.80 (t, 1H), 8.25 (t, 2H), 6.97 (t, 1H), 3.89 (quart, 2H), 1.14 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.46 min, m/z = 296 $[M+H]^+$.

Ejemplo 114A

Etil 5-(difluorometil)-3-etil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



Se adicionaron 1.5 ml (13.8 mmol) de mercaptoacetato de etilo a una suspensión de 2.04 g (6.92 mmol) del compuesto a partir del Ej. 113A en 15 ml de etanol, y la mezcla se agitó a

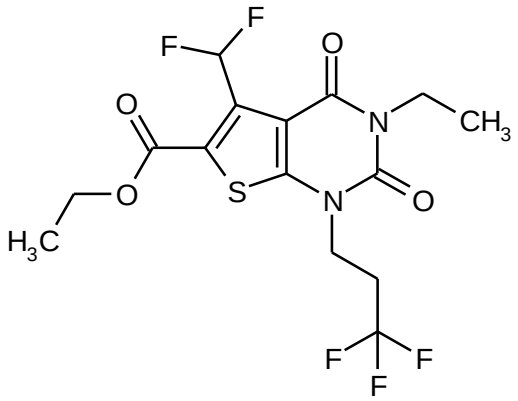
RT, durante 5 min. 1.61 g (15.2 mmol) de carbonato de sodio a continuación, se adicionaron, y la mezcla se calentó en un horno de microondas (Biotage Initiator con control dinámico de potencia de irradiación) a 120°C, durante 1 h. Tres de estos lotes se combinaron y concentraron a sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo que quedaba se recogió en aproximadamente 300 ml de agua, se acidificó ligeramente por la adición de ácido acético y se extrajo tres veces con aproximadamente 100 ml de diclorometano cada uno. El extracto orgánico se lavó con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró. El sólido que quedaba se sometió a cromatografía en un cartucho de sílica gel (Puriflash, gradiente ciclohexano/acetato de etilo 3:1 → 1:1). Estó proporcionó, después de la evaporación de las fracciones del producto y el secado del residuo a alto vacío, 890 mg (12% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 12.59 (s, 1H), 7.71 (t, 1H), 4.32 (quart, 2H), 3.87 (quart, 2H), 1.30 (t, 3H), 1.13 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.87 min, m/z = 319 $[M+H]^+$.

Ejemplo 115A

Etil 5-(difluorometil)-3-etil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]-pirimidina-6-carboxilato



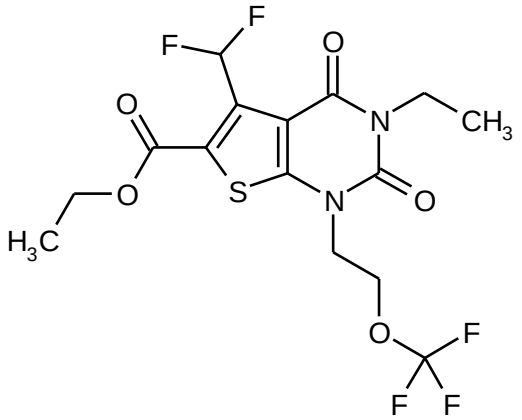
Se adicionaron 1.35 g (4.15 mmol) de carbonato de cesio a una solución de 880 mg (2.76 mmol) del compuesto a partir del Ej. 114A en 12 ml de DMF, y la mezcla se agitó a RT, durante 20 min. A continuación, se adicionaron 929 mg (4.15 mmol) de 3,3,3-trifluoro-1-yodopropano, y la mezcla se calentó a 80°C, durante 2 h. Después de enfriar a RT, la mezcla se diluyó con aproximadamente 100 ml de acetato de etilo y, en secuencia, se lavó dos veces en cada caso con aproximadamente 100 ml de agua y una vez con aproximadamente 100 ml de solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se filtró y concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método 6). Las fracciones del producto se combinaron y concentraron, y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 750 mg (63% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.74 (t, 1H), 4.36 (quart, 2H), 4.20 (t, 2H), 3.92 (quart, 2H), 2.88-2.76 (m, 2H), 1.32 (t, 3H), 1.14 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.13 min, m/z = 415 $[M+H]^+$.

Ejemplo 116A

Etil 5-(difluorometil)-3-etil-2,4-dioxo-1-[2-(trifluorometoxi)etil]-1,2,3,4-tetrahidrotieno-[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



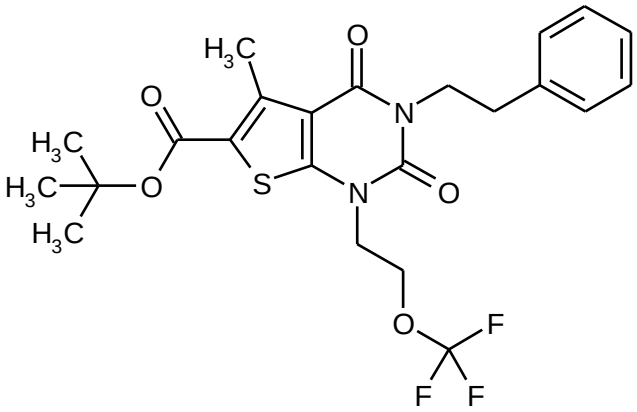
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 115A, 500 mg (1.57 mmol) del compuesto a partir del Ej. 114A y 455 mg (2.36 mmol) de 1-bromo-2-(trifluorometoxi)etano [disponible comercialmente; lit.: P.E. Aldrich, W.A. Sheppard, *J. Org. Chem.* 1964, 29 (1), 11-15] proporcionó 385 mg (56% del teórico) del compuesto base. En este documento, la purificación del producto en bruto por HPLC preparativa se llevó a cabo de acuerdo con el Método 5.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.73 (t, 1H), 4.43 (t, 2H), 4.35 (quart, 2H), 4.32 (t, 2H), 3.93 (quart, 2H), 1.31 (t, 3H), 1.14 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.12 min, m/z = 431 $[M+H]^+$.

Ejemplo 117A

tert-Butil 5-metil-2,4-dioxo-3-(2-feniletil)-1-[2-(trifluorometoxi)etil]-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



Se adicionaron 1.26 g (3.88 mmol) de carbonato de cesio a una solución de 1.0 g (2.59 mmol) del compuesto a partir del Ej. 8A en 15 ml de DMF, y la mezcla se agitó a RT, durante 20 min. A continuación, se adicionaron 749 mg (3.88 mmol) de 1-bromo-2-(trifluorometoxi)etano [disponible comercialmente; lit.: P.E. Aldrich, W.A. Sheppard, *J. Org.*

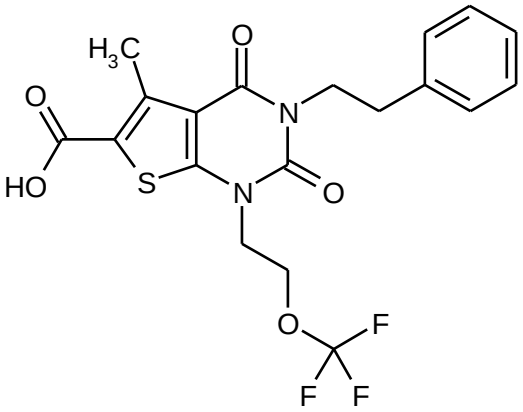
Chem. 1964, 29 (1), 11-15], y la mezcla se calentó a 80°C, durante 2 h. Después de enfriar a RT, se adicionaron aproximadamente 300 ml de agua y la mezcla se extrajo tres veces en secuencia en cada caso con aproximadamente 75 ml de éter dietílico. El extracto orgánico combinado se lavó en cada caso una vez con aproximadamente 100 ml de agua y aproximadamente 100 ml de solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se filtró y concentró. A 0°C, el producto en bruto se agitó con 30 ml de pentano, al cual se le habían adicionado unas pocas gotas de diclorometano. El sólido se separó con succión, y proporcionó, después del secado a alto vacío, una primera fracción de 665 mg del compuesto base. El licor madre concentrado proporcionó, después la purificación por HPLC preparativa (Método 15), una segunda fracción de 402 mg del compuesto base. De esta manera se obtuvo un total de 1.07 g (82% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 7.30-7.20 (m, 5H, parcialmente oscurecido por la señal de CHCl3), 4.28 (t, 2H), 4.22 (t, 2H), 4.21 (t, 2H), 2.97-2.93 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.59 (s, 9H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.43 min, m/z = 499 $[M+H]^+$.

Ejemplo 118A

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



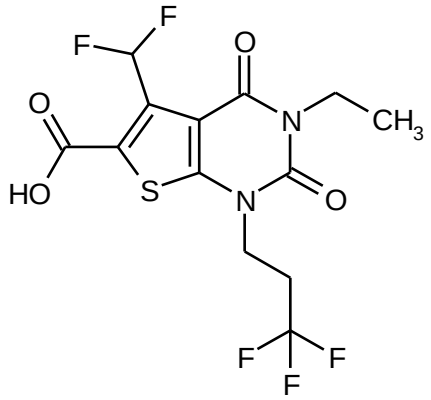
Se adicionaron 12.5 ml de ácido trifluoroacético a una solución de 1.0 g (2.01 mmol) del compuesto a partir del Ej. 117A en 25 ml de diclorometano, y la mezcla se agitó a RT, durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo que quedaba se agitó a RT en una mezcla de 40 ml de éter dietílico y 20 ml de pentano durante la noche. Después de la filtración con succión y el secado a alto vacío, se obtuvo una primera fracción de 559 mg del compuesto base. El licor madre concentrado proporcionó, después de la purificación por HPLC preparativa (Método 5), una segunda fracción de 266 mg del compuesto base. De esta manera se obtuvo un total de 825 mg (92% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 13.42 (ancho, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 3H), 4.39 (t, 2H), 4.25 (t, 2H), 4.10-4.06 (m, 2H), 2.87-2.82 (m, 2H), 2.75 (s, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.11 min, m/z = 443 $[M+H]^+$.

Ejemplo 119A

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



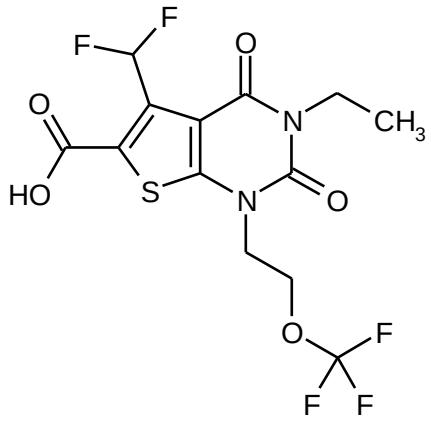
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 55A, 733 mg (1.77 mmol) del compuesto a partir del Ej. 115A proporcionó 668 mg (95% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.77 (t, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.92 (quart, 2H), 2.88-2.75 (m, 2H), 1.14 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.85 min, m/z = 387 $[M+H]^+$.

Ejemplo 120A

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



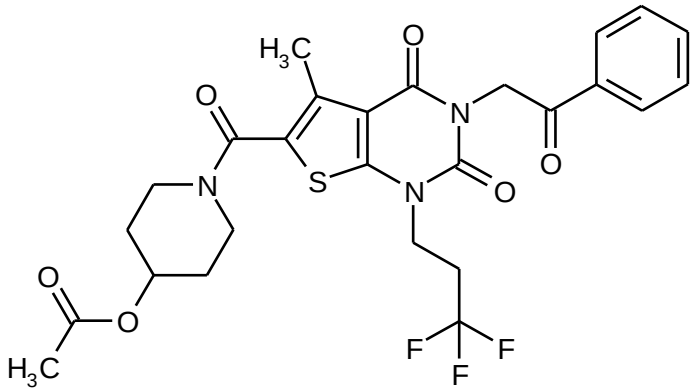
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 55A, 365 mg (0.848 mmol) del compuesto a partir del Ej. 116A proporcionó 320 mg (91% del teórico) del compuesto base. En este documento, el tiempo de reacción fue 3 h.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 14.38 (muy ancho, 1H), 7.77 (t, 1H), 4.43 (t, 2H), 4.30 (t, 2H), 3.92 (quart, 2H), 1.14 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.85 min, m/z = 403 $[M+H]^+$.

Ejemplo 121A

1-{[5-Metil-2,4-dioxo-3-(2-oxo-2-feniletil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]carbonil}piperidin-4-il acetato



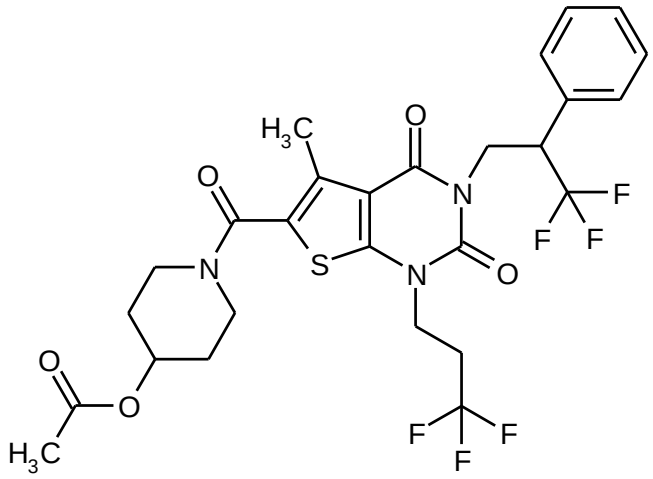
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 78A, 500 mg (1.12 mmol) del compuesto a partir del Ej. 60A y 190 mg (1.23 mmol) de 2-cloroacetofenona proporcionó 573 mg (88% del teórico) del compuesto base. En este caso, la purificación del producto se llevó a cabo por MPLC (cartucho Biotage, 50 g de sílica gel, gradiente ciclohexano/acetato de etilo 2:1 → 1:1).

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 8.10 (d, 2H), 7.74 (t, 1H), 7.60 (t, 2H), 5.43 (s, 2H), 4.94-4.90 (m, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.80-3.74 (m, 2H), 3.44-3.40 (m, 2H), 2.86-2.78 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.60-1.54 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.06 min, m/z = 566 $[M+H]^+$.

Ejemplo 122A

1-{[5-Metil-2,4-dioxo-3-(3,3,3-trifluoro-2-fenilpropil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]carbonil}piperidin-4-ilacetato (racemato)



De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 63A, 100 mg (0.223 mmol) del compuesto a partir del Ej. 60A y 64 mg (0.335 mmol) de racémico 3,3,3-trifluoro-2-fenilpropanol [preparado de forma análoga a J.Y. Hamilton *et al.*, *Synthesis* 2013, 45 (13), 1857-1862]

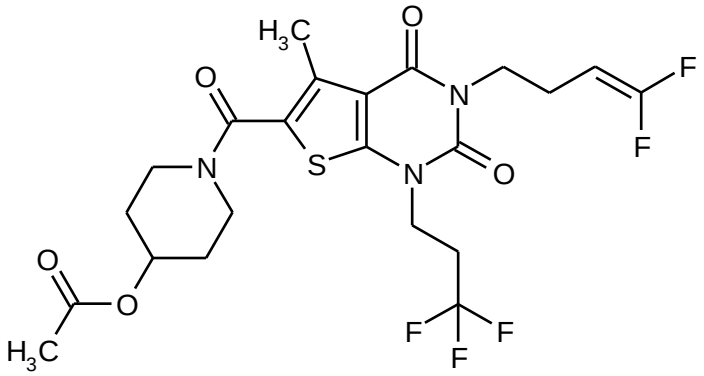
proporcionó 11 mg (7% del teórico) del compuesto base. un segundo lote de 200 mg (0.447 mmol) del compuesto a partir del Ej. 60A proporcionó 17 mg (6% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 7.37-7.30 (m, 5H), 5.06-5.00 (m, 1H), 4.62-4.50 (m, 2H), 4.16-3.98 (m, 3H), 3.87-3.79 (m, 2H), 3.54-3.46 (m, 2H), 2.52-2.40 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.77-1.68 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.19 min, m/z = 620 $[M+H]^+$.

Ejemplo 123A

1-{[3-(4,4-Difluorobut-3-en-1-il)-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]carbonil}piperidin-4-ilacetato



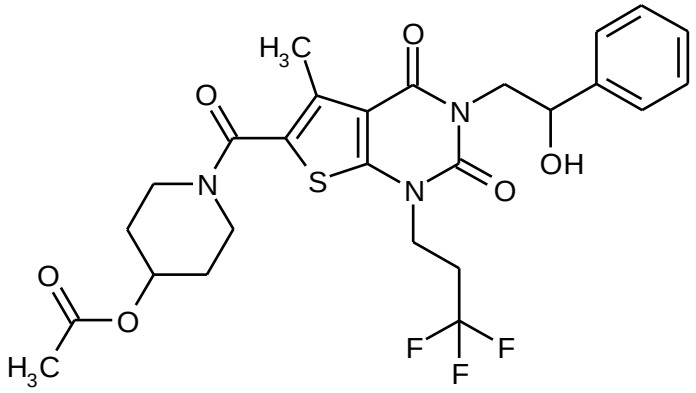
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 78A, 100 mg (0.223 mmol) del compuesto a partir del Ej. 60A y 46 mg (0.268 mmol) de 4-bromo-1,1-difluorobuteno proporcionó 97 mg (80% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.95-4.89 (m, 1H), 4.53 (dtd, 1H), 4.13 (t, 2H), 3.93 (t, 2H), 3.79-3.71 (m, 2H), 3.44-3.37 (m, 2H, parcialmente oscurecido por la señal de agua), 2.85-2.71 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.27 (quart, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.60-1.52 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.10 min, m/z = 538 $[M+H]^+$.

Ejemplo 124A

1-{[3-(2-Hidroxi-2-feniletil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]carbonil}piperidin-4-ilacetato (racemato)



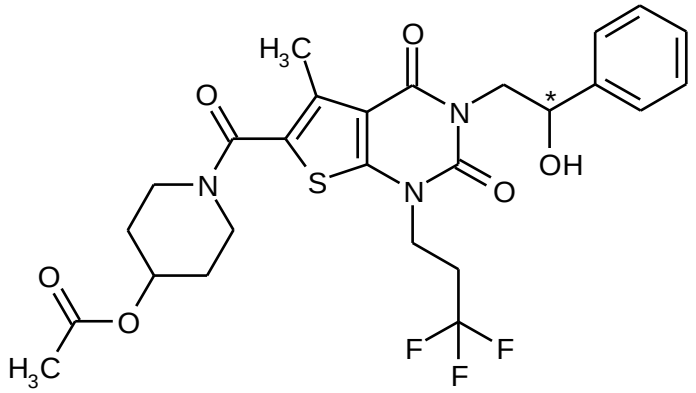
A RT, un poco a la vez y durante un periodo de aproximadamente 2 h, se adicionó un total de 18 mg (0.476 mmol) de borohidruro de sodio sólido a una solución de 538 mg (0.951 mmol) del compuesto a partir del Ej. 121A en 40 ml de metanol y 1 ml de diclorometano. Después de otros 30 min a RT, se adicionó agua y la mezcla se extrajo repetidas veces con acetato de etilo. El extracto orgánico combinado se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (Método 16). Estó proporcionó, después de la evaporación de las fracciones del producto y el secado del residuo a alto vacío, 435 mg (80% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.38-7.31 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 1H), 5.39 (d, 1H), 4.96-4.89 (m, 2H), 4.23 (dd, 1H), 4.11 (t, 2H), 3.82 (dd, 1H), 3.78-3.72 (m, 2H), 3.44-3.37 (m, 2H), 2.79-2.67 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.93-1.85 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.98 min, m/z = 568 $[M+H]^+$.

Ejemplo 125A

1-{[3-(2-Hidroxi-2-feniletil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]carbonil}piperidin-4-ilacetato (enantiómero 1)



452 mg (0.796 mmol) del compuesto racémico a partir del Ej. 124A se disolvieron en 20 ml de etanol/acetonitrilo (1:1) y, en 40 porciones, separadas en los enantiómeros por SFC-HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak IC 5 µm 250 mm x 20 mm; fase móvil: dióxido de carbono/metanol 60:40; velocidad de flujo: 80 ml/min, temperatura: 40°C; detección: 210 nm]. Estó proporcionó, después de la concentración de las fracciones

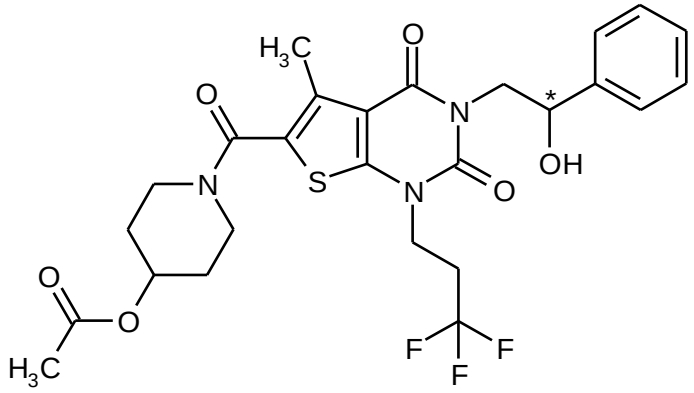
del producto y el secado del residuo a alto vacío, 210 mg (92% del teórico) del enantiómero 1.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.38-7.31 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 1H), 5.39 (d, 1H), 4.96-4.89 (m, 2H), 4.23 (dd, 1H), 4.11 (t, 2H), 3.82 (dd, 1H), 3.79-3.71 (m, 2H), 3.47-3.37 (m, 2H), 2.80-2.66 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.93-1.85 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 2H).

SFC analítica quiral [columna: Daicel Chiralpak IC 5 µm 250 mm x 4.6 mm; fase móvil: dióxido de carbono/metanol 60:40; velocidad de flujo: 3 ml/min, temperatura: 40°C; detección: 210 nm]: R_t = 6.53 min; 99.9% ee.

Ejemplo 126A

1-{[3-(2-Hidroxi-2-feniletil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]carbonil}piperidin-4-ilacetato (enantiómero *2*)



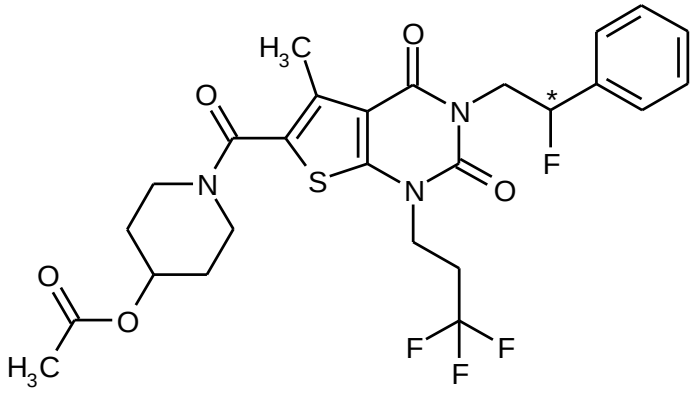
452 mg (0.796 mmol) del compuesto racémico a partir del Ej. 124A se disolvieron en 20 ml de etanol/acetonitrilo (1:1) y, en 40 porciones, separadas en los enantiómeros por SFC-HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak IC 5 µm 250 mm x 20 mm; fase móvil: dióxido de carbono/metanol 60:40; velocidad de flujo: 80 ml/min, temperatura: 40°C; detección: 210 nm]. Estó proporcionó, después de la concentración de las fracciones del producto y el secado del residuo a alto vacío, 206 mg (91% del teórico) del enantiómero 2.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.38-7.31 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 1H), 5.39 (d, 1H), 4.96-4.89 (m, 2H), 4.23 (dd, 1H), 4.11 (t, 2H), 3.82 (dd, 1H), 3.79-3.71 (m, 2H), 3.47-3.37 (m, 2H), 2.79-2.66 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.93-1.85 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 2H).

SFC analítica quiral [columna: Daicel Chiralpak IC 5 µm 250 mm x 4.6 mm; fase móvil: dióxido de carbono/metanol 60:40; velocidad de flujo: 3 ml/min, temperatura: 40°C; detección: 210 nm]: R_t = 5.04 min; 99.9% ee.

Ejemplo 127A

1-{[3-(2-Fluoro-2-feniletil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]carbonil}piperidin-4-ilacetato (enantiómero *1*)



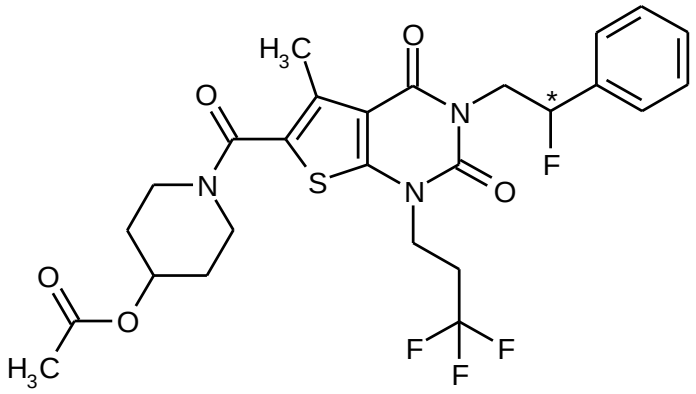
A -20°C, una solución de 28 µl (0.211 mmol) de trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) en 0.5 ml de diclorometano se adicionó gota a gota a una solución de 100 mg (0.176 mmol) del compuesto a partir del Ej. 125A en 5 ml de diclorometano. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a RT, durante 3 h. A continuación, se adicionó de nuevo la misma cantidad de DAST en diclorometano. Después de otras 4 h de agitación, se adicionó solución semisaturada acuosa de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con diclorometano. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Método 5). Estó proporcionó, después de la concentración de las fracciones del producto y el secado del residuo a alto vacío, 84 mg (83% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.49-7.40 (m, 5H), 5.77 (ddd, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.16 (t, 2H), 4.00 (ddd, 1H), 3.80-3.72 (m, 2H), 3.45-3.37 (m, 2H), 2.86-2.74 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.93-1.85 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.11 min, m/z = 570 $[M+H]^+$.

Ejemplo 128A

1-{[3-(2-Fluoro-2-feniletil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]carbonil}piperidin-4-ilacetato (enantiómero 2)



A -20°C, una solución de 20 µl (0.148 mmol) de trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) en 0.5 ml de diclorometano se adicionó gota a gota a una solución de 70 mg (0.123 mmol) del compuesto a partir del Ej. 126A en 4 ml de diclorometano. Posteriormente la mezcla de reacción se agitó a -20°C, durante 1 h. A continuación, se adicionó de nuevo la misma cantidad de DAST en diclorometano. Después de otra hora a -20°C, el baño de enfriamiento

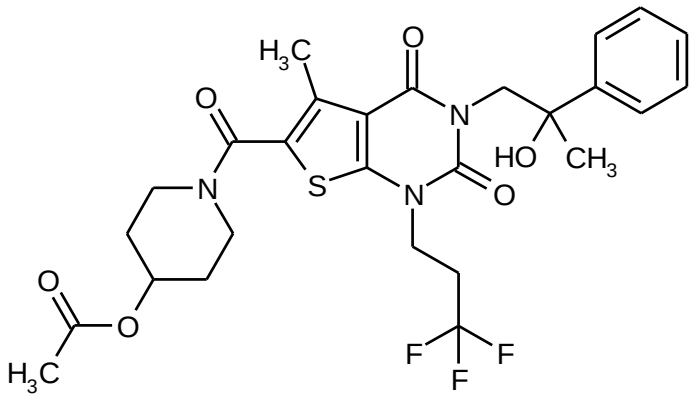
se retiró y se continuó agitando a RT. Después de 6 h a RT, se adicionó solución semisaturada acuosa de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con diclorometano. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Método 5). Estó proporcionó, después de la concentración de las fracciones del producto y el secado del residuo a alto vacío, 62 mg (88% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.49-7.41 (m, 5H), 5.77 (ddd, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.99 (ddd, 1H), 3.81-3.72 (m, 2H), 3.45-3.37 (m, 2H), 2.86-2.74 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.93-1.85 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.11 min, m/z = 570 $[M+H]^+$.

Ejemplo 129A

1-{[3-(2-Hidroxi-2-fenilpropil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]carbonil}piperidin-4-ilacetato (*racemato*)



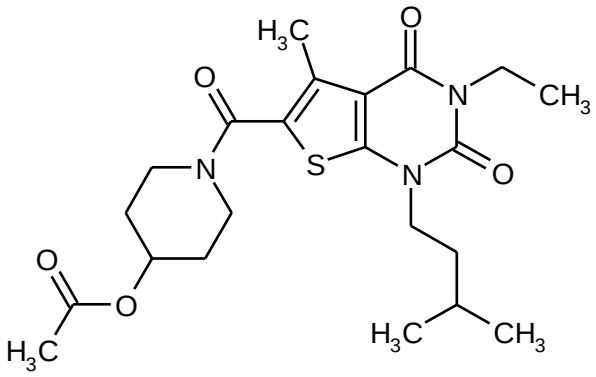
105 mg (0.186 mmol) del compuesto a partir del Ej. 121A se disolvieron en 3 ml de THF anhidro, y se adicionaron 186 µl (0.186 mmol) de una solución 1M de bromuro de metilmagnesio en THF a 0ºC. Después de 3 h a 0°C, se adicionó una cantidad idéntica de reactivo de Grignard. Después de otros 30 min, se adicionaron aproximadamente 0.5 ml de solución saturada acuosa de cloruro de amonio, a continuación, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y finalmente se adicionó sulfato de magnesio anhidro en tal cantidad que la fase acuosa se recogió completamente. A continuación, la mezcla se separó por filtración con succión y el filtrado se evaporó. El residuo filtrado se purificó por HPLC preparativa (Método 5). Estó proporcionó, después de la combinación de las fracciones del producto, concentración y secado a alto vacío, 55 mg (50% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.48 (d, 2H), 7.30 (t, 2H), 7.21 (t, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.96-4.89 (m, 1H), 4.18 (quart, 2H), 4.12-4.03 (m, 2H), 3.79-3.72 (m, 2H), 3.44-3.37 (m, 2H), 2.76-2.64 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.93-1.85 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 2H), 1.42 (s, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.10 min, m/z = 582 $[M+H]^+$.

Ejemplo 130A

1-{[3-Etil-5-metil-1-(3-metilbutil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]carbonil}piperidin-4-il acetato



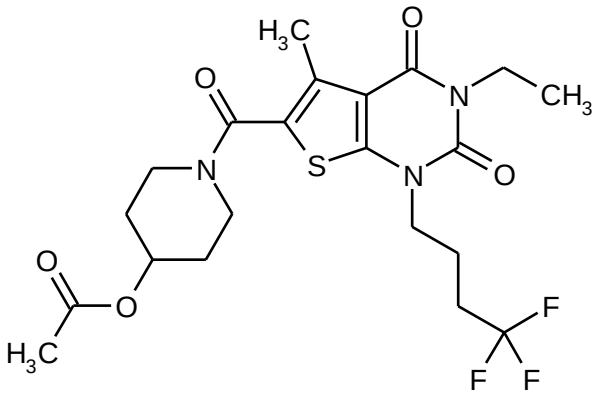
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 83A, 150 mg (0.395 mmol) del compuesto a partir del Ej. 62A y 117 mg (0.593 mmol) de 1-yodo-3-metilbutano proporcionó 150 mg (84% del teórico) del compuesto base. En desviación, el tiempo de reacción en el horno de microondas fue 60 min, y la purificación por HPLC preparativa se llevó a cabo de acuerdo con el Método 6.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.91 (m, 1H), 3.92-3.87 (m, 2H), 3.91 (quart, 2H), 3.78-3.71 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.91-1.84 (m, 2H), 1.65 (sept, 1H), 1.60-1.54 (m, 4H), 1.12 (t, 3H), 0.95 (d, 6H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.10 min, m/z = 450 $[M+H]^+$.

Ejemplo 131A

1-{[3-Etil-5-metil-2,4-dioxo-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]carbonil}piperidin-4-il acetato



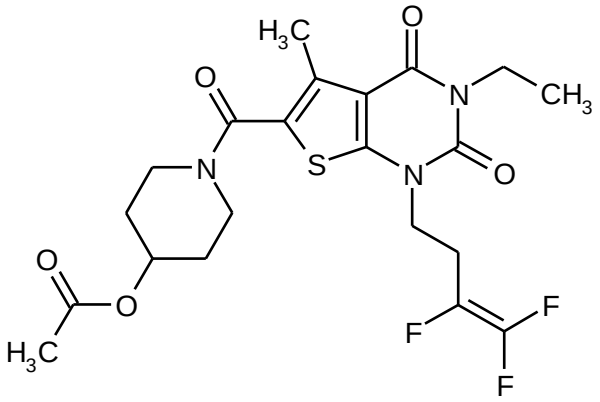
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 83A, 150 mg (0.395 mmol) del compuesto a partir del Ej. 62A y 141 mg (0.593 mmol) de 4,4,4-trifluoro-1-yodobutano proporcionó 163 mg (84% del teórico) del compuesto base. En desviación, el tiempo de reacción en el horno de microondas fue 60 min, y purificación por HPLC preparativa se llevó a cabo de acuerdo con el Método 6.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.92 (m, 1H), 3.97 (t, 2H), 3.90 (quart, 2H), 3.79-3.71 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.47-2.38 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.95-1.85 (m, 4H), 1.60-1.51 (m, 2H), 1.13 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.01 min, m/z = 490 $[M+H]^+$.

Ejemplo 132A

1-{[3-Etil-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]carbonil}piperidin-4-il acetato



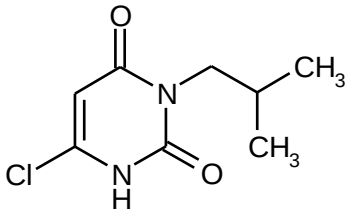
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 83A, 150 mg (0.395 mmol) del compuesto a partir del Ej. 62A y 140 mg (0.593 mmol) de 1,1,2-trifluoro-4-yodobut-1-eno proporcionó 72 mg (37% del teórico) del compuesto base. En desviación, el tiempo de reacción en el horno de microondas fue 90 min, y la purificación por HPLC preparativa se llevó a cabo de acuerdo con el Método 6.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.91 (m, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.91 (quart, 2H), 3.78-3.70 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.91-1.84 (m, 2H), 1.60-1.51 (m, 2H), 1.12 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.00 min, m/z = 488 $[M+H]^+$.

Ejemplo 133A

6-Cloro-3-isobutilpirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



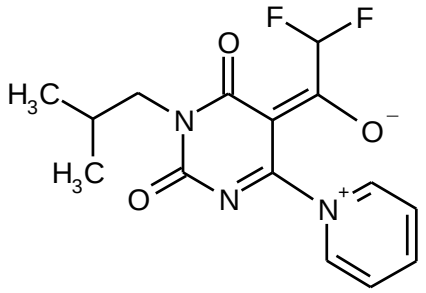
A una temperatura de 0°C, 18.8 ml (201 mmol) de oxicloruro de fósforo se le adicionaron con cuidado a 4 ml de etanol acuso al 50%. Posteriormente, del mismo modo a 0°C, se adicionaron un poco a la vez 4.15 g (22.6 mmol) de 1-isobutilpirimidina-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-triona [lit.: G. Brückmann, S. D. Isaacs, *J. Am. Chem. Soc.* 1949, 71 (2), 390-392]. Después de que la adición había terminado, la mezcla de reacción se calentó primero durante 30 min a 50°C y a continuación, durante 2 h a 100°C. Después de enfriar a RT, la mezcla de reacción se vertió en aproximadamente 80 ml de agua con hielo. El sólido precipitado se separó con succión y se lavó con agua. El secado a alto vacío proporcionó 3.20 g (70% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 12.33 (br. s, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.56 (d, 2H), 1.99 (m, 1H), 0.83 (d, 6H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.64 min, m/z = 203/205 $[M+H]^+$.

Ejemplo 134A

2,2-Difluoro-1-[1-isobutil-2,6-dioxo-4-(piridinio-1-il)-1,6-dihidropirimidin-5(2*H*)-ilideno]etanolato



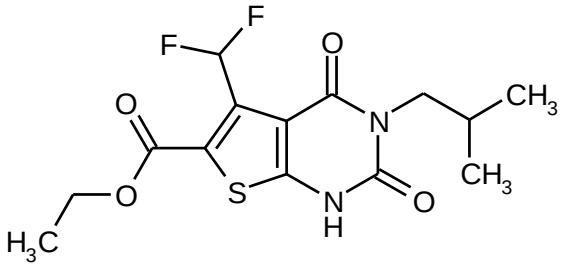
A RT, se adicionaron 13 ml (158 mmol) de piridina a una suspensión de 3.2 g (15.8 mmol) del compuesto a partir del Ej. 133A en 35 ml de acetato de etilo. A continuación, se adicionaron lentamente gota a gota 7.9 ml (63.2 mmol) de difluoroacético anhídrido. Después de que la adición gota a gota se había terminado, la agitación se continuó a RT, durante 1 h. El sólido a continuación, se separó por filtración con succión, se lavó con un poco de acetato de etilo y pentano y se secó a alto vacío. Estó proporcionó 2.30 g (45% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 9.22 (d, 2H), 8.80 (t, 1H), 8.25 (t, 2H), 6.95 (t, 1H), 3.70 (d, 2H), 2.08 (m, 1H), 0.89 (d, 6H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.66 min, m/z = 324 $[M+H]^+$.

Ejemplo 135A

Etil 5-(difluorometil)-3-isobutil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



Se adicionaron 757 µl (6.90 mmol) de mercaptoacetato de etilo a una suspensión de 1.11 g (3.45 mmol) del compuesto a partir del Ej. 134A en 14 ml de etanol, y la mezcla se agitó a RT, durante 5 min. A continuación, se adicionaron 804 mg (7.59 mmol) de carbonato de sodio, y la mezcla se calentó en un horno de microondas (Biotage Initiator con control dinámico de potencia de irradiación) a 125°C, durante 2 h. Dos de estos lotes a continuación, se combinaron y concentraron a sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo que quedaba se recogió en aproximadamente 300 ml de agua, se acidificó ligeramente por la adición de ácido acético y se extrajo tres veces con aproximadamente 100 ml de diclorometano cada uno. El extracto orgánico se lavó con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró.

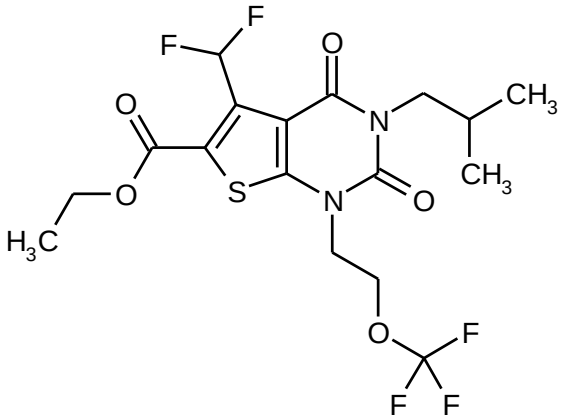
El residuo se suspendió en un poco diclorometano y se agitó a RT. El sólido a continuación, se separó por filtración con succión y se secó a alto vacío. Estó proporcionó una primera fracción de 1.59 g del compuesto base. El filtrado se concentró a sequedad y se sometió a cromatografía en un cartucho de sílica gel (Biotage, 100 g de sílica gel, fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 3:1 → 1:1). La evaporación de las fracciones del producto y el secado del residuo a alto vacío proporcionó 355 mg de una segunda fracción del compuesto base. De esta manera se obtuvieron un total de 1.94 g (81% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 12.59 (s, 1H), 7.70 (t, 1H), 4.32 (quart, 2H), 3.68 (d, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.30 (t, 3H), 0.86 (d, 6H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.98 min, m/z = 347 $[M+H]^+$.

Ejemplo 136A

Etil 5-(difluorometil)-3-isobutil-2,4-dioxo-1-[2-(trifluorometoxi)etil]-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



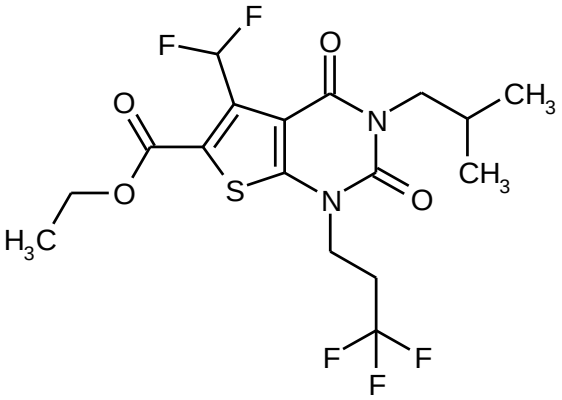
Se adicionaron 847 mg (2.60 mmol) de carbonato de cesio a una solución de 600 mg (1.73 mmol) del compuesto a partir del Ej. 135A en 9 ml de DMF, y la mezcla se agitó a RT, durante 20 min. A continuación, se adicionaron 501 mg (2.60 mmol) de 1-bromo-2-(trifluorometoxi)etano [disponible comercialmente; lit.: P.E. Aldrich, W.A. Sheppard, *J. Org. Chem.* 1964, 29 (1), 11-15], y la mezcla se calentó en un horno de microondas (Biotage Initiator con control dinámico de potencia de irradiación) a 100°C, durante 1 h. Después de enfriar a RT, la mezcla se diluyó con aproximadamente 80 ml de acetato de etilo y, en secuencia, se lavó dos veces en cada caso con aproximadamente 80 ml de agua y una vez con aproximadamente 80 ml de solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se filtró y concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método 5). Las fracciones del producto se combinaron y concentraron, y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 553 mg (69% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.72 (t, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.35 (quart, 2H), 4.32 (t, 2H), 3.74 (d, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.31 (t, 3H), 0.86 (d, 6H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.23 min, m/z = 459 $[M+H]^+$.

Ejemplo 137A

Etil 5-(difluorometil)-3-isobutil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



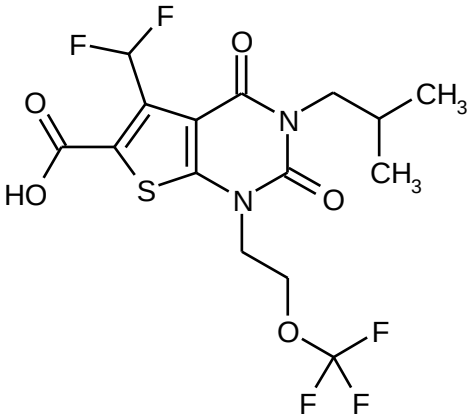
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 136A, 600 mg (1.73 mmol) del compuesto a partir del Ej. 135A y 582 mg (2.60 mmol) de 3,3,3-trifluoro-1-yodopropano proporcionó 570 mg (74% del teórico) del compuesto base. En este documento, la purificación por HPLC preparativa se llevó a cabo de acuerdo con el Método 6.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.73 (t, 1H), 4.36 (quart, 2H), 4.21 (t, 2H), 3.73 (d, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.32 (t, 3H), 0.87 (d, 6H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.22 min, m/z = 443 $[M+H]^+$.

Ejemplo 138A

Ácido 5-(difluorometil)-3-isobutil-2,4-dioxo-1-[2-(trifluorometoxi)etil]-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico



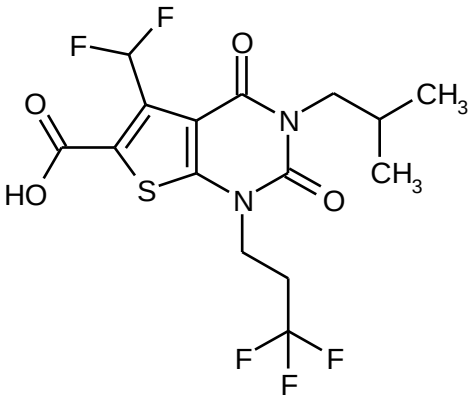
1.73 ml (1.73 mmol) de una solución 1M de hidróxido de litio en agua se adicionaron a una solución de 530 mg (1.16 mmol) del compuesto a partir del Ej. 136A en 12 ml de etanol, y la mezcla se agitó a RT, durante 3 h. A continuación, todos los constituyentes volátiles se retiraron en un evaporador rotatorio. El residuo que quedaba se recogió en agua y se acidificó con aproximadamente 1.5 ml de ácido clorhídrico 1 M. El producto se precipitó y se separó con succión, se lavó con agua y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 466 mg (93% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 14.43 (muy ancho, aproximadamente 1H), 7.76 (t, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.30 (t, 2H), 3.74 (d, 2H), 2.03 (m, 1H), 0.86 (d, 6H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.99 min, m/z = 431 $[M+H]^+$.

Ejemplo 139A

Ácido 5-(difluorometil)-3-isobutil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico



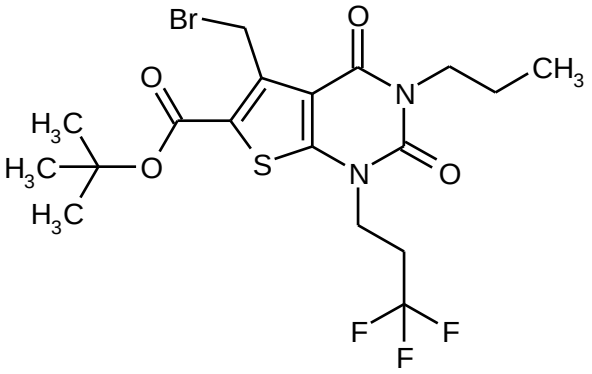
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 138A, 540 mg (1.22 mmol) del compuesto a partir del Ej. 137A proporcionó 463 mg (91% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 14.39 (muy ancho, aproximadamente 1H), 7.77 (t, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.73 (d, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 0.86 (d, 6H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.98 min, m/z = 415 $[M+H]^+$.

Ejemplo 140A

tert-Butil 5-(bromometil)-2,4-dioxo-3-propil-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



200 mg (0.476 mmol) del compuesto a partir del Ej. 98A, 178 mg (0.999 mmol) de *N*-bromosuccinimida (NBS) y 7.8 mg (0.048 mmol) de 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (AIBN) en 5 ml de acetonitrilo anhidro se calentaron bajo reflujo, durante aproximadamente 16 h. A continuación, se retiraron sustancialmente todos los constituyentes volátiles en un evaporador rotatorio. El residuo que quedaba se purificó por medio de filtración con succión

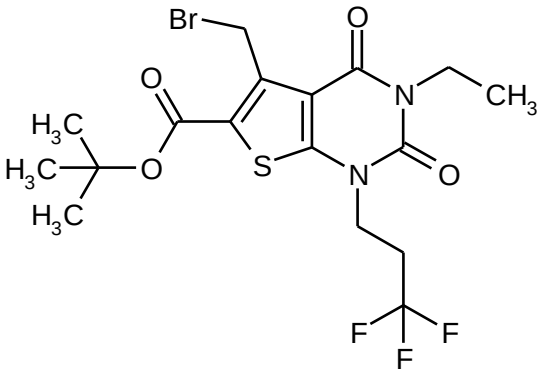
a través de sílica gel utilizando diclorometano como fase móvil. Estó proporcionó, después de la combinación de las fracciones del producto, la concentración y secado a alto vacío, 213 mg (89% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 5.21 (s, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.85 (t, 2H), 2.87-2.75 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 2H), 1.57 (s, 9H), 0.88 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.34 min, m/z = 499/501 $[M+H]^+$.

Ejemplo 141A

tert-Butil 5-(bromometil)-3-etil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



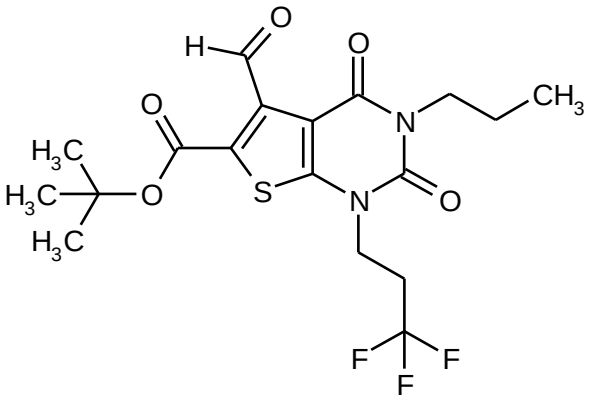
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 140A, 4.40 g (10.8 mmol) del compuesto a partir del Ej. 35A, 2.02 g (11.4 mmol) de *N*-bromosuccinimida (NBS) y 89 mg (0.541 mmol) de 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (AIBN) proporcionó 4.56 g (82% del teórico, 95 % de pureza) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 5.21 (s, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.93 (quart, 2H), 2.88-2.76 (m, 2H), 1.57 (s, 9H), 1.15 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.31 min; sin ionización.

Ejemplo 142A

tert-Butil 5-formil-2,4-dioxo-3-propil-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



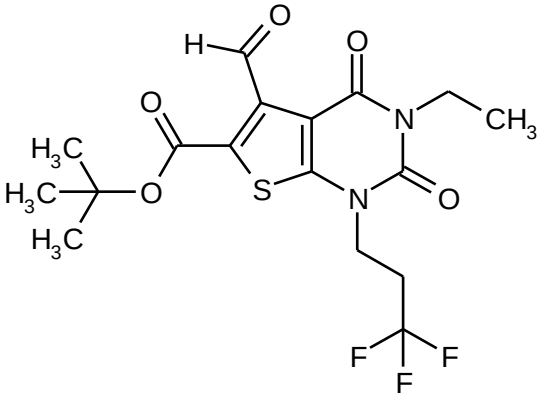
Se adicionaron 385 mg de tamiz molecular (4Å) y, a una temperatura de -10°C y un poco a la vez, un total de 181 mg (1.54 mmol) de *N*-metilmorfolina *N*-óxido (NMO) a una solución de 385 mg (0.771 mmol) del compuesto a partir del Ej. 140A en 5 ml de acetonitrilo anhidro. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a RT, durante 4 h. A continuación, la mezcla se filtró a través de un poco tierra diatomeas y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo obtenido se recogió en 20 ml de diisopropil éter/acetato de etilo (1:1) y se lavó sucesivamente dos veces en cada caso con 10 ml de solución acuosa de ácido cítrico y una vez con 10 ml de solución saturada acuosa de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se filtró y concentró. El secado del residuo a alto vacío proporcionó 247 mg (73% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 10.36 (s, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.81 (t, 2H), 2.88-2.76 (m, 2H), 1.61-1.51 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 0.86 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.22 min, m/z = 435 $[M+H]^+$.

Ejemplo 143A

tert-Butil 3-etil-5-formil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



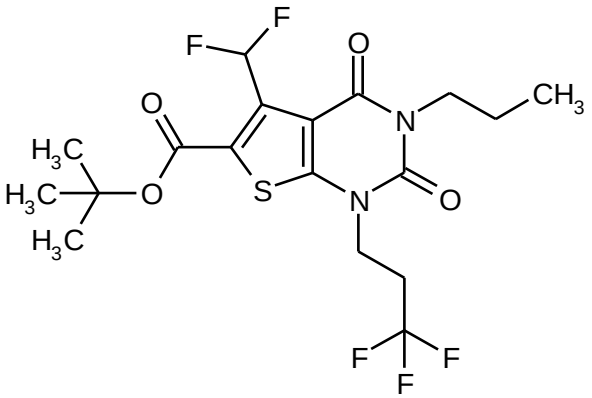
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 142A, 3.75 g (7.73 mmol) del compuesto a partir del Ej. 141A y 1.81 g (15.4 mmol) de *N*-metilmorfolina *N*-óxido (NMO) proporcionó 2.38 g (73% del teórico) del compuesto base. El tiempo de reacción en este caso fue 5 h.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 10.36 (s, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.88 (quart, 2H), 2.88-2.76 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.12 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.15 min, m/z = 421 $[M+H]^+$.

Ejemplo 144A

tert-Butil 5-(difluorometil)-2,4-dioxo-3-propil-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



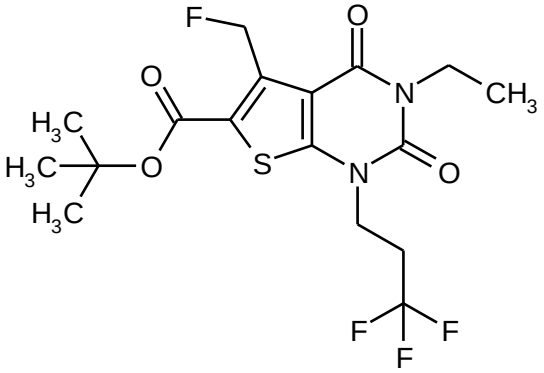
A 0°C, se adicionaron 218 mg (1.35 mmol) de *N*,*N*-trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) a una solución de 235 mg (0.541 mmol) del compuesto a partir del Ej. 142A en 5 ml de diclorometano. A continuación, la mezcla se agitó a RT, durante 3 h. A continuación, se adicionaron 0.5 ml de solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, y la mezcla se agitó a RT, durante unos pocos minutos. La mezcla a continuación, se diluyó con 5 ml de acetato de etilo y se adicionó sulfato de magnesio sólido anhidro en la cantidad necesaria para recoger la fase acuosa completamente. La mezcla se filtró, el residuo se lavó con un poco de acetato de etilo y el filtrado se concentró. El sólido obtenido se purificó por HPLC preparativa (Método 6). Estó proporcionó, después de la concentración de las fracciones del producto y el secado a alto vacío, 198 mg (80% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.71 (t, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.84 (t, 2H), 2.87-2.75 (m, 2H), 1.62-1.53 (m, 2H), 1.55 (s, 9H), 0.88 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.32 min, m/z = 457 $[M+H]^+$.

Ejemplo 145A

tert-Butil 3-etil-5-(fluorometil)-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



Se adicionaron 400 mg de tamiz molecular (4Å) y 2 ml (1.98 mmol) de una solución 1M de tetra-*n*-butilamonio fluoruro (TBAF) en THF a una solución de 800 mg (1.65 mmol) del compuesto a partir del Ej. 141A en 16 ml de acetonitrilo anhidro. Después de que la mezcla se ha agitado a RT, durante aproximadamente 16 h, esta se filtró y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (Método 18). Estó

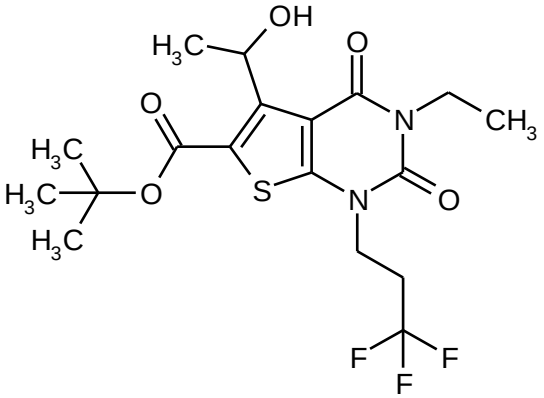
proporcionó, después de la concentración de las fracciones del producto y el secado a alto vacío, 450 mg (60% del teórico, pureza 94%) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 5.93 (d, 2H), 4.19 (t, 2H), 3.93 (quart, 2H), 2.88-2.76 (m, 2H), 1.55 (s, 9H), 1.14 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.21 min, m/z = 425 $[M+H]^+$.

Ejemplo 146A

tert-Butil 3-etil-5-(1-hidroxietil)-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato (racemato)



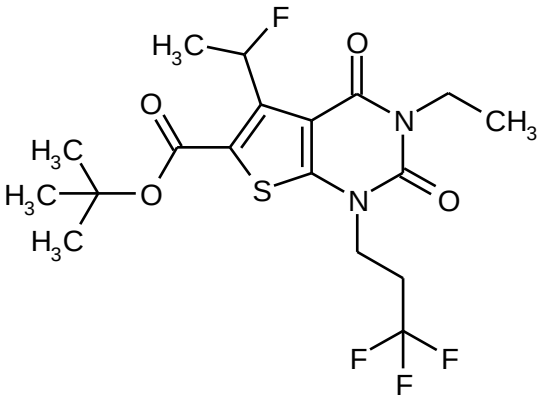
A 0°C, se adicionaron gota agota 1.9 ml de una solución 1.4 M de bromuro de metilmagnesio en una mezcla de THF/tolueno a una solución de 1.0 g (2.38 mmol) del compuesto a partir del Ej. 143A en 24 ml de THF anhidro. Después de que la mezcla de reacción se había agitado a 0°C, durante 1 h, se adicionaron 5 ml de agua a esta temperatura. La mezcla se dejó calentar a RT y a continuación, se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró y concentró. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (Método 18). Las fracciones del producto se combinaron y concentraron, y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 480 mg (46% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 5.76 (ancho, 1H), 4.18 (t, 2H), 3.97 (quart, 2H), 2.88-2.76 (m, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.41 (d, 3H), 1.16 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.22 min, m/z = 437 $[M+H]^+$.

Ejemplo 147A

tert-Butil 3-etil-5-(1-fluoroetil)-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato (*racemato*)

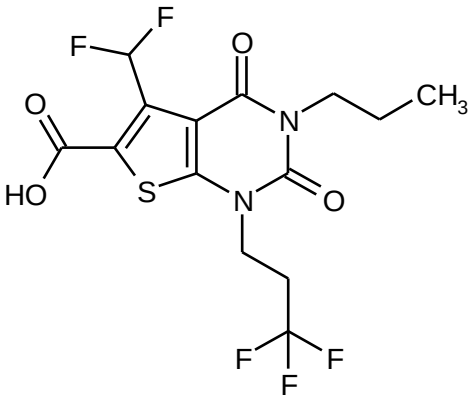


A 0ºC, se adicionaron 405 mg (0.916 mmol) de una solución al 50% de bis(2-metoxietil)aminoazufre trifluoruro (Deoxo-Fluor®) en THF a una solución de 400 mg (0.916 mmol) del compuesto a partir del Ej. 146A en 9.2 ml de diclorometano. Después de agitar a RT, durante 30 min, se adicionaron otros 203 mg (0.458 mmol) de solución de Deoxo-Fluor®. Después de otros 30 min de agitación, se adicionó solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Estó proporcionó, después filtración, la concentración y secado a alto vacío, 430 mg (90% del teórico, 85 % de pureza) del compuesto base.

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.28 min, m/z = 439 $[M+H]^+$.

Ejemplo 148A

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



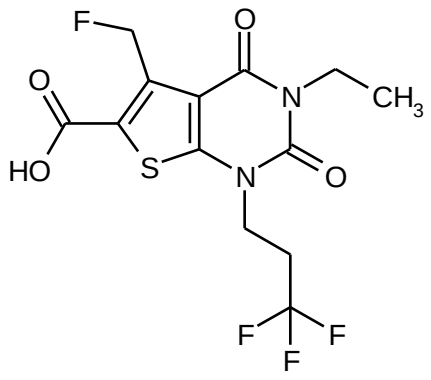
Se adicionaron 1 ml de ácido trifluoroacético a una solución de 190 mg (0.416 mmol) del compuesto a partir del Ej. 144A en 2 ml de diclorometano, y la mezcla se agitó a RT, durante 3 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo que quedaba se disolvió dos veces en cada caso en 5 ml de diclorometano y en cada caso se concentró de nuevo. Después de secar bajo alto vacío, se obtuvieron 166 mg (97% del teórico, 97% pureza) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 14.43 (muy ancho, aproximadamente 1H), 7.76 (t, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.84 (t, 2H), 2.87-2.75 (m, 2H), 1.62-1.53 (m, 2H), 0.88 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.91 min, m/z = 401 $[M+H]^+$.

Ejemplo 149A

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



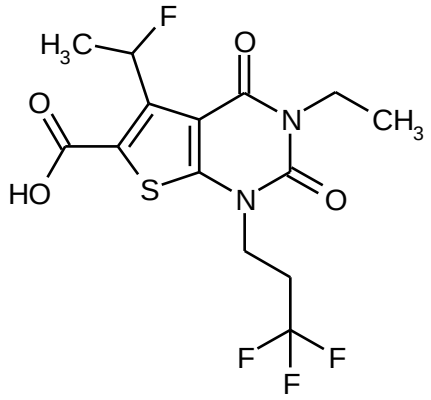
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 148A, 450 mg (1.06 mmol) del compuesto a partir del Ej. 145A proporcionó 390 mg (92% del teórico, 93% de pureza) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 14.04 (muy ancho, aproximadamente 1H), 5.95 (d, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.93 (quart, 2H), 2.87-2.75 (m, 2H), 1.14 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.86 min, m/z = 369 $[M+H]^+$.

Ejemplo 150A

Ácido 3-etil-5-(1-fluoroetil)-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6- carboxílico (racemato)



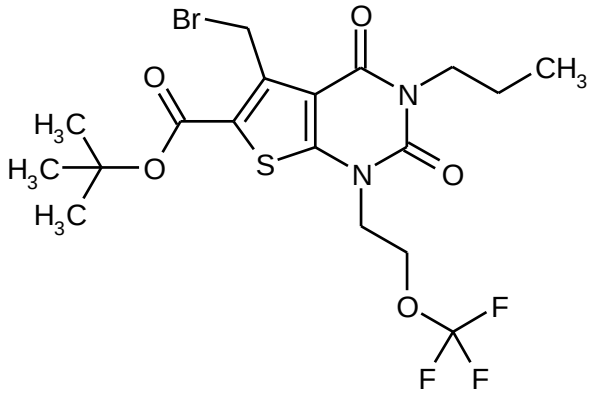
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 148A, 430 mg (0.834 mmol, 85 % de pureza) del compuesto a partir del Ej. 147A proporcionó 290 mg (77% del teórico, 85 % de pureza) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 13.91 (muy ancho, aproximadamente 1H), 6.75 (d de quart, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.92 (quart, 2H), 2.87-2.75 (m, 2H), 1.73 (dd, 3H), 1.14 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.89 min, m/z = 383 $[M+H]^+$.

Ejemplo 151A

tert-Butil 5-(bromometil)-2,4-dioxo-3-propil-1-[2-(trifluorometoxi)etil]-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



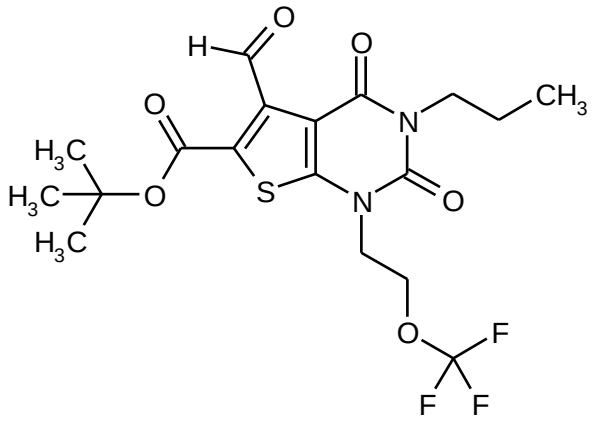
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 140A, 2.0 g (4.58 mmol) del compuesto a partir del Ej. 95A, 856 mg (4.81 mmol) de *N*-bromosuccinimida (NBS) y 38 mg (0.229 mmol) de 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (AIBN) proporcionó 1.90 g (80% del teórico) del compuesto base. El tiempo de reacción en este caso fue 1 h.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 5.20 (s, 2H), 4.42 (t, 2H), 4.27 (t, 2H), 3.86 (t, 2H), 1.63-1.54 (m, 2H), 1.56 (s, 9H), 0.88 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.37 min, m/z = 515/517 $[M+H]^+$.

Ejemplo 152A

tert-Butil 5-formil-2,4-dioxo-3-propil-1-[2-(trifluorometoxi)etil]-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



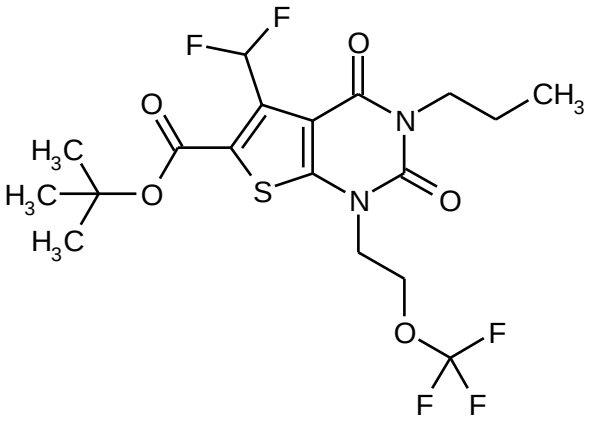
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 142A, 1.80 g (3.49 mmol) del compuesto a partir del Ej. 151A y 818 mg (6.99 mmol) de *N*-metilmorfolina *N*-óxido (NMO) proporcionó 1.17 g (74% del teórico) del compuesto base. El tiempo de reacción en este caso fue 5 h.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 10.35 (s, 1H), 4.43 (t, 2H), 4.29 (t, 2H), 3.81 (t, 2H), 1.61-1.51 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 0.85 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.21 min, m/z = 451 $[M+H]^+$.

Ejemplo 153A

tert-Butil 5-(difluorometil)-2,4-dioxo-3-propil-1-[2-(trifluorometoxi)etil]-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



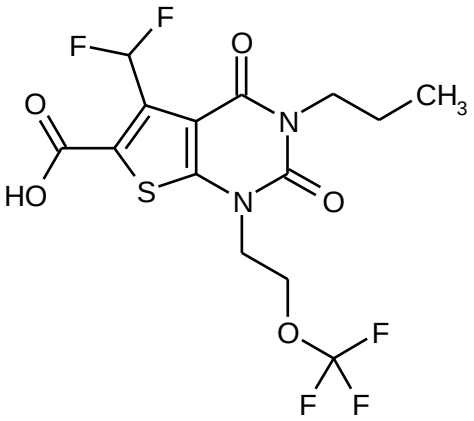
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 144A, 1.11 g (2.47 mmol) del compuesto a partir del Ej. 152A y 998 mg (6.19 mmol) de *N*,*N*-trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) proporcionó 935 mg (79% del teórico) del compuesto base. En este documento, la purificación del producto se llevó a cabo por cromatografía en un cartucho de sílica gel (Biotage, 50 g de sílica gel, fase móvil: 5:1 ciclohexano/acetato de etilo).

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.71 (t, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.30 (t, 2H), 3.85 (t, 2H), 1.62-1.52 (m, 2H), 1.54 (s, 9H), 0.87 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.29 min, m/z = 473 $[M+H]^+$.

Ejemplo 154A

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



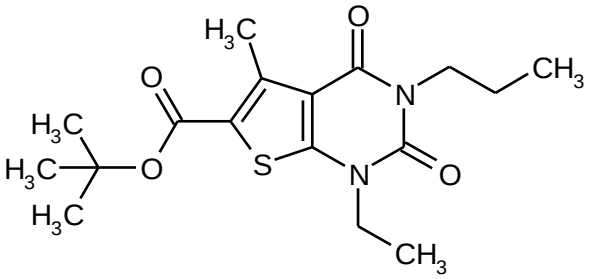
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 148A, 916 mg (1.94 mmol) del compuesto a partir del Ej. 153A proporcionó 806 mg (98% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 14.34 (muy ancho, 1H), 7.76 (t, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.30 (t, 2H), 3.85 (t, 2H), 1.62-1.53 (m, 2H), 0.87 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.88 min, m/z = 417 $[M+H]^+$.

Ejemplo 155A

tert-Butil 1-etil-5-metil-2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



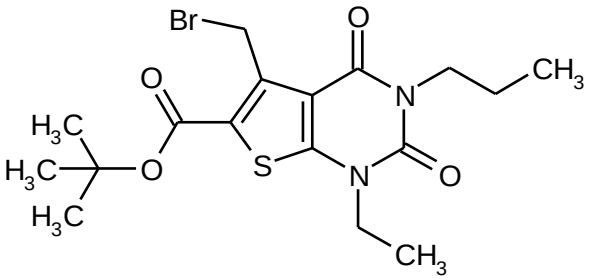
4.52 g (13.9 mmol) de carbonato de cesio se adicionaron a una solución de 3.0 g (9.25 mmol) del compuesto a partir del Ej. 91A en 36 ml de DMF, y la mezcla se agitó a RT, durante 10 min. A continuación, se adicionaron 1.1 ml (13.9 mmol) de yodoetano, y la mezcla se agitó en un horno de microondas (Biotage Initiator con control dinámico de potencia de irradiación) a 100°C, durante 1 h. Después de enfriar a RT, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se filtró y concentró. El producto en bruto se purificó por MPLC (cartucho Biotage con 100 g de sílica gel, fase móvil: 20:1 ciclohexano/acetato de etilo). Las fracciones del producto se combinaron y concentraron. Después de que el residuo se había secado a alto vacío, se obtuvieron 3.06 g (93% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 3.94 (quart, 2H), 3.82 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.61-1.51 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.25 (t, 3H), 0.87 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.34 min, m/z = 353 $[M+H]^+$.

Ejemplo 156A

tert-Butil 5-(bromometil)-1-etil-2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



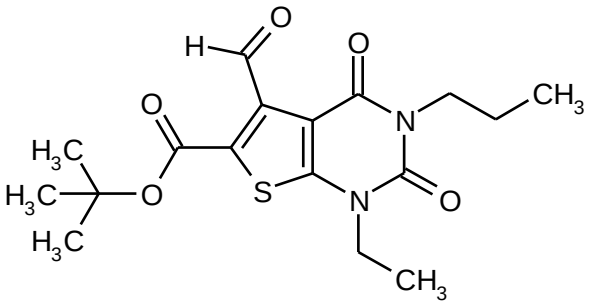
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 140A, 2.0 g (5.67 mmol) del compuesto a partir del Ej. 155A, 1.06 g (5.96 mmol) de *N*-bromosuccinimida (NBS) y 47 mg (0.284 mmol) de 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (AIBN) proporcionó 2.22 g (90% del teórico) del compuesto base. El tiempo de reacción en este caso fue 1 h.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 5.21 (s, 2H), 3.96 (quart, 2H), 3.84 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 2H), 1.57 (s, 9H), 1.26 (t, 3H), 0.89 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.38 min, m/z = 431/433 $[M+H]^+$.

Ejemplo 157A

tert-Butil 1-etil-5-formil-2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



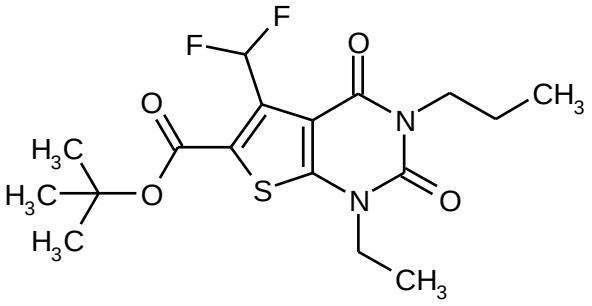
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 142A, 2.15 g (4.98 mmol) del compuesto a partir del Ej. 156A y 1.17 g (9.97 mmol) de *N*-metilmorfolina *N*-óxido (NMO) proporcionó 1.38 g (75% del teórico) del compuesto base. En este documento, el tiempo de reacción fue aproximadamente 16 h.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 10.35 (s, 1H), 3.97 (quart, 2H), 3.80 (m, 2H), 1.62-1.51 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.27 (t, 3H), 0.86 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.16 min, m/z = 367 $[M+H]^+$.

Ejemplo 158A

tert-Butil 5-(difluorometil)-1-etil-2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato



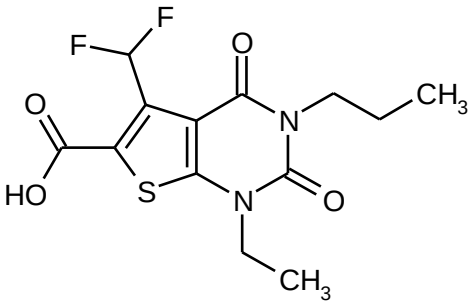
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 144A, 1.32 g (3.60 mmol) del compuesto a partir del Ej. 157A y 1.45 g (9.01 mmol) de *N*,*N*-trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) proporcionó 1.08 g (77% del teórico) del compuesto base. En este documento, la purificación del producto se llevó a cabo por cromatografía en un cartucho de sílica gel (Biotage, 100 g de sílica gel, fase móvil: 5:1 ciclohexano/acetato de etilo).

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.72 (t, 1H), 3.98 (quart, 2H), 3.83 (m, 2H), 1.62-1.53 (m, 2H), 1.55 (s, 9H), 1.27 (t, 3H), 0.88 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.25 min, m/z = 389 $[M+H]^+$.

Ejemplo 159A

Ácido 5-(difluorometil)-1-etil-2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico



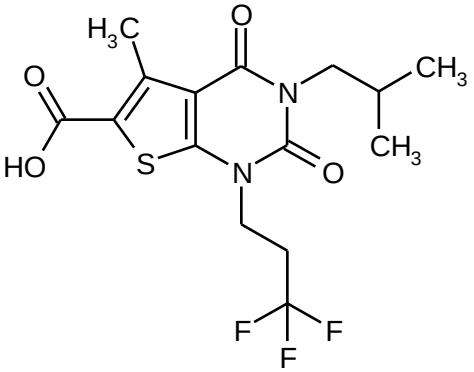
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 148A, 1.0 g (2.57 mmol) del compuesto a partir del Ej. 158A proporcionó 855 mg (99% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 14.28 (muy ancho, aproximadamente 1H), 7.76 (t, 1H), 3.98 (quart, 2H), 3.83 (m, 2H), 1.62-1.53 (m, 2H), 1.27 (t, 3H), 0.88 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.74 min, m/z = 333 $[M+H]^+$.

Ejemplo 160A

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



Se adicionaron 758 mg (2.33 mmol) de carbonato de cesio a una solución de 250 mg (0.776 mmol) del compuesto a partir del Ej. 59A en 7.5 ml de DMF anhidra, y la mezcla se agitó a RT, durante 10 min. A continuación, se adicionaron 211 µl (1.94 mmol) de 1-bromo-3-metilpropano, y la mezcla se agitó inicialmente a RT, durante 3 h y a continuación, a 60°C, durante 16 h. Después de enfriar a RT, se adicionaron 2 ml de solución 2 M acuosa de hidróxido de sodio y la mezcla de reacción se agitó a RT, durante otras 2 h. A continuación, la mezcla se vertió sobre aproximadamente 50 ml de agua y se extrajo con diclorometano. El extracto orgánico se descartó y la fase acuosa se llevó a un pH de aproximadamente 4 con ácido clorhídrico 1 M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (Método 5). Estó proporcionó, después de la evaporación de las

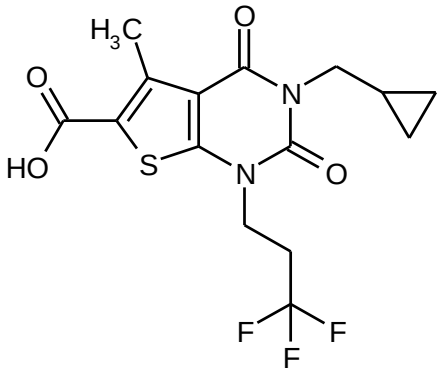
fracciones del producto y el secado del residuo a alto vacío, 132 mg (44% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 13.42 (ancho, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.72 (d, 2H), 2.85-2.71 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.09-1.98 (m, 1H), 0.86 (d, 6H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.99 min, m/z = 379 $[M+H]^+$.

Ejemplo 161A

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



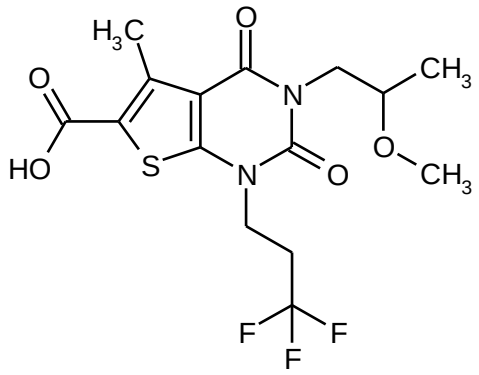
Se adicionaron 758 mg (2.33 mmol) de carbonato de cesio a una solución de 250 mg (0.776 mmol) del compuesto a partir del Ej. 59A en 7.5 ml de DMF anhidra, y la mezcla se agitó a RT, durante 10 min. A continuación, se adicionaron 262 mg (1.94 mmol) de (bromometil)ciclopropano y la mezcla se agitó a RT, durante aproximadamente 16 h. A continuación, se adicionaron 2 ml de solución 2 M acuosa de hidróxido de sodio y la mezcla se agitó a RT, durante otros 3 h. A continuación, la mezcla se vertió en aproximadamente 50 ml de agua. El sólido que precipitó se separó por filtración y se descartó. El filtrado se ajustó a un pH de aproximadamente 4-5 utilizando ácido clorhídrico 1 M. El producto que precipitó se separó con succión, se lavó con un poco de agua y se secó a alto vacío. Estó proporcionó 160 mg (52% del teórico, 95 % de pureza) del compuesto base que se utilizó posteriormente sin purificación adicional.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 13.44 (ancho, aproximadamente 1H), 4.16 (t, 2H), 3.77 (d, 2H), 2.86-2.73 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.20-1.13 (m, 1H), 0.45-0.40 (m, 2H), 0.36-0.32 (m, 2H).

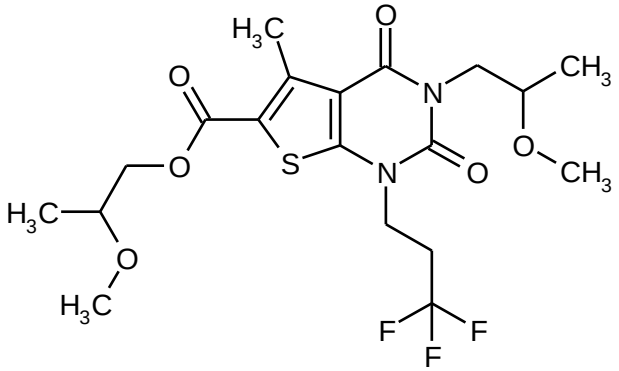
LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.95 min, m/z = 377 $[M+H]^+$.

Ejemplo 162A

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



1er etapa: 2-Metoxipropil 3-(2-metoxipropil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato

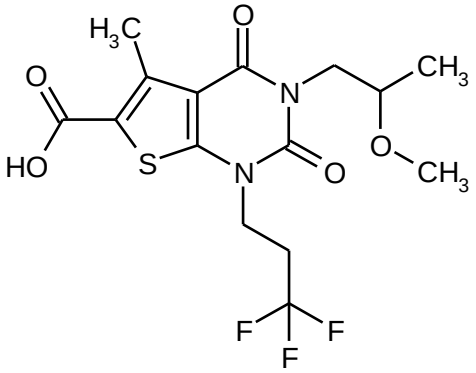


Se adicionaron 1.52 g (4.66 mmol) de carbonato de cesio a una solución de 500 mg (1.55 mmol) del compuesto a partir del Ej. 59A en 15 ml de DMF anhidra, y la mezcla se agitó a RT, durante 10 min. A continuación, se adicionaron 948 mg (3.88 mmol) de 2-metoxipropil-4-metilbenceno sulfonato racémico [preparado de forma análoga a un método publicado a partir del metil 2-metoxipropionato racémico; lit.: A. Terfort, H. Brunner, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1996 (12), 1467-1479], y la mezcla se agitó inicialmente a RT, durante 16 h. Dado que la reacción era todavía incompleta, la mezcla a continuación, se agitó a 80°C, durante otras aproximadamente 18 h. Después de enfriar a RT, se adicionaron aproximadamente 100 ml de agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (Método 6). La concentración de las fracciones del producto proporcionó 130 mg (18% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.31 (dd, 1H), 4.22-4.13 (m, 3H), 4.06 (dd, 1H), 3.77 (dd, 1H), 3.67-3.59 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.86-2.74 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 1.15 (d, 3H), 1.06 (d, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.12 min, m/z = 467 $[M+H]^+$.

2ª etapa: Ácido 3-(2-metoxipropil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidino-6- carboxílico (racemato)



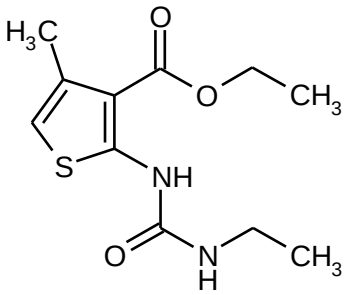
Se disolvieron 125 mg (0.268 mmol) del compuesto desde la etapa precedente en 5 ml de etanol, se adicionaron 1.34 ml (1.34 mmol) de una solución 1M de hidróxido de litio en agua y la mezcla se agitó a RT, durante 2 h. A continuación, se retiró el etanol en un evaporador rotatorio y el residuo se diluyó con agua y se acidificó por la adición de ácido clorhídrico 1 M. A continuación, se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró. Estó proporcionó 103 mg (63% del teórico, 66% de pureza) del compuesto base que se hizo reaccionar adicionalmente sin purificación adicional.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 13.41 (ancho, 1H), 4.19-4.13 (m, 2H), 4.05 (dd, 1H), 3.77 (dd, 1H), 3.67-3.59 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.85-2.73 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.06 (d, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.84 min, m/z = 395 $[M+H]^+$.

Ejemplo 163A

Etil 2-[(etilcarbamoil)amino]-4-metiltiofeno-3-carboxilato



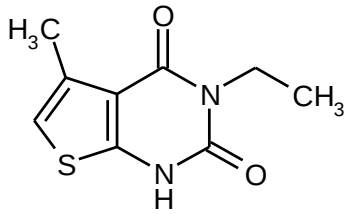
Se adicionaron 96 ml (1.21 mol) de etil isocianato a una solución de 150 g (0.810 mol) de etil 2-amino-4-metiltiofeno-3-carboxilato y 113 ml (0.810 mol) de trietilamina en 1.5 litros de THF. La mezcla de reacción se calentó a reflujo, durante 2 días. Después de enfriar a RT, la mezcla se vertió en aproximadamente 2 litros de agua y se extrajo cuatro veces con un total de 1.1 litros de diclorometano. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio anhidro y a continuación, se filtró y concentró a sequedad. Después de que el residuo se había secado a alto vacío, se obtuvieron 200 g (89% del teórico, aproximadamente 93% de pureza) del compuesto base, lo que se emplea en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 10.28 (s, 1H), 7.83 (ancho, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.27 (quart, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.31 (t, 3H), 1.06 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.92 min, m/z = 257 $[M+H]^+$.

Ejemplo 164A

3-Etil-5-metiltieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



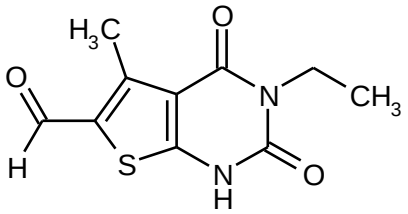
Se disolvieron 67 g (261 mmol) del compuesto a partir del Ej. 163A en 1.6 litros de etanol y se adicionaron 141 ml (392 mmol) de una solución al 21% de etóxido de sodio en etanol. Después de que la mezcla se ha agitado a RT, durante aproximadamente 16 h, se vertió en aproximadamente 500 ml de agua fría y se ajustó a un pH de aproximadamente 5 por la adición de ácido acético glacial. El precipitado resultante se separó con succión, se lavó con agua hasta neutralidad y se secó. Se obtuvieron 50 g (91% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 6.66 (s, 1H), 3.86 (quart, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.11 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.67 min, m/z = 211 $[M+H]^+$.

Ejemplo 165A

3-Etil-5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carbaldehído



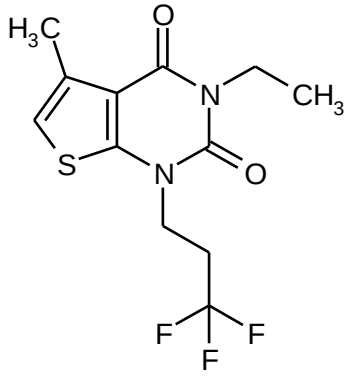
Se adicionaron con cuidado 4.5 ml (48.5 mmol) de oxicloruro de fósforo a una solución de 850 mg (4.04 mmol) del compuesto a partir del Ej. 164A en 3.1 ml (40.4 mmol) de DMF. Después de que la reacción fuertemente exotérmica ha desaparecido, la mezcla se agitó durante otros 15 min. La mezcla de reacción a continuación se agitó con cuidado en 100 ml de agua con hielo. Después de 1 h de agitación, el producto precipitado se separó con succión, se lavó con agua hasta neutralidad y se secó. Se obtuvieron 936 mg (97% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 12.58 (ancho, 1H), 10.06 (s, 1H), 3.86 (quart, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.12 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.68 min, m/z = 239 $[M+H]^+$.

Ejemplo 166A

3-Etil-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



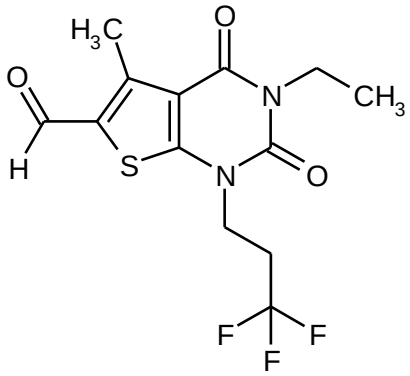
2.0 g (9.51 mmol) del compuesto a partir del Ej. 164A y 3.29 g (23.8 mmol) de carbonato de potasio en 50 ml de DMF anhidra se agitaron a RT, durante 15 min, y a continuación, se adicionaron 3.3 ml (28.5 mmol) de 1,1,1-trifluoro-3-yodopropano. Dado que, después de agitar durante la noche a RT, la conversión fue incompleta, se adicionaron otros 1.31 g (9.51 mmol) de carbonato de potasio y 1.1 ml (9.51 mmol) de 1,1,1-trifluoro-3-yodopropano y la mezcla se agitó a 60°C, durante 2 h. Después de enfriar a RT, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente dos veces con agua y una vez con solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía en un cartucho de sílica gel (Biotage, 340 g de sílica gel, fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 24:1 → 10:1). La concentración y el secado de las fracciones del producto proporcionó 2.06 g (70% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 6.88 (s, 1H), 4.12 (t, 2H), 3.91 (quart, 2H), 2.84-2.71 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.12 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.02 min, m/z = 307 $[M+H]^+$.

Ejemplo 167A

3-Etil-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carbaldehído



Método A:

5.0 g (21.0 mmol) del compuesto a partir del Ej. 165A y 7.25 g (52.5 mmol) de carbonato de potasio en una mezcla de 95 ml de acetonitrilo y 15 ml de DMF se agitaron a RT, durante 15 min, y a continuación, se adicionaron 14.1 g (63.0 mmol) de 1,1,1-trifluoro-3-yodopropano. La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de 78°C, durante aproximadamente 16 h. Después de enfriar a RT, la mezcla se diluyó con 500 ml de acetato de etilo y, en secuencia, se lavó dos veces en cada caso con 100 ml de agua y una vez con 50 ml de solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía (80 g de sílica gel, fase móvil: heptano/acetato de etilo 100:0 → 60:40). Estó proporcionó, después de la concentración de las fracciones del producto y el secado del residuo, 2.99 g (42% del teórico) del compuesto base.

Método B:

Se adicionaron con cuidado 7.8 ml (83.2 mmol) de oxicloruro de fósforo a una solución de 5.10 g (16.6 mmol) del compuesto a partir del Ej. 166A en 25.6 ml (333 mmol) de DMF. Después de que la reacción fuertemente exotérmica casi ha desaparecido, la mezcla se agitó durante otros 30 min a 100°C. Después de enfriar a RT, la mezcla de reacción se agitó cuidadosamente en 100 ml de agua con hielo. Después de 1 h de agitación, el producto precipitado se separó con succión, se lavó con agua hasta neutralidad y se secó. Estó proporcionó 5.08 g (85% del teórico, pureza del 94%) del compuesto base.

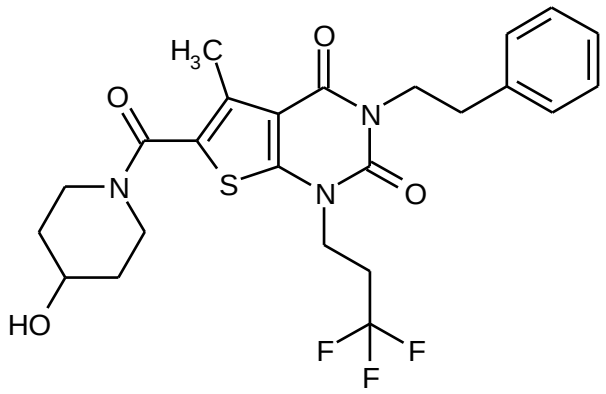
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 10.11 (s, 1H), 4.18 (t, 2H), 3.91 (quart, 2H), 2.86-2.74 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.14 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.98 min, m/z = 335 $[M+H]^+$.

Ejemplos de trabajo:

Ejemplo 1

6-[(4-Hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-3-(2-feniletil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparación del cloruro ácido*:* A RT, primero se adicionaron 61 µl (0.70 mmol) de cloruro de oxalilo y a continuación, una pequeña gota de DMF a una solución de 60 mg (0.140 mmol) del compuesto a partir del Ej. 43A en 2 ml de diclorometano. Después de que la mezcla de reacción se había agitado a RT, durante 2 h, se evaporó a sequedad en un evaporador

rotatorio. El residuo que quedaba se secó a alto vacío y a continuación, se hizo reaccionar adicionalmente en la siguiente etapa parcial.

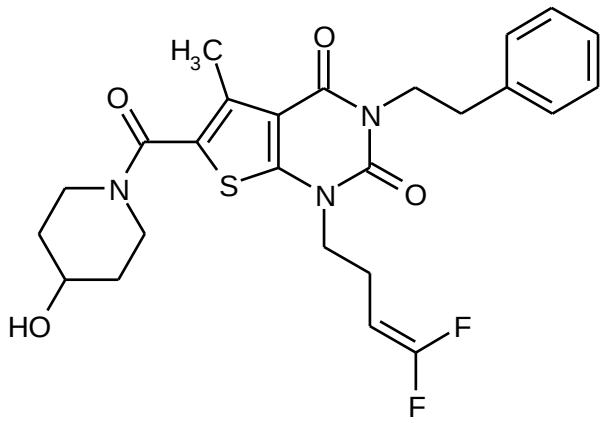
Preparación de la amida: El cloruro de ácido obtenido anteriormente se disolvió en 2 ml de THF anhidro, y esta solución se adicionó gota a gota a una solución de 17 mg (0.170 mmol) de 4-hidroxipiperidina y 49 µl (0.280 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 2 ml de THF anhidro. A continuación, se adicionaron unas pocas gotas de diclorometano, y la mezcla de reacción se agitó a RT, durante 1 h. Después de que la mezcla se ha evaporado a sequedad en un evaporador rotatorio, el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método 5). Estó proporcionó, después de la combinación de las fracciones del producto, la evaporación y secado del residuo a alto vacío, 69 mg (96% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 7.32-7.21 (m, 5H, parcialmente oscurecido por la señal de CHCl3), 4.22 (t, 2H), 4.14 (t, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.98-3.90 (br. m, 2H), 3.45-3.37 (m, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.64-2.52 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H, parcialmente oscurecido por la señal de agua).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.04 min, m/z = 510 $[M+H]^+$.

Ejemplo 2

1-(4,4-Difluorobut-3-en-1-il)-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-3-(2-feniletil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



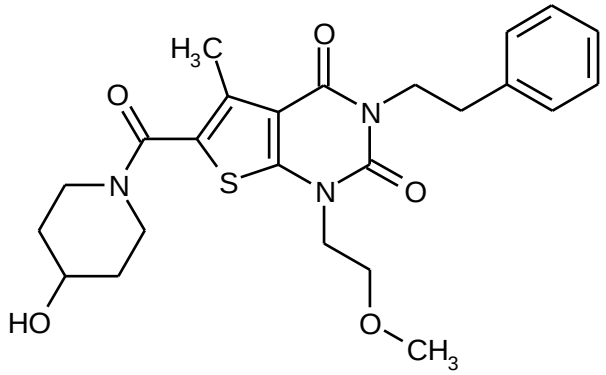
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 1, 70 mg (0.170 mmol) del compuesto a partir del Ej. 44A y 20 mg (0.20 mmol) de 4-hidroxipiperidina proporcionó 42 mg (50% del teórico) del compuesto base. En desviación al proceso descrito anteriormente, el tiempo de reacción en la segunda etapa parcial (formación de amida) no fue 1 h sino aproximadamente 16 h.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.33-7.29 (m, 2H), 7.27-7.20 (m, 3H), 4.82 (d, 1H), 4.62 (d de t de d, 1H), 4.07 (dd, 2H), 3.93 (t, 2H), 3.82-3.71 (br. m, 3H), 3.24 (m, 2H), 2.83 (dd, 2H), 2.41-2.33 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.04 min, m/z = 504 $[M+H]^+$.

Ejemplo 3

6-[(4-Hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-1-(2-metoxietil)-5-metil-3-(2-feniletil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



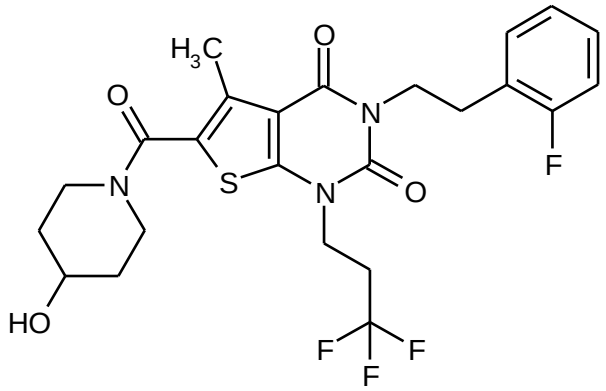
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 1, 100 mg (0.260 mmol) del compuesto a partir del Ej. 45A y 31 mg (0.310 mmol) de 4-hidroxipiperidina proporcionó 102 mg (82% del teórico) del compuesto base. En desviación al proceso descrito anteriormente, el tiempo de reacción en la segunda etapa parcial (formación de amida) no fue 1 h sino aproximadamente 16 h. En este documento, la purificación por HPLC preparativa se llevó a cabo de acuerdo con el Método 6.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.33-7.29 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 3H), 4.82 (d, 1H), 4.09-4.02 (m, 4H), 3.82-3.71 (m, 3H), 3.62 (t, 2H), 3.27-3.19 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.84 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.93 min, m/z = 472 $[M+H]^+$.

Ejemplo 4

3-[2-(2-Fluorofenil)etil]-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



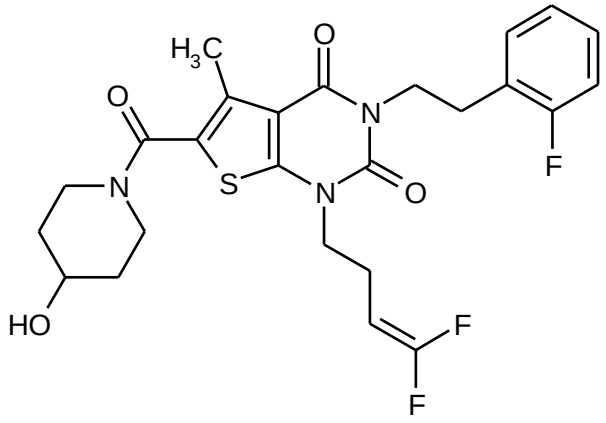
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 1, 95 mg (0.210 mmol) del compuesto a partir del Ej. 46A y 29 mg (0.287 mmol) de 4-hidroxipiperidina proporcionó 112 mg (99% del teórico) del compuesto base. En desviación al proceso descrito anteriormente, el tiempo de reacción en la segunda etapa parcial (formación de amida) no fue 1 h sino aproximadamente 16 h.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.30-7.24 (m, 2H), 7.17-7.10 (m, 2H), 4.82 (d, 1H), 4.13-4.06 (m, 4H), 3.82-3.71 (m, 3H), 3.24 (m, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.78-2.66 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.40-1.31 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.03 min, m/z = 528 $[M+H]^+$.

Ejemplo 5

1-(4,4-Difluorobut-3-en-1-il)-3-[2-(2-fluorofenil)etil]-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



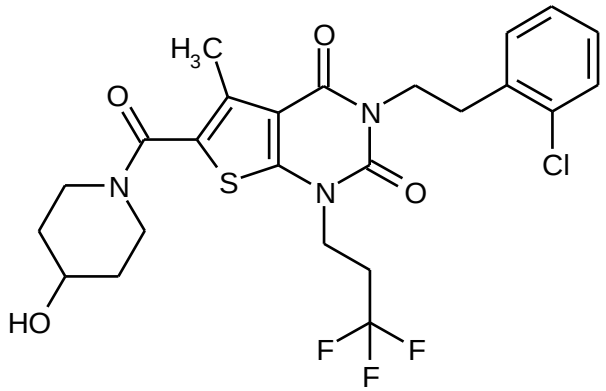
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 1, 75 mg (0.170 mmol) del compuesto a partir del Ej. 47A y 41 mg (0.405 mmol) de 4-hidroxipiperidina proporcionó 88 mg (99% del teórico) del compuesto base. En desviación al proceso descrito anteriormente, el tiempo de reacción en la primera etapa parcial (formación de cloruro ácido) fue 3 h y en la segunda etapa parcial (formación de amida) fue aproximadamente 16 h.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.30-7.24 (m, 2H), 7.16-7.10 (m, 2H), 4.81 (d, 1H), 4.60 (d de t de d, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.81-3.71 (m, 3H), 3.23 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.04 min, m/z = 522 $[M+H]^+$.

Ejemplo 6

3-[2-(2-Clorofenil)etil]-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparación del cloruro ácido*:* A RT, se adicionaron primero 71 µl (0.810 mmol) de cloruro de oxalilo y a continuación, una pequeña gota de DMF a una solución de 75 mg (0.160

mmol) del compuesto a partir del Ej. 48A en 2.5 ml de diclorometano. Después de que la mezcla de reacción se había agitado a RT, durante 2 h, esta se evaporó a sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo que quedaba se secó a alto vacío y a continuación, se hizo reaccionar adicionalmente en la siguiente etapa parcial.

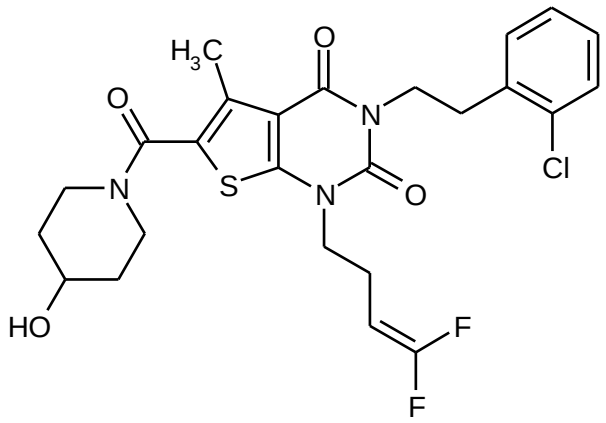
Preparación de la amida*:* El cloruro de ácido obtenido anteriormente se disolvió en 2 ml de diclorometano, y esta solución se adicionó gota a gota a una solución de 25 mg (0.240 mmol) de 4-hidroxipiperidina y 57 µl (0.330 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 2.5 ml de THF anhidro. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a RT, durante aproximadamente 16 h. Después de que la mezcla se ha evaporado a sequedad en un evaporador rotatorio, el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método 5). Estó proporcionó, después de la combinación de las fracciones del producto, la evaporación y secado del residuo a alto vacío, 83 mg (94% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.43-7.40 (m, 1H), 7.31-7.24 (m, 3H), 4.82 (d, 1H), 4.15-4.07 (m, 4H), 3.82-3.71 (m, 3H), 3.24 (m, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.78-2.66 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.40-1.31 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.08 min, m/z = 544/546 $[M+H]^+$.

Ejemplo 7

3-[2-(2-Clorofenil)etil]-1-(4,4-difluorobut-3-en-1-il)-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



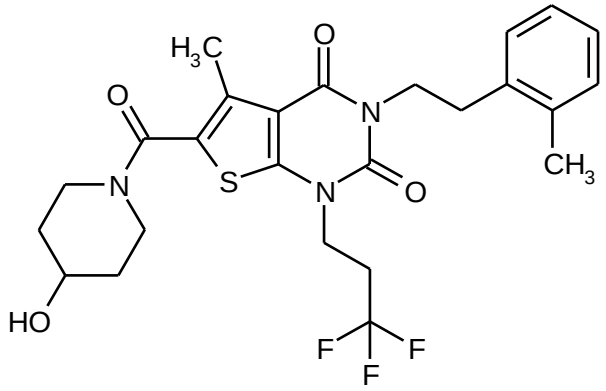
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 6, 75 mg (0.160 mmol) del compuesto a partir del Ej. 49A y 25 mg (0.250 mmol) de 4-hidroxipiperidina proporcionó 85 mg (95% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.43-7.40 (m, 1H), 7.32-7.23 (m, 3H), 4.82 (d, 1H), 4.60 (d de t de d, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.91 (t, 2H), 3.81-3.71 (m, 3H), 3.23 (m, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.38-2.32 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.10 min, m/z = 538/540 $[M+H]^+$.

Ejemplo 8

6-[(4-Hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-3-[2-(2-metilfenil)etil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



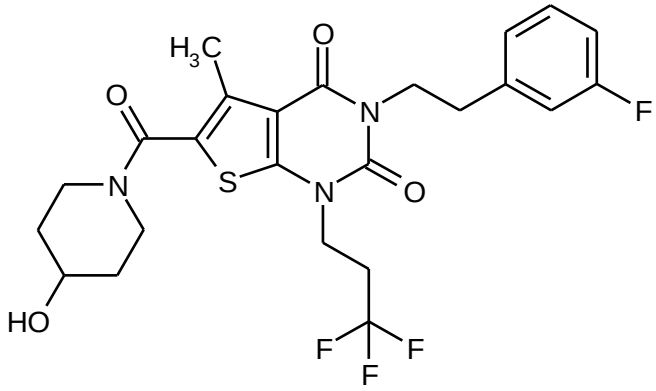
59 mg (0.104 mmol) del compuesto a partir del Ej. 63A se disolvieron en 3 ml de etanol, y se adicionaron 210 µl (0.210 mmol) de una solución 1M de hidróxido de litio en agua. Después de 1 h de agitación a RT, la mezcla de reacción se separó directamente por HPLC preparativa en sus componentes (Método 5). Las fracciones del producto se combinaron y concentraron, y el residuo se secó a alto vacío. 51 mg (93% del teórico) del compuesto base Se obtuvieron.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 7.22-7.10 (m, 4H), 4.19-4.12 (m, 4H), 4.03 (m, 1H), 3.98-3.90 (m, 2H), 3.44-3.37 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.65-2.54 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.65-1.57 (m, 2H, parcialmente oscurecido por la señal de agua).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.06 min, m/z = 524 $[M+H]^+$.

Ejemplo 9

3-[2-(3-Fluorofenil)etil]-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



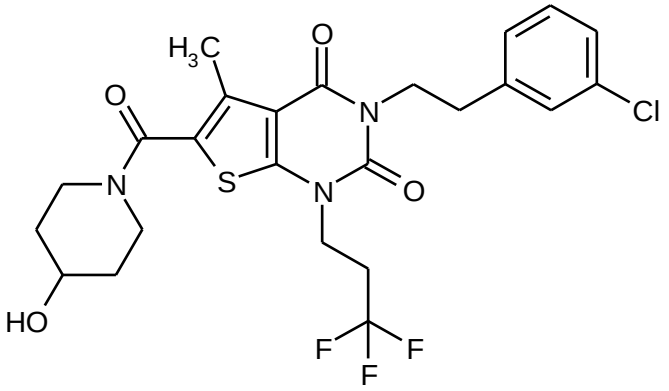
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 8, 53 mg (0.093 mmol) del compuesto a partir del Ej. 64 proporcionó 37 mg (75% del teórico) del compuesto base. En desviación al proceso descrito anteriormente, en este documento el tiempo de reacción fue 3 h.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 7.07 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.92 (dt, 1H), 4.23-4.13 (m, 4H), 4.04 (m, 1H), 3.98-3.90 (m, 2H), 3.45-3.37 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.66-2.55 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.66-1.57 (m, 2H, parcialmente oscurecido por la señal de agua).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.01 min, m/z = 528 $[M+H]^+$.

Ejemplo 10

3-[2-(3-Clorofenil)etil]-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



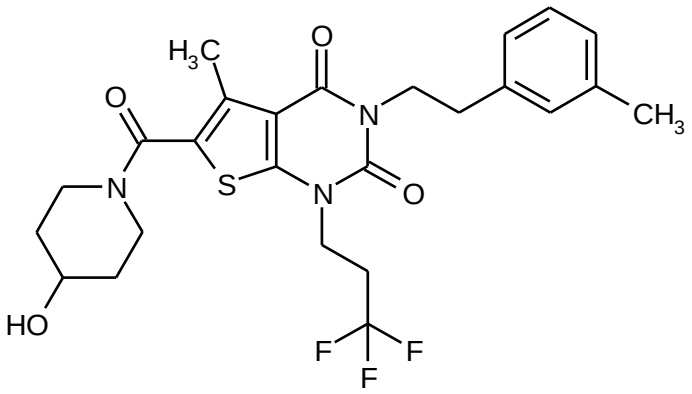
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 8, 60 mg (0.10 mmol) del compuesto a partir del Ej. 65A proporcionó 45 mg (77% del teórico, 95 % de pureza) del compuesto base. En desviación al proceso descrito anteriormente, en este documento el tiempo de reacción fue 3 h.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 7.29-7.17 (m, 4H, parcialmente oscurecido por la señal de CHCl3), 4.22-4.13 (m, 4H), 4.03 (m, 1H), 3.98-3.89 (m, 2H), 3.45-3.37 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.67-2.55 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.66-1.56 (m, 2H, parcialmente oscurecido por la señal de agua).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.06 min, m/z = 544/546 $[M+H]^+$.

Ejemplo 11

6-[(4-Hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-3-[2-(3-metilfenil)etil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



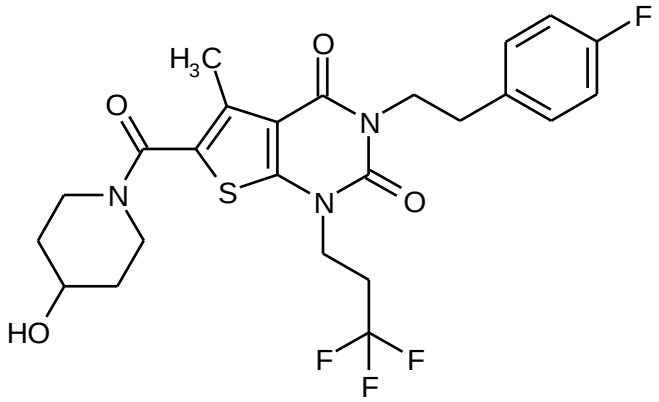
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 8, 55 mg (0.10 mmol) del compuesto a partir del Ej. 66A proporcionó 44 mg (86% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 7.20 (t, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 4.21-4.14 (m, 4H), 4.03 (m, 1H), 3.98-3.90 (m, 2H), 3.44-3.37 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.66-2.55 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.66-1.56 (m, 2H, parcialmente oscurecido por la señal de agua).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.09 min, m/z = 524 $[M+H]^+$.

Ejemplo 12

3-[2-(4-Fluorofenil)etil]-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



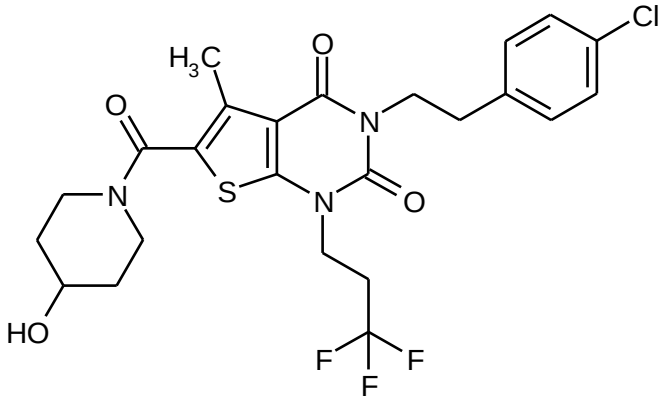
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 8, 35 mg (0.061 mmol) del compuesto a partir del Ej. 67A proporcionó 30 mg (93% del teórico) del compuesto base. En desviación al proceso descrito anteriormente, en este documento el tiempo de reacción fue 2 h.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 7.27-7.23 (m, 2H, parcialmente oscurecido por la señal de CHCl3), 6.99 (t, 2H), 4.20-4.13 (m, 4H), 4.03 (m, 1H), 3.97-3.90 (m, 2H), 3.45-3.37 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.66-2.54 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.66-1.55 (m, 2H, parcialmente oscurecido por la señal de agua).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.02 min, m/z = 528 $[M+H]^+$.

Ejemplo 13

3-[2-(4-Clorofenil)etil]-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



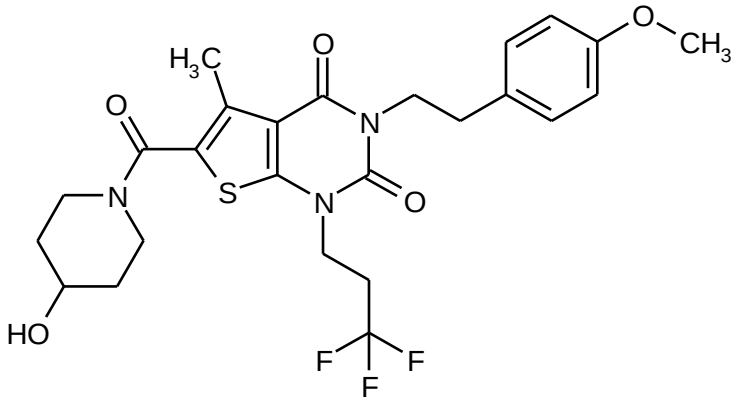
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 8, 74 mg (0.126 mmol) del compuesto a partir del Ej. 68A proporcionó 60 mg (87% del teórico) del compuesto base. En desviación al proceso descrito anteriormente, en este documento el tiempo de reacción fue 2 h.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 7.27 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 4.20-4.13 (m, 4H), 4.04 (m, 1H), 3.97-3.90 (m, 2H), 3.45-3.37 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.65-2.53 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.66-1.56 (m, 2H, parcialmente oscurecido por la señal de agua).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.10 min, m/z = 544/546 $[M+H]^+$.

Ejemplo 14

6-[(4-Hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



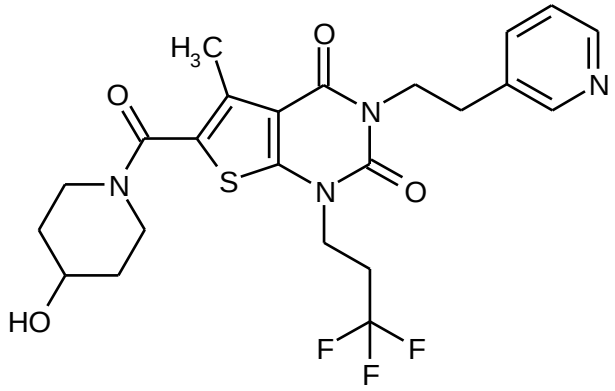
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 8, 66 mg (0.11 mmol) del compuesto a partir del Ej. 69A proporcionó 54 mg (87% del teórico) del compuesto base. En desviación al proceso descrito anteriormente, en este documento el tiempo de reacción fue 2 h.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 7.20 (d, 2H), 6.84 (d, 2H), 4.19-4.12 (m, 4H), 4.03 (m, 1H), 3.98-3.90 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.44-3.37 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.64-2.54 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H, parcialmente oscurecido por la señal de agua).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.98 min, m/z = 540 $[M+H]^+$.

Ejemplo 15

6-[(4-Hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-3-[2-(piridin-3-il)etil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



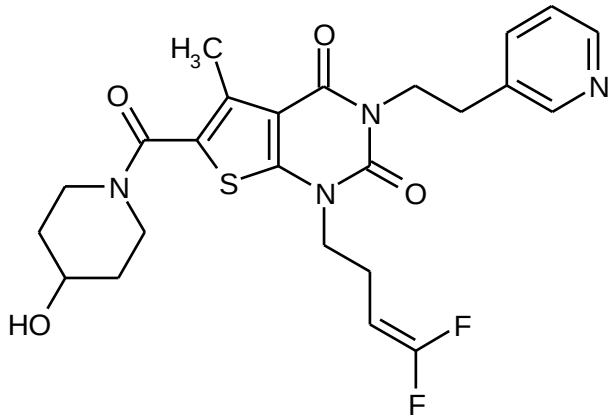
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 6, 75 mg (0.160 mmol) del compuesto a partir del Ej. 50A y 25 mg (0.250 mmol) de 4-hidroxipiperidina proporcionó 62 mg (70% del teórico, 93% de pureza) del compuesto base. Además del proceso descrito anteriormente, en este documento el producto obtenido después de la purificación por HPLC preparativa se disolvió en un poco de metanol, y la solución se pasó a través de un cartucho de bicarbonato (de Polymerlabs, Stratospheres SPE, PL-HCO_3 MP SPE, capacidad 0.9 mmol) para producir, después de la posterior evaporación y el secado del residuo a alto vacío, la base libre.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 8.44-8.41 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 4.82 (d, 1H), 4.13-4.08 (m, 4H), 3.82-3.71 (m, 3H), 3.24 (m, 2H), 2.88 (t, 2H), 2.81-2.68 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.41-1.31 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.60 min, m/z = 511 $[M+H]^+$.

Ejemplo 16

1-(4,4-Difluorobut-3-en-1-il)-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-3-[2-(piridin-3-il)etil]tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



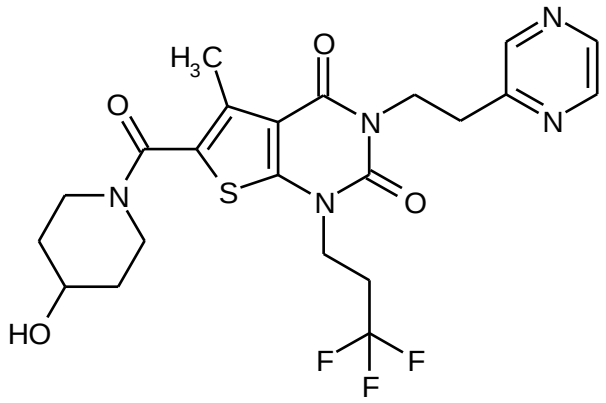
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 6, 75 mg (0.160 mmol) del compuesto a partir del Ej. 51A y 25 mg (0.250 mmol) de 4-hidroxipiperidina proporcionó 50 mg (61% del teórico) del compuesto base. Además del proceso descrito anteriormente, en este documento el producto obtenido después de la purificación por HPLC preparativa se disolvió en un poco de metanol, y la solución se pasó a través de un cartucho de bicarbonato (de Polymerlabs, Stratospheres SPE, PL-HCO_3 MP SPE, capacidad 0.9 mmol) para producir, después de la posterior evaporación y el secado del residuo a alto vacío, la base libre.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 8.44-8.41 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 4.82 (ancho, 1H), 4.61 (d de t de d, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.92 (t, 2H), 3.81-3.72 (m, 3H), 3.24 (m, 2H), 2.88 (t, 2H), 2.39-2.33 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.40-1.31 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.63 min, m/z = 505 $[M+H]^+$.

Ejemplo 17

6-[(4-Hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-3-[2-(pirazin-2-il)etil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



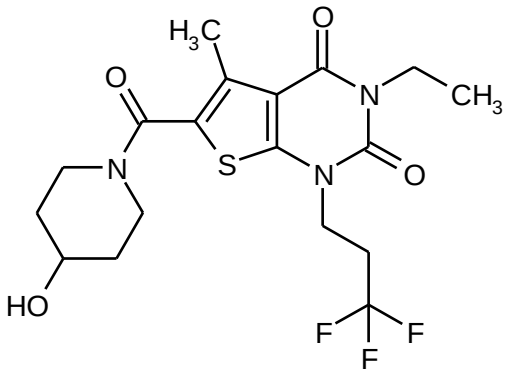
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 8, 90 mg (0.08 mmol, pureza aproximadamente 50%) del compuesto a partir del Ej. 70A proporcionó 35 mg (85% del teórico) del compuesto base. Además del proceso descrito anteriormente, en este documento el producto obtenido después de la purificación por HPLC preparativa se disolvió en un poco de metanol, y la solución se pasó a través de un cartucho de bicarbonato (de Polymerlabs, Stratospheres SPE, PL-HCO_3 MP SPE, capacidad 0.9 mmol) para producir, después de la posterior evaporación y el secado del residuo a alto vacío, la base libre.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 8.50 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.13 (t, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.98-3.90 (m, 2H), 3.44-3.37 (m, 2H), 3.18 (t, 2H), 2.65-2.53 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.66-1.56 (m, 2H, oscurecido por la señal de agua).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.77 min, m/z = 512 $[M+H]^+$.

Ejemplo 18

3-Etil-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparación del cloruro ácido*:* A RT, se adicionaron primero 2.5 ml (28.6 mmol) de cloruro de oxalilo y a continuación, una gota de DMF a una solución de 2.0 g (5.71 mmol) del compuesto a partir del Ej. 52A en 60 ml de diclorometano. Después de que la mezcla de reacción se había agitado a RT, durante 2 h, esta se evaporó a sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo que quedaba se secó a alto vacío y a continuación, se hizo reaccionar adicionalmente en la siguiente etapa parcial.

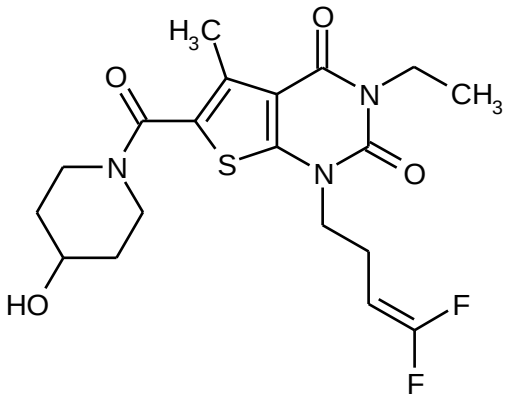
Preparación de la amida: El cloruro de ácido obtenido anteriormente se disolvió en 30 ml de THF anhidro, y esta solución se adicionó gota a gota a una solución de 693 mg (6.85 mmol) de 4-hidroxipiperidina y 2 ml (11.4 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 30 ml de THF anhidro. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a RT, durante aproximadamente 16 h. Después de que la mezcla se ha evaporado a sequedad en un evaporador rotatorio, se adicionaron aproximadamente 100 ml de agua al residuo y la mezcla se extrajo tres veces en cada caso con aproximadamente 150 ml de acetato de etilo. El extracto orgánico combinado se lavó con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y evaporó. A RT, el residuo obtenido de esta manera se agitó en una mezcla de 30 ml de pentano y 0.5 ml de éter dietílico durante 2 h. A continuación, la mezcla se filtró y el sólido se lavó con un poco de pentano y se secó bajo alto vacío. Estó proporcionó 2.32 g (91% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.81 (d, 1H), 4.13 (t, 2H), 3.91 (quart, 2H), 3.82-3.71 (m, 3H), 3.24 (m, 2H), 2.85-2.73 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.39-1.30 (m, 2H), 1.13 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.84 min, m/z = 434 $[M+H]^+$.

Ejemplo 19

1-(4,4-Difluorobut-3-en-1-il)-3-etil-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



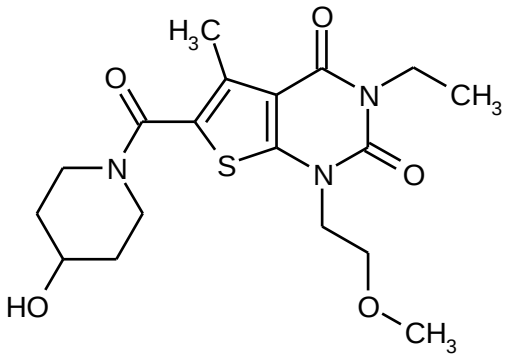
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 1, 70 mg (0.20 mmol) del compuesto a partir del Ej. 53A y 25 mg (0.240 mmol) de 4-hidroxipiperidina proporcionó 70 mg (80% del teórico) del compuesto base. En desviación al proceso descrito anteriormente, el tiempo de reacción en la primera etapa parcial (formación de cloruro ácido) fue solo 1 h y en la segunda etapa parcial (formación de amida) no fue 1 h sino aproximadamente 16 h.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.81 (d, 1H), 4.63 (d de t de d, 1H), 3.96-3.88 (m, 4H), 3.81-3.71 (m, 3H), 3.23 (m, 2H), 2.42-2.36 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.39-1.30 (m, 2H), 1.12 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.84 min, m/z = 428 $[M+H]^+$.

Ejemplo 20

3-Etil-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-1-(2-metoxietil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



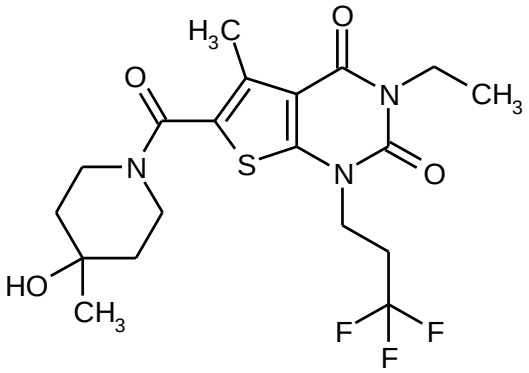
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 1, 75 mg (0.220 mmol) del compuesto a partir del Ej. 54A y 27 mg (0.270 mmol) de 4-hidroxipiperidina proporcionó 57 mg (64% del teórico) del compuesto base. En desviación al proceso descrito anteriormente, el tiempo de reacción en la primera etapa parcial (formación de cloruro ácido) fue solo 1 h.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.81 (d, 1H), 4.05 (t, 2H), 3.91 (quart, 2H), 3.82-3.70 (m, 3H), 3.65 (t, 2H), 3.26-3.19 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.39-1.30 (m, 2H), 1.12 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.72 min, m/z = 396 $[M+H]^+$.

Ejemplo 21

3-Etil-6-[(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparación del cloruro ácido: A RT, se adicionaron primero 125 µl (1.43 mmol) de cloruro de oxalilo y a continuación, una gota de DMF a una solución de 100 mg (0.290 mmol) del compuesto a partir del Ej. 52A en 3 ml de diclorometano. Después de que la mezcla de reacción se había agitado a RT, durante 1 h, esta se evaporó a sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo que quedaba se secó a alto vacío y a continuación, se hizo reaccionar adicionalmente en la siguiente etapa parcial.

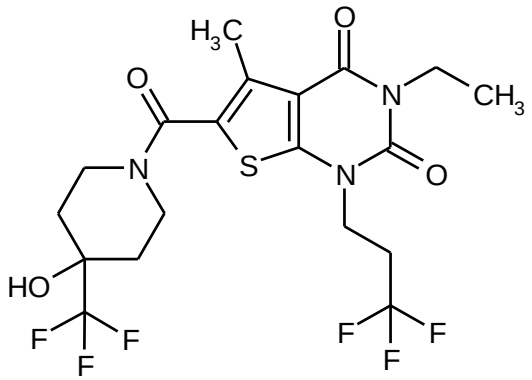
Preparación de la amida: El cloruro de ácido obtenido anteriormente se disolvió en 3 ml de THF anhidro, y se adicionaron 40 mg (0.340 mmol) de 4-metilpiperidin-4-ol [disponible comercialmente; lit. por ejemplo: J. M. McManus *et al*., *J. Med. Chem.* 1965, 8 (6), 766-776] y 100 µl (0.570 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a RT, durante aproximadamente 16 h. Después de que la mezcla se ha evaporado a sequedad en un evaporador rotatorio, el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método 5). Estó proporcionó, después de la combinación de las fracciones del producto, la evaporación y secado del residuo a alto vacío, 113 mg (88% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.47 (s, 1H), 4.12 (t, 2H), 3.91 (quart, 2H), 3.72 (ancho, 2H), 3.36 (ancho, 2H), 2.85-2.73 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.53-1.40 (m, 4H), 1.15 (s, 3H), 1.13 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.90 min, m/z = 448 $[M+H]^+$.

Ejemplo 22

3-Etil-6-{[4-hidroxi-4-(trifluorometil)piperidin-1-il]carbonil}-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



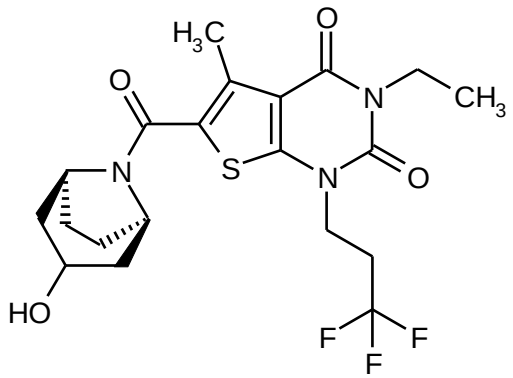
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 21, 100 mg (0.290 mmol) del compuesto a partir del Ej. 52A y 70 mg (0.340 mmol) de 4-trifluorometilpiperidin-4-ol [disponible comercialmente; lit. por ejemplo: WO 2005/103002-A2, producto intermedio 1] proporcionó 135 mg (94% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 6.19 (s, 1H), 4.13 (t, 2H), 4.02 (ancho, 2H), 3.91 (quart, 2H), 3.22 (br. t, 2H), 2.86-2.73 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.76-1.61 (m, 4H), 1.12 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.97 min, m/z = 502 $[M+H]^+$.

Ejemplo 23

3-Etil-6-[(3-hidroxi-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

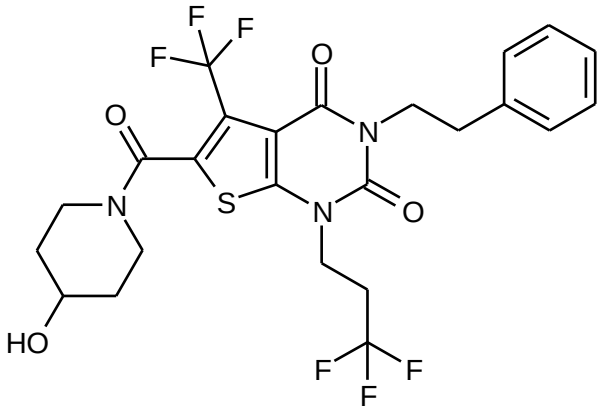


En sucesión, las soluciones de 35 mg (0.10 mmol) del compuesto a partir del Ej. 52A y 45.6 mg (0.120 mmol) de HATU en cada caso 300 µl de DMF y 35 µl (0.20 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina se adicionaron a 12.7 mg (0.10 mmol) de 8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ol [G. B. Kok *et al*., *J. Org. Chem.* 2010, 75 (14), 4806-4811]. Después de un tiempo de reacción de aproximadamente 16 h a RT, la mezcla de reacción se separó directamente por HPLC preparativa en sus componentes (Método 8). Las fracciones del producto se combinaron y concentraron, y el residuo se secó a alto vacío. Estó proporcionó 29 mg (52% del teórico, 80% puro) del compuesto base.

LC/MS (Método 3, ESIpos): R_t = 0.98 min, m/z = 460 $[M+H]^+$.

Ejemplo 24

6-[(4-Hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-(2-feniletil)-5-(trifluorometil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparación del cloruro ácido: A RT, se adicionaron primero 67 µl (0.760 mmol) de cloruro de oxalilo y a continuación, una pequeña gota de DMF a una solución de 75 mg (0.150 mmol) del compuesto a partir del Ej. 55A en 2.2 ml de diclorometano. Después de que la mezcla de reacción se había agitado a RT, durante 2 h, esta se evaporó a sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo que quedaba se secó a alto vacío y a continuación, se hizo reaccionar adicionalmente en la siguiente etapa parcial.

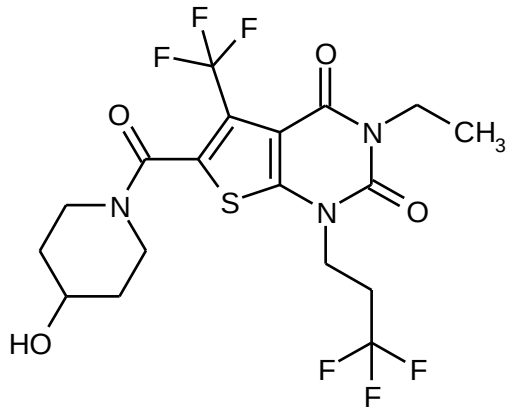
Preparación de la amida: El cloruro de ácido obtenido anteriormente se disolvió en 2 ml de THF anhidro, y esta solución se adicionó gota a gota a una solución de 20 mg (0.20 mmol) de 4-hidroxipiperidina y 53 µl (0.310 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 1 ml de diclorometano. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a RT, durante 1 h. La mezcla se evaporó a sequedad en un evaporador rotatorio, y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Método 5). Estó proporcionó, después de la combinación de las fracciones del producto, la evaporación y secado del residuo a alto vacío, 72 mg (84% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.34-7.29 (m, 2H), 7.27-7.21 (m, 3H), 4.86 (d, 1H), 4.16 (m, 2H), 4.07 (m, 2H), 3.97 (ancho, 1H), 3.76 (ancho, 1H), 3.45 (ancho, 1H), 3.35-3.21 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.87-2.73 (m, 4H), 1.84-1.65 (ancho, 2H), 1.45-1.28 (ancho, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.07 min, m/z = 564 $[M+H]^+$.

Ejemplo 25

3-Etil-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-(trifluorometil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



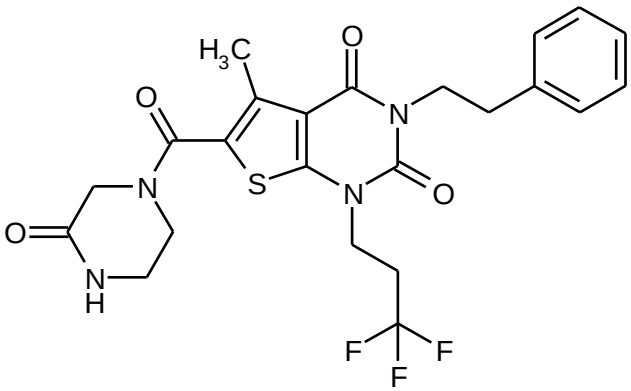
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 24, 55 mg (0.140 mmol) del compuesto a partir del Ej. 56A y 18 mg (0.180 mmol) de 4-hidroxipiperidina proporcionó 64 mg (97% del teórico) del compuesto base. En desviación al proceso descrito anteriormente, el tiempo de reacción en la segunda etapa parcial (formación de amida) fue aproximadamente 16 h.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.85 (d, 1H), 4.16 (t, 2H), 4.02-3.88 (m, 3H), 3.76 (ancho, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.32-3.22 (br. m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.88-2.76 (m, 2H), 1.83-1.64 (ancho, 2H), 1.43-1.25 (ancho, 2H), 1.13 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.87 min, m/z = 488 $[M+H]^+$.

Ejemplo 26

5-Metil-6-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-3-(2-feniletil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparación del cloruro ácido: A RT, se adicionaron primero 77 µl (0.880 mmol) de cloruro de oxalilo y a continuación, una pequeña gota de DMF a una solución de 75 mg (0.180 mmol) del compuesto a partir del Ej. 43A en 2 ml de diclorometano. Después de que la mezcla de reacción se había agitado a RT, durante 1 h, esta se evaporó a sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo que quedaba se secó a alto vacío y a continuación, se hizo reaccionar adicionalmente en la siguiente etapa parcial.

Preparación de la amida: El cloruro de ácido obtenido anteriormente se disolvió en 2 ml de THF anhidro, y se adicionaron 21 mg (0.210 mmol) de piperazin-2-ona y 61 µl (0.350 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a RT, durante aproximadamente 16 h. Después de que la mezcla se ha evaporado a sequedad en un

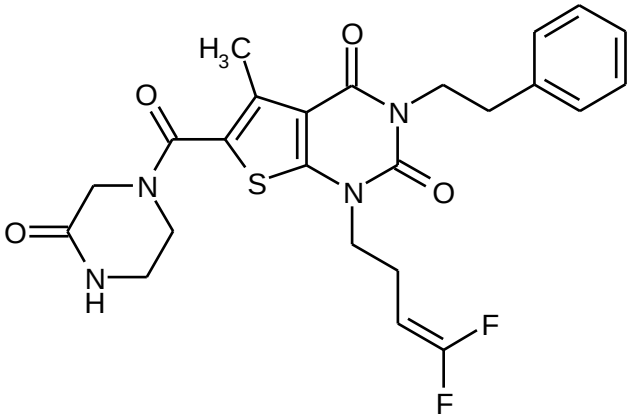
evaporador rotatorio, el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método 5). Estó proporcionó, después de la combinación de las fracciones del producto, la evaporación y secado del residuo a alto vacío, 85 mg (95% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 8.16 (s, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 3H), 4.13 (t, 2H), 4.07 (m, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.82-2.71 (m, 2H), 2.41 (s, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.97 min, m/z = 509 $[M+H]^+$.

Ejemplo 27

1-(4,4-Difluorobut-3-en-1-il)-5-metil-6-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-3-(2-feniletil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



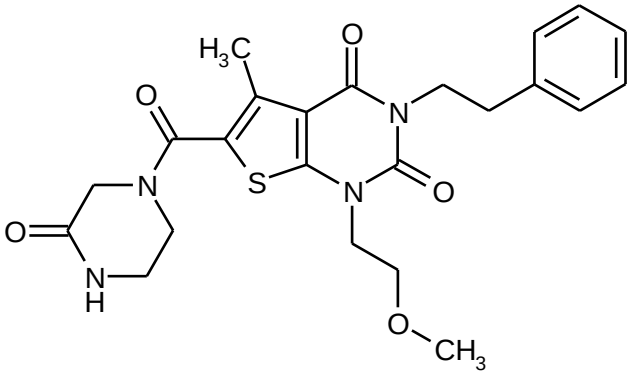
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 26, 75 mg (0.180 mmol) del compuesto a partir del Ej. 44A y 21 mg (0.210 mmol) de piperazin-2-ona proporcionó 88 mg (93% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 8.16 (s, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 3H), 4.62 (d de t de d, 1H), 4.07 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.94 (t, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.38 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.00 min, m/z = 503 $[M+H]^+$.

Ejemplo 28

1-(2-Metoxietil)-5-metil-6-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-3-(2-feniletil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



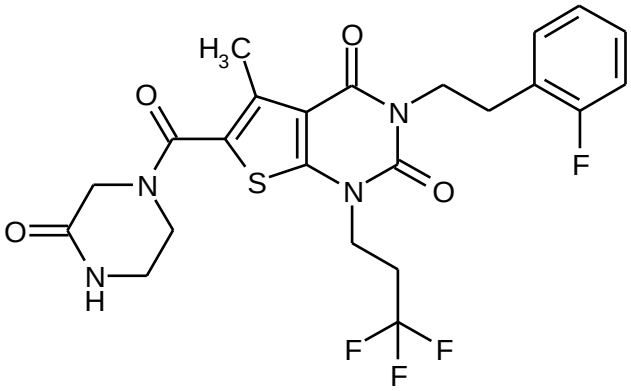
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 26, 75 mg (0.190 mmol) del compuesto a partir del Ej. 45A y 23 mg (0.230 mmol) de piperazin-2-ona proporcionó 82 mg (90% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 8.15 (s, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 3H), 4.09-4.03 (m, 4H), 4.04 (s, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.26-3.22 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.84 (m, 2H), 2.39 (s, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.86 min, m/z = 471 $[M+H]^+$.

Ejemplo 29

3-[2-(2-Fluorofenil)etil]-5-metil-6-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparación del cloruro ácido*:* A RT, se adicionaron primero 74 µl (0.840 mmol) de cloruro de oxalilo y a continuación, una pequeña gota de DMF a una solución de 75 mg (0.170 mmol) del compuesto a partir del Ej. 46A en 1.9 ml de diclorometano. Después de que la mezcla de reacción se había agitado a RT, durante 1 h, esta se evaporó a sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo que quedaba se secó a alto vacío y a continuación, se hizo reaccionar adicionalmente en la siguiente etapa parcial.

Preparación de la amida: El cloruro de ácido obtenido anteriormente se disolvió en 1.9 ml de THF anhidro, y 20 mg (0.20 mmol) de piperazin-2-ona y 59 µl (0.340 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina se adicionaron. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a RT, durante aproximadamente 16 h. Después de que la mezcla se ha evaporado a sequedad en un evaporador rotatorio, el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método 5).

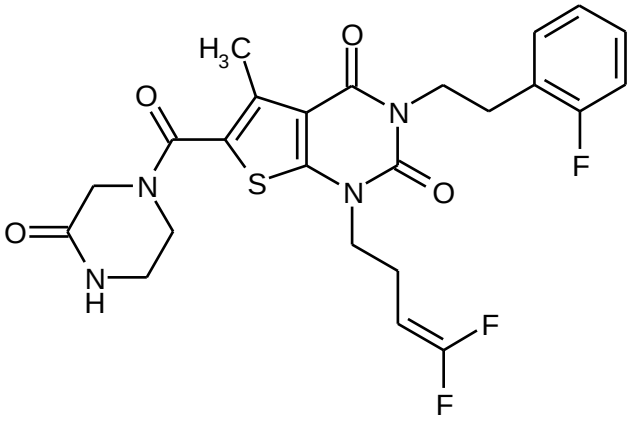
Estó proporcionó, después de la combinación de las fracciones del producto, la evaporación y secado del residuo a alto vacío, 65 mg (73% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 8.16 (s, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.17-7.10 (m, 2H), 4.13-4.07 (m, 4H), 4.04 (s, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.91 (t, 2H), 2.78-2.66 (m, 2H), 2.38 (s, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.98 min, m/z = 527 $[M+H]^+$.

Ejemplo 30

1-(4,4-Difluorobut-3-en-1-il)-3-[2-(2-fluorofenil)etil]-5-metil-6-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



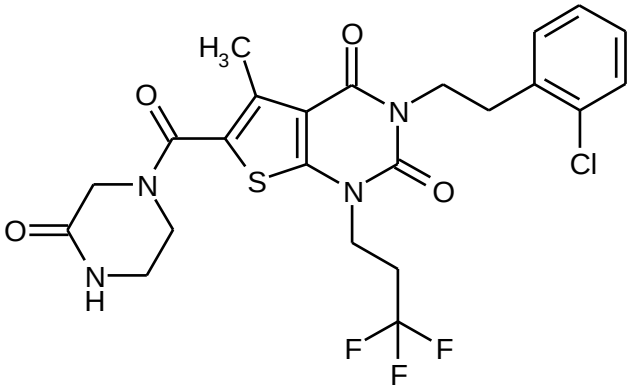
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 29, 75 mg (0.170 mmol) del compuesto a partir del Ej. 47A y 21 mg (0.210 mmol) de piperazin-2-ona proporcionó 60 mg (64% del teórico, 95 % de pureza) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 8.16 (s, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.16-7.10 (m, 2H), 4.60 (d de t de d, 1H), 4.10 (t, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.92 (t, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.39-2.32 (m, 2H), 2.37 (s, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.98 min, m/z = 521 $[M+H]^+$.

Ejemplo 31

3-[2-(2-Clorofenil)etil]-5-metil-6-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparación del cloruro ácido: A RT, se adicionaron primero 71 µl (0.810 mmol) de cloruro de oxalilo y a continuación, una pequeña gota de DMF a una solución de 75 mg (0.160 mmol) del compuesto a partir del Ej. 48A en 2.5 ml de diclorometano. Después de que la mezcla de reacción se había agitado a RT, durante 2 h, esta se evaporó a sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo que quedaba se secó a alto vacío y a continuación, se hizo reaccionar adicionalmente en la siguiente etapa parcial.

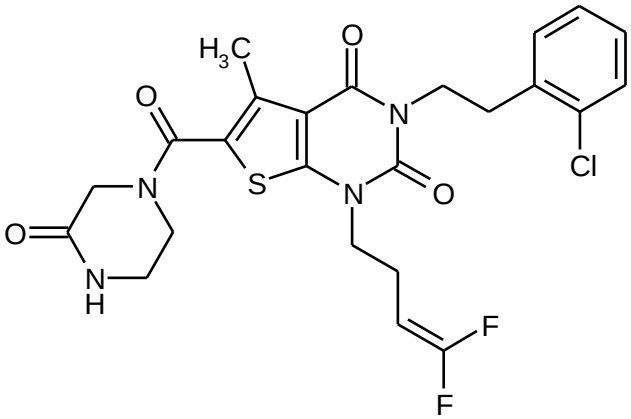
Preparación de la amida: El cloruro de ácido obtenido anteriormente se disolvió en 2 ml de diclorometano, y esta solución se adicionó gota a gota a una solución de 24 mg (0.240 mmol) de piperazin-2-ona y 57 µl (0.330 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 2.5 ml de THF anhidro. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a RT, durante aproximadamente 16 h. Después de que la mezcla se ha evaporado a sequedad en un evaporador rotatorio, el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método 5). Estó proporcionó, después de la combinación de las fracciones del producto, la evaporación y secado del residuo a alto vacío, 75 mg (84% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 8.16 (s, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.31-7.24 (m, 3H), 4.15-4.08 (m, 4H), 4.04 (s, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.00 (t, 2H), 2.78-2.67 (m, 2H), 2.38 (s, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.01 min, m/z = 543/545 $[M+H]^+$.

Ejemplo 32

3-[2-(2-Clorofenil)etil]-1-(4,4-difluorobut-3-en-1-il)-5-metil-6-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



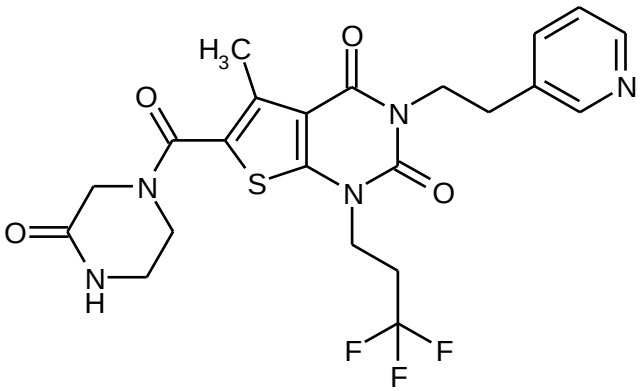
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 31, 75 mg (0.170 mmol) del compuesto a partir del Ej. 49A y 25 mg (0.250 mmol) de piperazin-2-ona proporcionó 71 mg (80% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 8.15 (s, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.32-7.23 (m, 3H), 4.60 (d de t de d, 1H), 4.13 (t, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.91 (t, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.39-2.32 (m, 2H), 2.37 (s, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.03 min, m/z = 537/539 $[M+H]^+$.

Ejemplo 33

5-Metil-6-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-3-[2-(piridin-3-il)etil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparación del cloruro ácido: A RT, se adicionaron primero 71 µl (0.810 mmol) de cloruro de oxalilo y a continuación, una pequeña gota de DMF a una solución de 75 mg (0.160 mmol) del compuesto a partir del Ej. 50A en 2.5 ml de diclorometano. Después de que la mezcla de reacción se había agitado a RT, durante 2 h, esta se evaporó a sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo que quedaba se secó a alto vacío y a continuación, se hizo reaccionar adicionalmente en la siguiente etapa parcial.

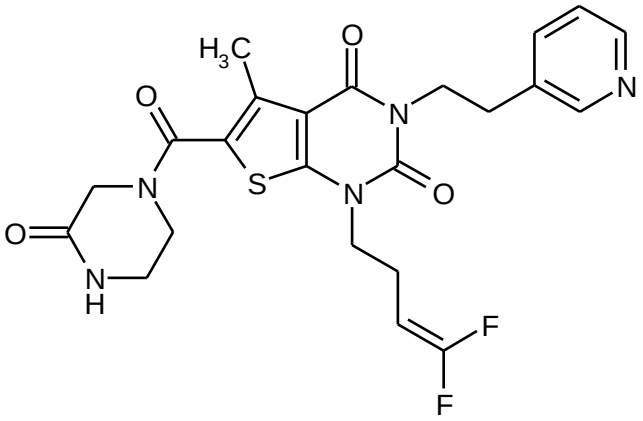
Preparación de la amida: El cloruro de ácido obtenido anteriormente se disolvió en 4 ml de diclorometano, y esta solución se adicionó gota a gota a una solución de 24 mg (0.240 mmol) de piperazin-2-ona y 84 µl (0.490 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 2.5 ml de THF anhidro. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a RT, durante aproximadamente 16 h. Después de que la mezcla se ha evaporado a sequedad en un evaporador rotatorio, el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método 5). Después de la combinación y concentración de las fracciones del producto, el residuo se disolvió en un poco de metanol y la solución se pasó sobre un cartucho de bicarbonato (Polymerlabs, Stratospheres SPE, PL-HCO_3 MP SPE, capacidad 0.9 mmol). La posterior evaporación y el secado a alto vacío proporcionó 86 mg (100% del teórico) del compuesto base como la base libre.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 8.44-8.42 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 4.13-4.08 (m, 4H), 4.05 (s, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.89 (t, 2H), 2.81-2.69 (m, 2H), 2.38 (s, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.57 min, m/z = 510 $[M+H]^+$.

Ejemplo 34

1-(4,4-Difluorobut-3-en-1-il)-5-metil-6-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-3-[2-(piridin-3-il)etil]tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



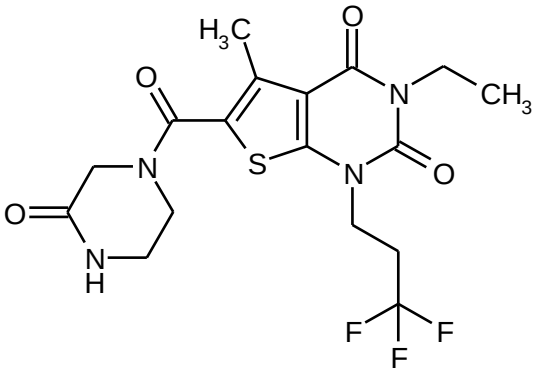
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 33, 75 mg (0.160 mmol) del compuesto a partir del Ej. 51A y 25 mg (0.250 mmol) de piperazin-2-ona proporcionó 52 mg (63% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 8.44-8.41 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 4.61 (d de t de d, 1H), 4.11 (t, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.92 (t, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.88 (t, 2H), 2.40-2.33 (m, 2H), 2.38 (s, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.59 min, m/z = 504 $[M+H]^+$.

Ejemplo 35

3-Etil-5-metil-6-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



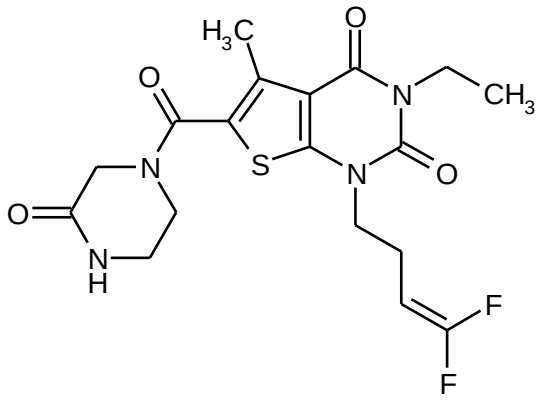
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 26, 100 mg (0.290 mmol) del compuesto a partir del Ej. 52A y 34 mg (0.340 mmol) de piperazin-2-ona proporcionó 49 mg (39% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 8.15 (s, 1H), 4.13 (t, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.91 (quart, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.85-2.73 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.13 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.76 min, m/z = 433 $[M+H]^+$.

Ejemplo 36

1-(4,4-Difluorobut-3-en-1-il)-3-etil-5-metil-6-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



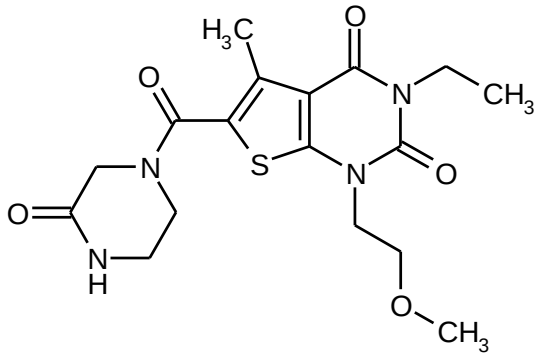
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 26, 75 mg (0.220 mmol) del compuesto a partir del Ej. 53A y 26 mg (0.260 mmol) de piperazin-2-ona proporcionó 73 mg (74% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 8.15 (s, 1H), 4.63 (d de t de d, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.96-3.88 (m, 4H), 3.68 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.43-2.37 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.12 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.81 min, m/z = 427 $[M+H]^+$.

Ejemplo 37

3-Etil-1-(2-metoxietil)-5-metil-6-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



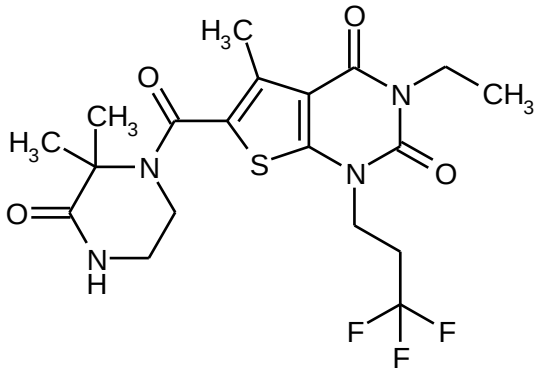
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 26, 75 mg (0.240 mmol) del compuesto a partir del Ej. 54A y 29 mg (0.290 mmol) de piperazin-2-ona proporcionó 84 mg (88% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 8.15 (s, 1H), 4.05 (t, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.91 (quart, 2H), 3.69-3.63 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 3.25-3.21 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.13 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.63 min, m/z = 395 $[M+H]^+$.

Ejemplo 38

6-[(2,2-Dimetil-3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-3-etil-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

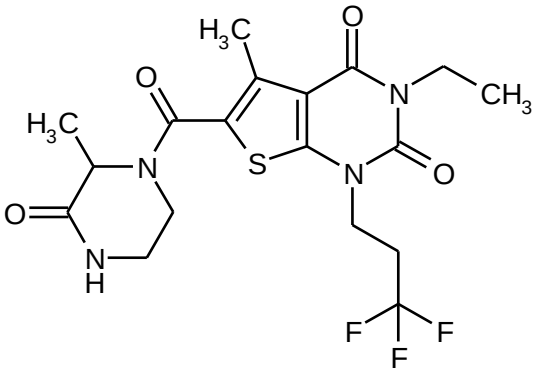


De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 23, 12.8 mg (0.10 mmol) de 3,3-dimetilpiperazin-2-ona [A. Benjahad *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 1994, 35 (51), 9545-9548] y 35 mg (0.10 mmol) del compuesto a partir del Ej. 52A proporcionó 33 mg (53% del teórico, pureza 75%) del compuesto base.

LC/MS (Método 3, ESIpos): R_t = 0.97 min, m/z = 461 $[M+H]^+$.

Ejemplo 39

3-Etil-5-metil-6-[(2-metil-3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (*racemato*)

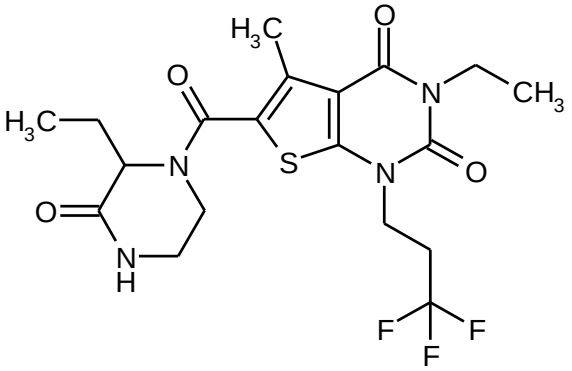


De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 23, 11.4 mg (0.10 mmol) de 3-metilpiperazin-2-ona [K. M. Beck *et al.*, *J. Amer. Chem. Soc.* 1952, 74 (3), 605-608] y 35 mg (0.10 mmol) del compuesto a partir del Ej. 52A proporcionó 20 mg (46% del teórico) del compuesto base.

LC/MS (Método 3, ESIpos): R_t = 0.91 min, m/z = 447 $[M+H]^+$.

Ejemplo 40

3-Etil-6-[(2-etil-3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (*racemato*)

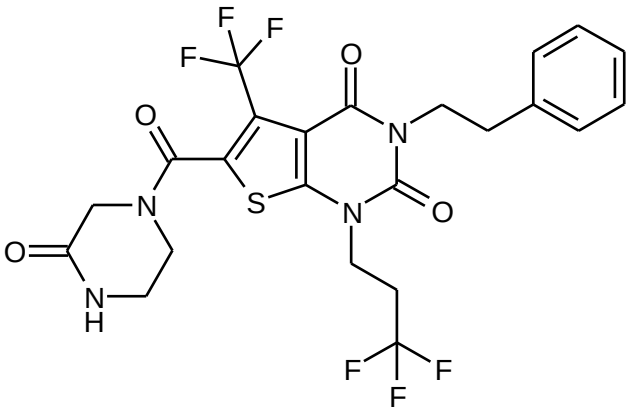


De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 23, 12.8 mg (0.10 mmol) de 3-etilpiperazin-2-ona [S. R. Aspinall, *J. Amer. Chem. Soc.* 1940, 62 (5), 1202-1204] y 35 mg (0.10 mmol) del compuesto a partir del Ej. 52A proporcionó 15 mg (32% del teórico) del compuesto base.

LC/MS (Método 3, ESIpos): R_t = 0.94 min, m/z = 461 $[M+H]^+$.

Ejemplo 41

6-[(3-Oxopiperazin-1-il)carbonil]-3-(2-feniletil)-5-(trifluorometil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Preparación del cloruro ácido: A RT, se adicionaron primero 66 µl (0.760 mmol) de cloruro de oxalilo y a continuación, una pequeña gota de DMF a una solución de 75 mg (0.150 mmol) del compuesto a partir del Ej. 55A en 2.2 ml de diclorometano. Después de que la mezcla de reacción se había agitado a RT, durante 2 h, esta se evaporó a sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo que quedaba se secó a alto vacío y a continuación, se hizo reaccionar adicionalmente en la siguiente etapa parcial.

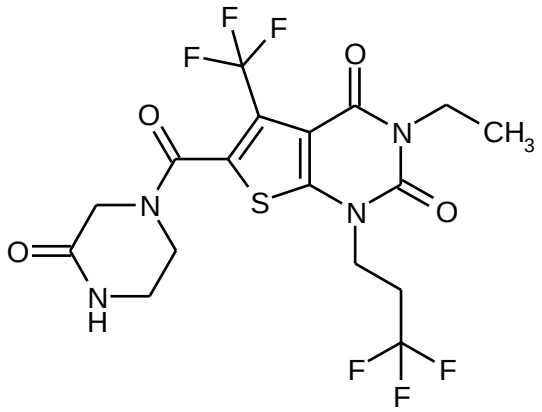
Preparación de la amida: El cloruro de ácido obtenido anteriormente se disolvió en 2.2 ml de THF anhidro, y esta solución se adicionó gota a gota a una solución de 20 mg (0.20 mmol) de piperazin-2-ona y 53 µl (0.310 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina en 1 ml de diclorometano. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a RT, durante aproximadamente 16 h. Después de que la mezcla se ha evaporado a sequedad en un evaporador rotatorio, el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método 5). Estó proporcionó, después de la combinación de las fracciones del producto, la evaporación y secado del residuo a alto vacío, 22 mg (24% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 8.20 (s, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.27-7.21 (m, 3H), 4.17 (m, 2H), 4.11-4.04 (m, 3H), 3.89-3.76 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.30-3.12 (m, 2H), 2.88-2.74 (m, 4H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.02 min, m/z = 563 $[M+H]^+$.

Ejemplo 42

3-Etil-6-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-5-(trifluorometil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



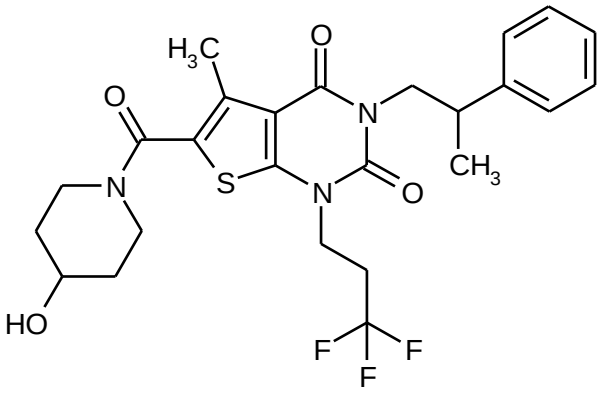
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 41, 55 mg (0.140 mmol) del compuesto a partir del Ej. 56A y 18 mg (0.180 mmol) de piperazin-2-ona proporcionó 56 mg (85% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 8.19 (s, 1H), 4.17 (m, 2H), 4.09 (ancho, 1H), 3.92 (quart, 2H), 3.85 (ancho, 1H), 3.79 (ancho, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.26 (ancho, 1H), 3.18 (ancho, 1H), 2.88-2.76 (m, 2H), 1.14 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.82 min, m/z = 487 $[M+H]^+$.

Ejemplo 43

6-[(4-Hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-3-(2-fenilpropil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (racemato)



230 mg (0.407 mmol) del compuesto a partir del Ej. 71A se disolvieron en 8 ml de etanol, y se adicionaron 813 µl (0.813 mmol) de una solución 1M de hidróxido de litio en agua. Después de 1 h de agitación a RT, la mezcla de reacción se separó directamente por HPLC preparativa en sus componentes (Método 5). Las fracciones del producto se combinaron y concentraron, y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 176 mg (82% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.31-7.24 (m, 4H), 7.22-7.18 (m, 1H), 4.82 (d, 1H), 4.12-4.05 (m, 3H), 3.95 (dd, 1H), 3.82-3.71 (m, 3H), 3.28-3.19 (m, 3H), 2.77-2.65 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.40-1.31 (m, 2H), 1.19 (d, 3H).

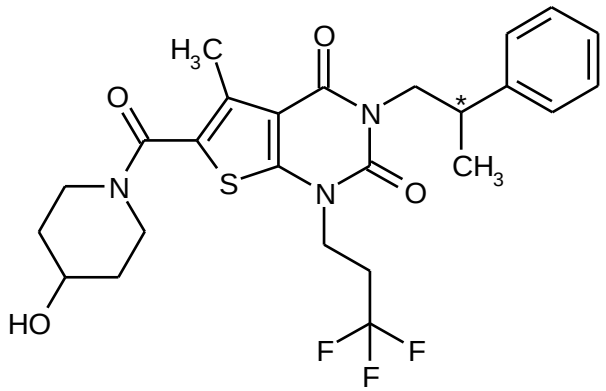
LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.06 min, m/z = 524 $[M+H]^+$.

Separación de los enantiómeros:

168 mg (0.321 mmol) del compuesto racémico a partir del Ej. 43 se disolvieron en 2 ml de etanol y, en 8 porciones, separadas en los enantiómeros por HPLC preparativa en una fase quiral (véase Los ejemplos 44 y 45) [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 20 mm; fase móvil: isohexano/etanol 1:1; velocidad de flujo: 20 ml/min, temperatura: 23°C; detección: 220 nm]:

Ejemplo 44

6-[(4-Hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-3-(2-fenilpropil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (enantiómero *1*)



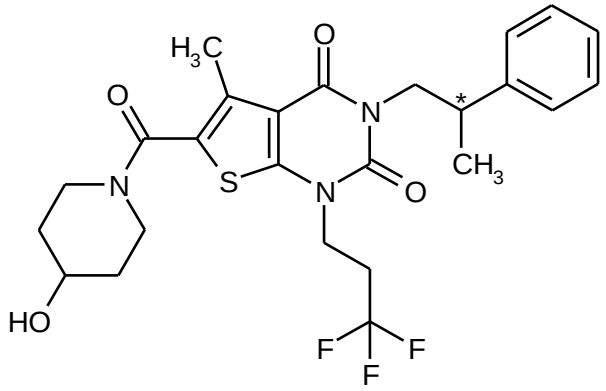
Rendimiento: 54 mg (64% del teórico)

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.31-7.24 (m, 4H), 7.22-7.18 (m, 1H), 4.82 (s, ancho, 1H), 4.12-4.05 (m, 3H), 3.95 (dd, 1H), 3.82-3.71 (m, 3H), 3.28-3.19 (m, 3H), 2.77-2.65 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.40-1.31 (m, 2H), 1.19 (d, 3H).

HPLC analítica[columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 4.6 mm; fase móvil: isohexano/etanol 1:1; velocidad de flujo: 1 ml/min, temperatura: 30°C; detección: 220 nm]: R_t = 4.39 min, 99.9% ee.

Ejemplo 45

6-[(4-Hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-3-(2-fenilpropil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (enantiómero 2)



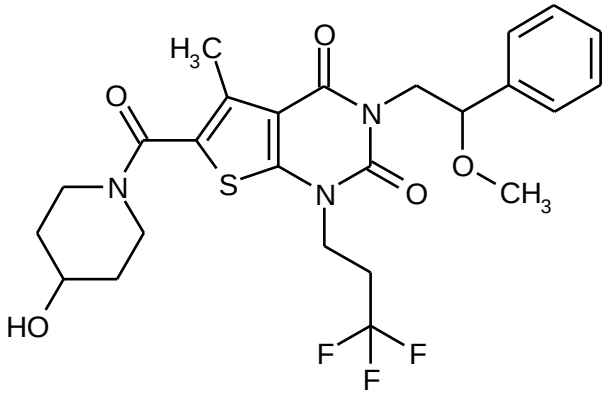
Rendimiento: 58 mg (69% del teórico)

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.31-7.24 (m, 4H), 7.22-7.18 (m, 1H), 4.82 (s, ancho, 1H), 4.12-4.05 (m, 3H), 3.95 (dd, 1H), 3.82-3.71 (m, 3H), 3.28-3.19 (m, 3H), 2.77-2.65 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.40-1.31 (m, 2H), 1.19 (d, 3H).

HPLC analítica [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 4.6 mm; fase móvil: isohexano/etanol 1:1; velocidad de flujo: 1 ml/min, temperatura: 30°C; detección: 220 nm]: R_t = 6.76 min, 99.9% ee.

Ejemplo 46

6-[(4-Hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-(2-metoxi-2-feniletil)-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (racemato)



249 mg (0.428 mmol) del compuesto a partir del Ej. 72A se disolvieron en 8 ml de etanol, y se adicionaron 856 µl (0.856 mmol) de una solución 1M de hidróxido de litio en agua. Después de 1 h de agitación a RT, la mezcla de reacción se separó directamente por HPLC preparativa en sus componentes (Método 5). Las fracciones del producto se combinaron y concentraron, y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 172 mg (74% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.41-7.37 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 3H), 4.82 (d, 1H), 4.58 (dd, 1H), 4.35 (dd, 1H), 4.18-4.04 (m, 2H), 3.84-3.71 (m, 4H), 3.28-3.20 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.79-2.67 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.41-1.31 (m, 2H).

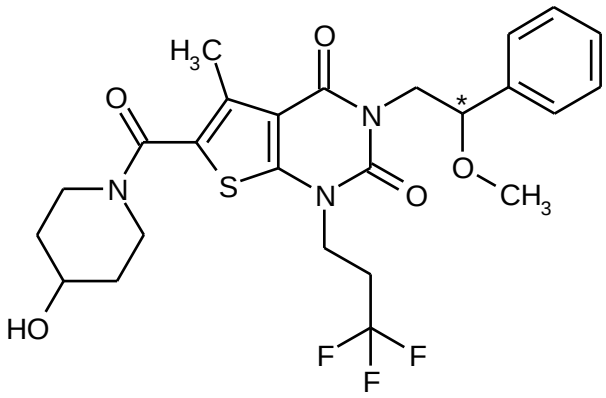
LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.00 min, m/z = 540 $[M+H]^+$.

Separación de los enantiómeros:

160 mg (0.298 mmol) del compuesto racémico a partir del Ej. 46 se disolvieron en 6 ml de etanol y, en 6 porciones, separadas en los enantiómeros por HPLC preparativa en una fase quiral (véase Los ejemplos 47 y 48) [columna: Daicel Chiralcel OZ-H, 5 µm, 250 mm x 20 mm; fase móvil: etanol; velocidad de flujo: 25 ml/min, temperatura: 50°C; detección: 220 nm]:

Ejemplo 47

6-[(4-Hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-(2-metoxi-2-feniletil)-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (*enantiómero 2*)



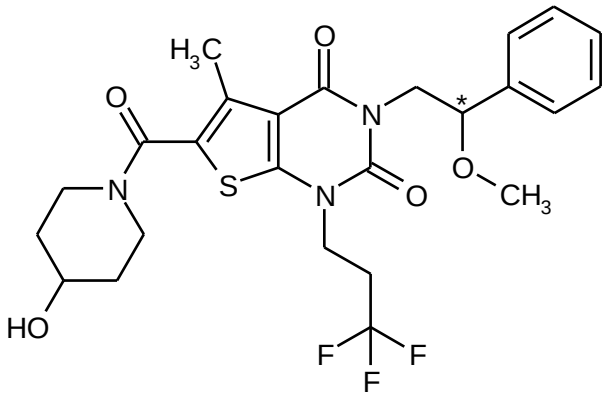
Rendimiento: 68 mg (85% del teórico)

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.41-7.37 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 3H), 4.82 (d, 1H), 4.57 (dd, 1H), 4.35 (dd, 1H), 4.18-4.04 (m, 2H), 3.84-3.71 (m, 4H), 3.28-3.20 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.79-2.67 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.41-1.31 (m, 2H).

HPLC analítica [columna: Daicel Chiralcel OZ-H, 5 µm, 250 mm x 4.6 mm; fase móvil: etanol; velocidad de flujo: 1 ml/min, temperatura: 50°C; detección: 220 nm]: R_t = 14.25 min, 99.9% ee.

Ejemplo 48

6-[(4-Hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-(2-metoxi-2-feniletil)-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (*enantiómero 1*)



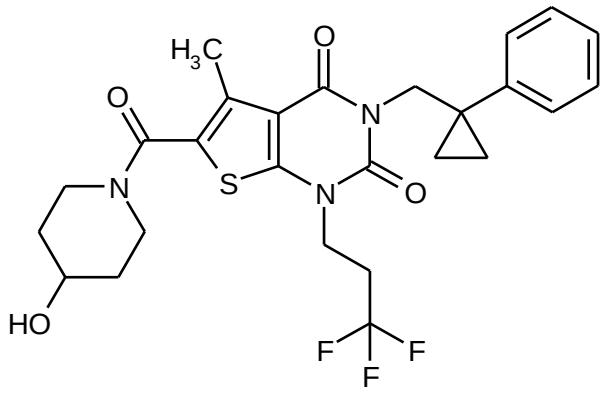
Rendimiento: 70 mg (87% del teórico)

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.41-7.37 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 3H), 4.82 (d, 1H), 4.58 (dd, 1H), 4.35 (dd, 1H), 4.18-4.04 (m, 2H), 3.84-3.71 (m, 4H), 3.28-3.20 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.79-2.67 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.41-1.31 (m, 2H).

HPLC analítica [columna: Daicel Chiralcel OZ-H, 5 µm, 250 mm x 4.6 mm; fase móvil: etanol; velocidad de flujo: 1 ml/min, temperatura: 50°C; detección: 220 nm]: R_t = 6.54 min, 99.9% ee.

Ejemplo 49

6-[(4-Hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-3-[(1-fenilciclopropil)metil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



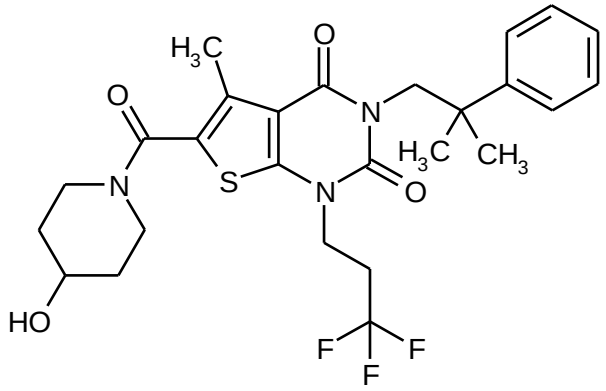
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 43, 54 mg (0.094 mmol) del compuesto a partir del Ej. 73A proporcionó 38 mg (75% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.26-7.19 (m, 4H), 7.17-7.12 (m, 1H), 4.82 (d, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.99 (t, 2H), 3.81-3.71 (m, 3H), 3.26-3.20 (m, 2H), 2.63-2.52 (m, 2H, parcialmente oscurecido por señal de DMSO), 2.31 (s, 3H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.40-1.31 (m, 2H), 0.95 (m, 2H), 0.72 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.08 min, m/z = 536 $[M+H]^+$.

Ejemplo 50

6-[(4-Hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-3-(2-metil-2-fenilpropil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



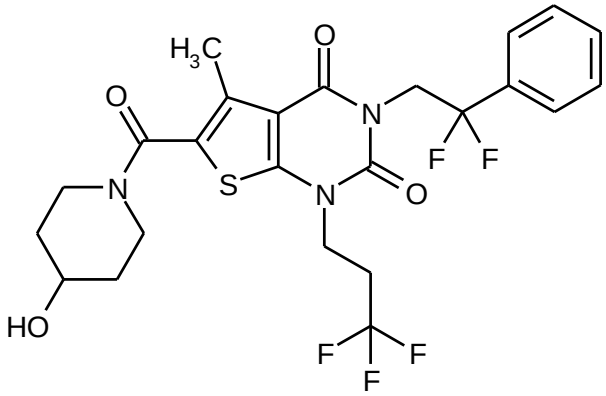
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 43, 96 mg (0.166 mmol) del compuesto a partir del Ej. 74A proporcionó 68 mg (76% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.43 (d, 2H), 7.32 (t, 2H), 7.21 (t, 1H), 4.82 (d, 1H), 4.11-4.04 (m, 4H), 3.82-3.71 (m, 3H), 3.28-3.21 (m, 2H), 2.77-2.65 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.40-1.31 (m, 2H), 1.28 (s, 6H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.08 min, m/z = 538 $[M+H]^+$.

Ejemplo 51

3-(2,2-Difluoro-2-feniletil)-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



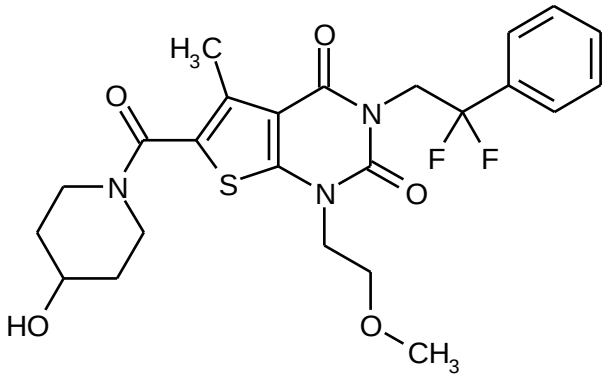
Se adicionaron sucesivamente 21 mg (0.208 mmol) de 4-hidroxipiperidina, 39 µl (0.225 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina y 79 mg (0.208 mmol) de HATU a una solución de 80 mg (0.173 mmol) del compuesto a partir del Ej. 100A en 2.5 ml de DMF anhidra. Después de un tiempo de reacción de aproximadamente 16 h a RT, la mezcla de reacción se separó directamente por HPLC preparativa en sus componentes (Método 5). Las fracciones del producto se combinaron y concentraron, y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 88 mg (93% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.57-7.49 (m, 5H), 4.80 (ancho, 1H), 4.62 (t, 2H), 4.12 (t, 2H), 2.82-2.72 (m, 3H), 3.29-3.21 (m, 2H), 2.79-2.67 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.41-1.31 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.98 min, m/z = 546 $[M+H]^+$.

Ejemplo 52

3-(2,2-Difluoro-2-feniletil)-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-1-(2-metoxietil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



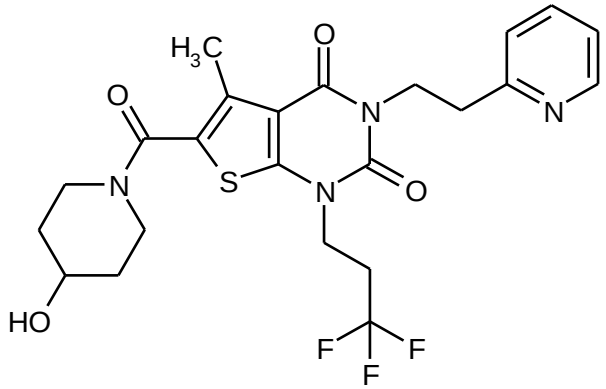
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 51, 80 mg (0.188 mmol) del compuesto a partir del Ej. 101A y 23 mg (0.226 mmol) de 4-hidroxipiperidina proporcionó 90 mg (94% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.57-7.50 (m, 5H), 4.80 (d, 1H), 4.62 (t, 2H), 4.04 (t, 2H), 3.82-3.71 (m, 3H), 3.59 (t, 2H), 3.27-3.21 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.40-1.32 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.90 min, m/z = 508 $[M+H]^+$.

Ejemplo 53

6-[(4-Hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-3-[2-(piridin-2-il)etil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



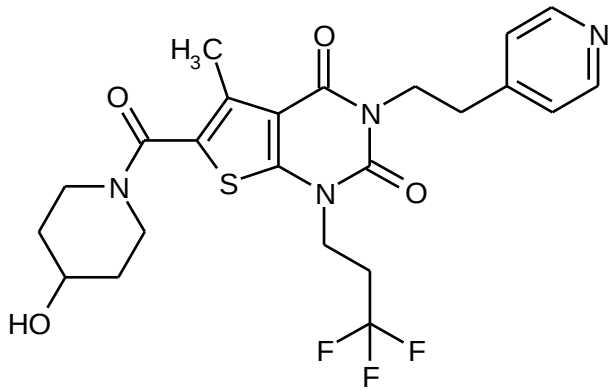
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 43, 110 mg (0.199 mmol) del compuesto a partir del Ej. 75A proporcionó 35 mg (33% del teórico, 96 % de pureza) del compuesto base. Además del proceso descrito anteriormente, en este documento el producto obtenido después de la HPLC preparativa se disolvió una vez más en un poco de metanol, y la solución se pasó a través de un cartucho de bicarbonato (de Polymerlabs, Stratospheres SPE, PL-HCO_3 MP SPE, capacidad 0.9 mmol) para convertir la sal del ácido fórmico en la base libre.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 8.47 (d, 1H), 7.71 (dt, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 4.82 (d, 1H), 4.22 (t, 1H), 4.11 (t, 1H), 3.82-3.72 (m, 3H), 3.28-3.21 (m, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.81-2.69 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.40-1.31 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.63 min, m/z = 511 $[M+H]^+$.

Ejemplo 54

6-[(4-Hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-3-[2-(piridin-4-il)etil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



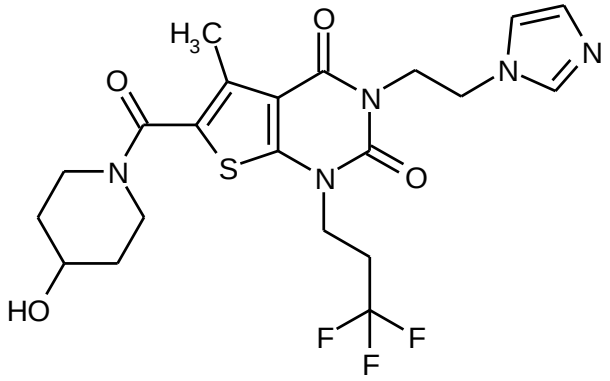
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 43, 54 mg (0.098 mmol) del compuesto a partir del Ej. 76A proporcionó 24 mg (43% del teórico, pureza 90%) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 8.47 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 4.82 (d, 1H), 4.14-4.09 (m, 4H), 3.81-3.71 (m, 3H), 3.28-3.20 (m, 2H), 2.88 (t, 2H), 2.82-2.70 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.40-1.31 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.58 min, m/z = 511 $[M+H]^+$.

Ejemplo 55

6-[(4-Hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-[2-(1*H*-imidazol-1-il)etil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 43, 100 mg (0.185 mmol) del compuesto a partir del Ej. 77A proporcionó 18 mg (19% del teórico) del compuesto base. Además del proceso descrito anteriormente, en este documento el producto obtenido después de la

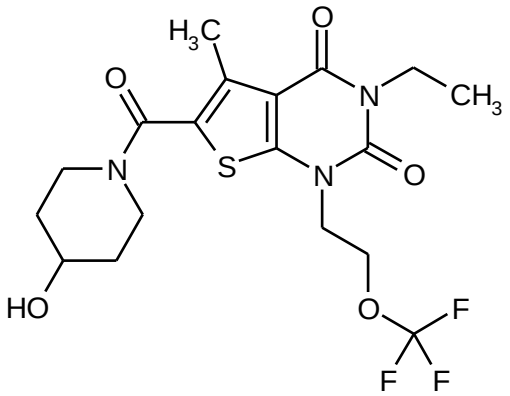
HPLC preparativa se disolvió una vez más en un poco de metanol, y la solución se pasó a través de un cartucho de bicarbonato (de Polymerlabs, Stratospheres SPE, PL-HCO_3 MP SPE, capacidad 0.9 mmol) para convertir la sal del ácido fórmico en la base libre.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.56 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.82 (d, 1H), 4.22-4.17 (m, 4H), 4.08 (t, 2H), 3.81-3.71 (m, 3H), 3.27-3.20 (m, 2H), 2.80-2.68 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.40-1.31 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.49 min, m/z = 500 $[M+H]^+$.

Ejemplo 56

3-Etil-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-[2-(trifluorometoxi)etil]tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



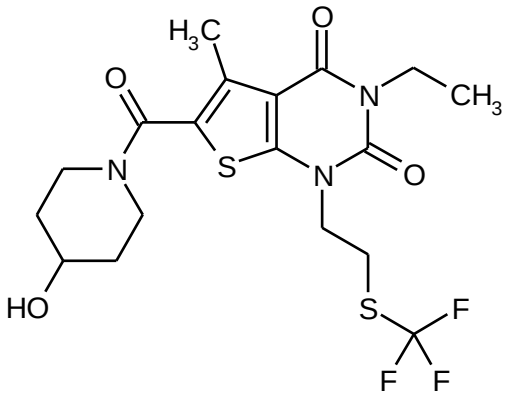
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 43, 59 mg (0.121 mmol) del compuesto a partir del Ej. 83A proporcionó 44 mg (80% del teórico) del compuesto base. En este caso, el tiempo de reacción fue 2 h, y purificación por HPLC preparativa se llevó a cabo de acuerdo con el Método 12.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.41 (t, 2H), 4.22 (t, 2H), 3.91 (quart, 2H), 3.80-3.71 (m, 3H), 3.26-3.19 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.79-1.71 (m, 2H), 1.39-1.29 (m, 2H), 1.12 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.83 min, m/z = 450 $[M+H]^+$.

Ejemplo 57

3-Etil-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-{2-[(trifluorometil)sulfanil]etil}tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



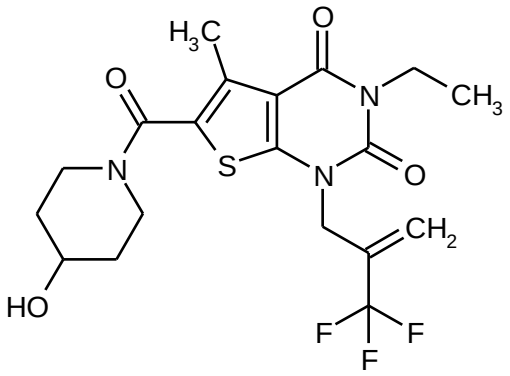
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 43, 67 mg (0.133 mmol) del compuesto a partir del Ej. 84A proporcionó 47 mg (76% del teórico) del compuesto base. En este caso, el tiempo de reacción fue 2 h, y la purificación por HPLC preparativa se llevó a cabo de acuerdo con el Método 12.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.16 (t, 2H), 3.91 (quart, 2H), 3.81-3.71 (m, 3H), 3.37 (t, 2H), 3.26-3.20 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.39-1.30 (m, 2H), 1.12 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.90 min, m/z = 466 $[M+H]^+$.

Ejemplo 58

3-Etil-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-[2-(trifluorometil)prop-2-en-1-il]tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



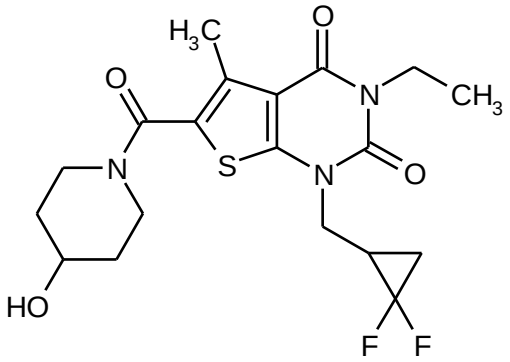
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 43, 69 mg (0.142 mmol) del compuesto a partir del Ej. 85A proporcionó 49 mg (78% del teórico) del compuesto base. En este caso, el tiempo de reacción fue 2 h, y purificación por HPLC preparativa se llevó a cabo de acuerdo con el Método 14.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 6.02 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.93 (quart, 2H), 3.80-3.70 (m, 3H), 3.26-3.19 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.38-1.29 (m, 2H), 1.13 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.84 min, m/z = 446 $[M+H]^+$.

Ejemplo 59

1-[(2,2-Difluorociclopropil)metil]-3-etil-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (racemato)



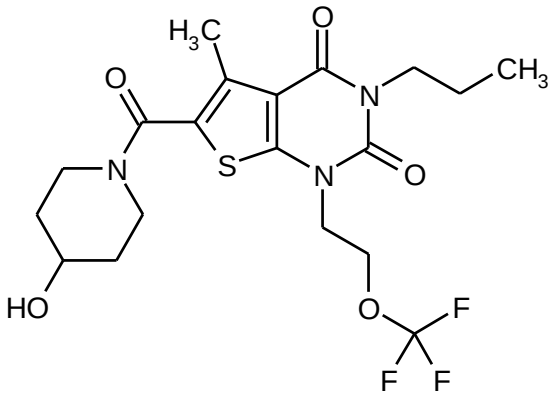
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 43, 62 mg (0.132 mmol) del compuesto a partir del Ej. 86A proporcionó 57 mg (100% del teórico) del compuesto base. En este caso, el tiempo de reacción fue 2 h, y purificación por HPLC preparativa se llevó a cabo de acuerdo con el Método 14.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.15 (m, 1H), 4.00-3.88 (m, 4H), 3.81-3.70 (m, 3H), 3.27-3.20 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.28-2.17 (m, 1H), 1.79-1.67 (m, 3H), 1.53-1.44 (m, 1H), 1.39-1.30 (m, 2H), 1.13 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.80 min, m/z = 428 $[M+H]^+$.

Ejemplo 60

6-[(4-Hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-3-propil-1-[2-(trifluorometoxi)etil]tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



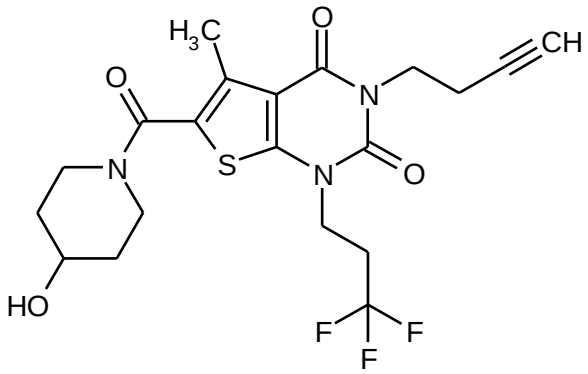
32 mg (0.316 mmol) de 4-hidroxipiperidina, 60 µl (0.342 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina y 120 mg (0.316 mmol) de HATU se adicionaron sucesivamente a una solución de 100 mg (0.263 mmol) del compuesto a partir del Ej. 102A en 3 ml de DMF anhidra. Después de un tiempo de reacción de aproximadamente 16 h a RT, la mezcla de reacción se separó directamente por HPLC preparativa en sus componentes (Método 5). Las fracciones del producto se combinaron y concentraron, y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 101 mg (82% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.79 (d, 1H), 4.41 (t, 2H), 4.22 (t, 2H), 3.84 (t, 2H), 3.80-3.70 (m, 3H), 3.26-3.19 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.79-1.71 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.39-1.30 (m, 2H), 0.87 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.88 min, m/z = 464 $[M+H]^+$.

Ejemplo 61

3-(But-3-in-1-il)-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



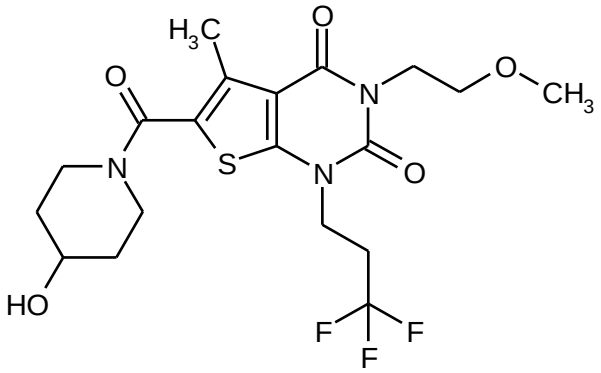
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 43, 81 mg (0.162 mmol) del compuesto a partir del Ej. 79A proporcionó 48 mg (64% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.81 (d, 1H), 4.13 (t, 2H), 4.01 (t, 2H), 3.81-3.71 (m, 3H), 3.27-3.20 (m, 2H), 2.88 (t, 1H), 2.85-2.72 (m, 2H), 2.51-2.44 (m, 2H, parcialmente oscurecido por señal de DMSO), 2.38 (s, 3H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.39-1.31 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.83 min, m/z = 458 $[M+H]^+$.

Ejemplo 62

6-[(4-Hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-(2-metoxietil)-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



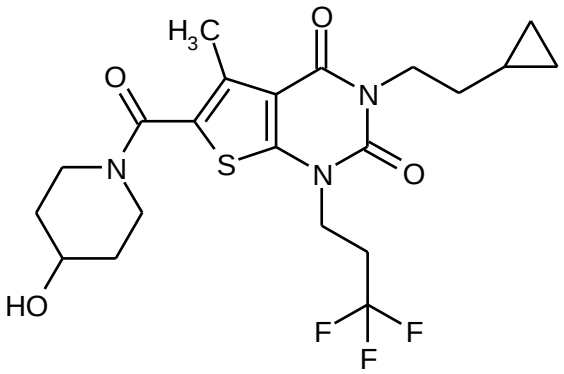
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 43, 88 mg (0.174 mmol) del compuesto a partir del Ej. 79A proporcionó 40 mg (49% del teórico) del compuesto base. En este documento, el producto obtenido después de la HPLC preparativa se trituró de nuevo con pentano.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.81 (d, 1H), 4.13 (t, 2H), 4.06 (t, 2H), 3.82-3.71 (m, 3H), 3.50 (t, 2H), 3.27-3.20 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.85-2.72 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.77 min, m/z = 464 $[M+H]^+$.

Ejemplo 63

3-(2-Ciclopropiletil)-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



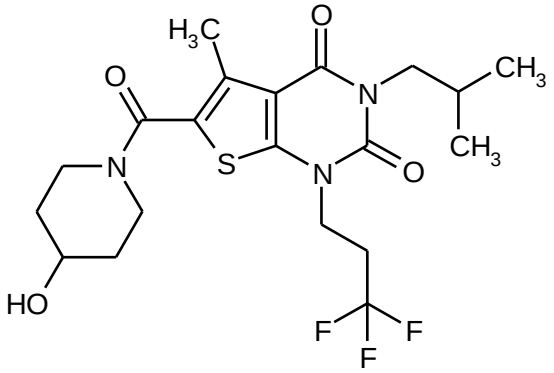
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 43, 50 mg (0.097 mmol) del compuesto a partir del Ej. 80A proporcionó 37 mg (80% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.81 (d, 1H), 4.12 (t, 2H), 3.95 (t, 2H), 3.81-3.71 (m, 3H), 3.27-3.20 (m, 2H), 2.85-2.73 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.44 (quart, 2H), 1.39-1.30 (m, 2H), 0.72-0.65 (m, 1H), 0.41-0.37 (m, 2H), 0.01 (m, 2H, sustancialmente oscurecido por la señal de TMS).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.95 min, m/z = 474 $[M+H]^+$.

Ejemplo 64

6-[(4-Hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-isobutil-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



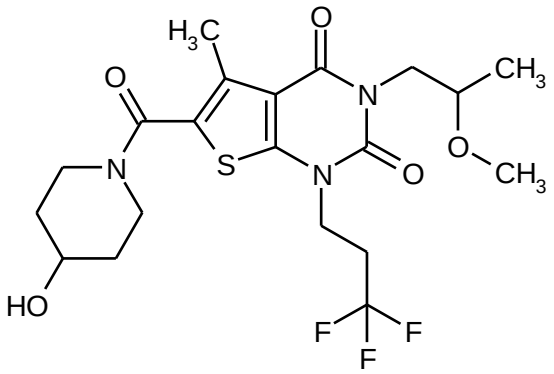
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 43, 87 mg (0.173 mmol) del compuesto a partir del Ej. 81A proporcionó 65 mg (81% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.81 (d, 1H), 4.13 (t, 2H), 3.82-3.70 (m, 5H), 3.27-3.20 (m, 2H), 2.85-2.73 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 2H), 0.86 (d, 6H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.96 min, m/z = 462 $[M+H]^+$.

Ejemplo 65

6-[(4-Hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-(2-metoxipropil)-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (racemato)



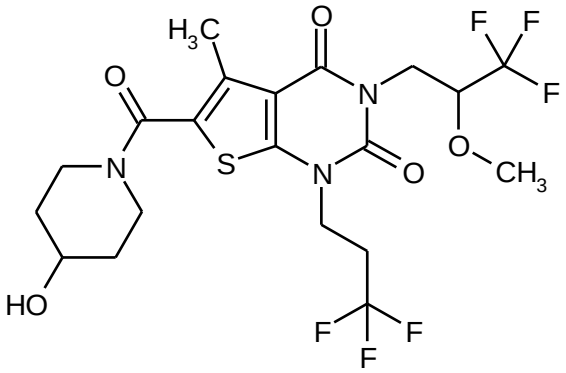
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 43, 50 mg (0.096 mmol) del compuesto a partir del Ej. 82A proporcionó 26 mg (51% del teórico, pureza 90%) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.81 (d, 1H), 4.13 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.82-3.71 (m, 4H), 3.64 (m, 1H), 3.28-3.23 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.85-2.73 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 2H), 1.06 (d, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.81 min, m/z = 478 $[M+H]^+$.

Ejemplo 66

6-[(4-Hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-3-(3,3,3-trifluoro-2-metoxipropil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (racemato)



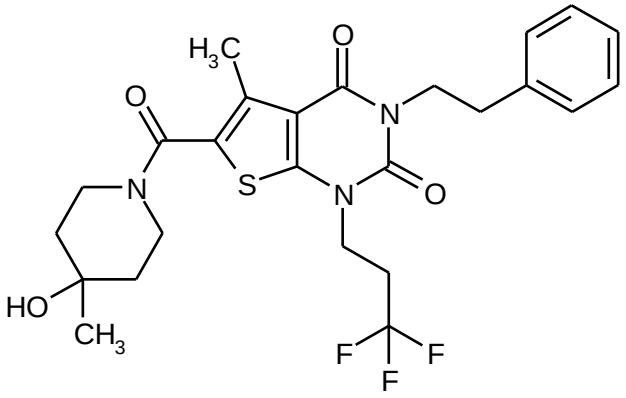
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 51, 140 mg (0.312 mmol) del compuesto a partir del Ej. 103A y 38 mg (0.375 mmol) de 4-hidroxipiperidina proporcionó 162 mg (97% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.81 (d, 1H), 4.29-4.14 (m, 4H), 4.05 (dd, 1H), 3.82-3.71 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.28-3.21 (m, 2H), 2.87-2.75 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.41-1.32 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.92 min, m/z = 532 $[M+H]^+$.

Ejemplo 67

6-[(4-Hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-3-(2-feniletil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



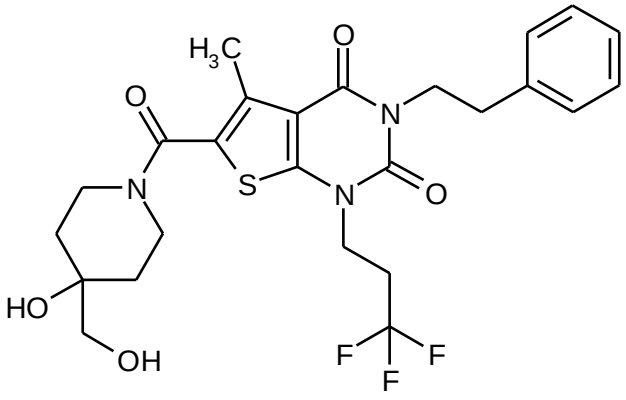
26 mg (0.225 mmol) de 4-metilpiperidin-4-ol [disponible comercialmente; lit. por ejemplo: J. M. McManus *et al.*, *J. Med. Chem.* 1965, 8 (6), 766-776], 43 µl (0.244 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina y 86 mg (0.225 mmol) de HATU se adicionaron en secuencia a una solución de 80 mg (0.188 mmol) del compuesto a partir del Ej. 43A en 2 ml de DMF anhidra. Después de un tiempo de reacción de aproximadamente 16 h a RT, la mezcla de reacción se separó directamente por HPLC preparativa en sus componentes (Método 6). Las fracciones del producto se combinaron y concentraron, y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 79 mg (80% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.33-7.29 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 3H), 4.47 (ancho, 1H), 4.12 (t, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.79-3.65 (m, ancho, 2H), 3.37-3.29 (m, ancho, 2H, sustancialmente oscurecido por la señal de agua), 2.83 (m, 2H), 2.82-2.70 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.54-1.41 (m, 4H), 1.16 (s, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.07 min, m/z = 524 $[M+H]^+$.

Ejemplo 68

6-{[4-Hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil}-5-metil-3-(2-feniletil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



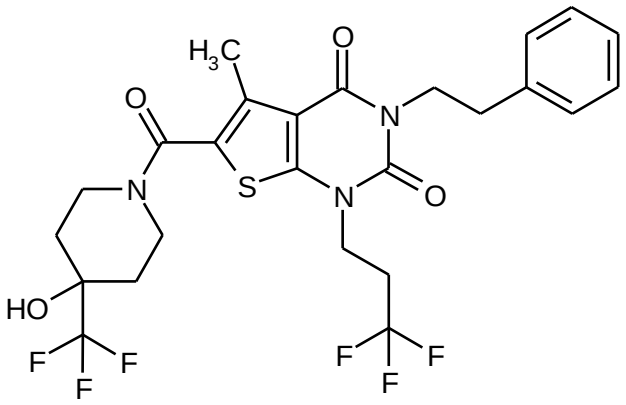
Se adicionaron en secuencia 38 mg (0.225 mmol) de 4-(hidroximetil)piperidin-4-ol clorhidrato [disponible comercialmente; lit. por ejemplo: WO 2005/103037-A2, Ejemplo A3b (base libre); US 2011/ 288065-A1, Ejemplo 105/Etapa 1 (clorhidrato)], 43 µl (0.244 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina y 86 mg (0.225 mmol) de HATU a una solución de 80 mg (0.188 mmol) del compuesto a partir del Ej. 43A en 2 ml de DMF anhidra. Después de un tiempo de reacción de aproximadamente 16 h a RT, la mezcla de reacción se separó directamente por HPLC preparativa en sus componentes (Método 11). Las fracciones del producto se combinaron y concentraron, y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 84 mg (83% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 7.32-7.21 (m, 5H, parcialmente oscurecido por la señal de CHCl3), 4.21 (m, 2H), 4.14 (m, 2H), 4.05 (ancho, 2H), 3.52 (d, 2H), 3.49-3.40 (m, 2H), 2.96-2.92 (m, 2H), 2.64-2.52 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.15 (s, 1H), 1.86 (t, 1H), 1.76-1.70 (m, 2H), 1.57-1.51 (m, 2H, parcialmente oscurecido por la señal de agua).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.94 min, m/z = 540 $[M+H]^+$.

Ejemplo 69

6-{[4-Hidroxi-4-(trifluorometil)piperidin-1-il]carbonil}-5-metil-3-(2-feniletil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d] pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 51, 80 mg (0.188 mmol) del compuesto a partir del Ej. 43A y 46 mg (0.225 mmol) de 4-(trifluorometil)piperidin-4-ol [disponible comercialmente; lit. por ejemplo: WO 2005/103002-A2, intermedio 1] proporcionó 90 mg

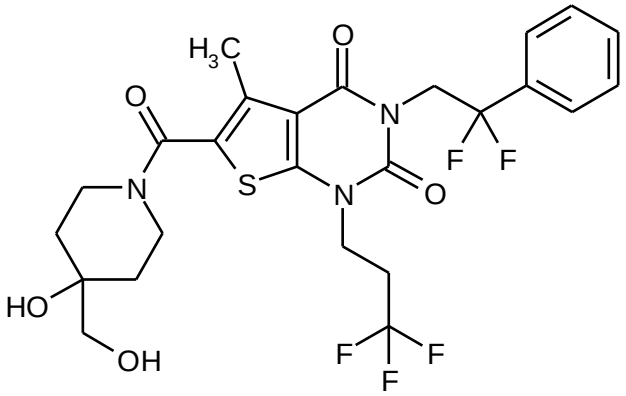
(83% del teórico) del compuesto base. En este caso, HPLC preparativa se llevó a cabo de acuerdo con el Método 6.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.34-7.29 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 3H), 6.20 (s, 1H), 4.13 (t, 2H), 4.07 (m, 2H), 4.00 (ancho, 2H), 3.27-3.19 (m, 2H), 2.85-2.81 (m, 2H), 2.82-2.71 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.77-1.61 (m, 4H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.14 min, m/z = 577 $[M+H]^+$.

Ejemplo 70

3-(2,2-Difluoro-2-feniletil)-6-{[4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil}-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno [2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



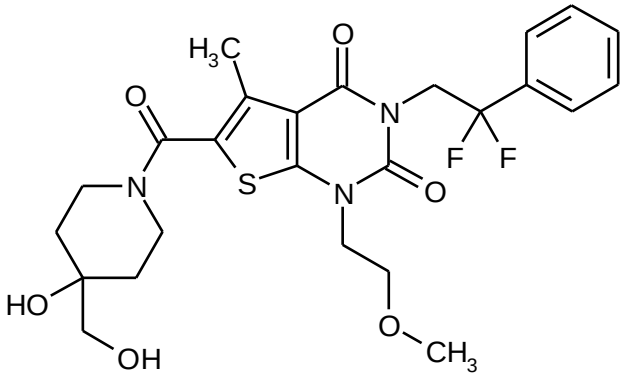
35 mg (0.208 mmol) de 4-(hidroximetil)piperidin-4-ol clorhidrato [disponible comercialmente; lit. por ejemplo: WO 2005/103037-A2, Ejemplo A3b (base libre); US 2011/ 288065-A1, Ejemplo 105/Etapa 1 (clorhidrato)], se adicionaron en secuencia 75 µl (0.433 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina y 79 mg (0.208 mmol) de HATU a una solución de 80 mg (0.173 mmol) del compuesto a partir del Ej. 100A en 2.5 ml de DMF anhidra. Después de un tiempo de reacción de aproximadamente 16 h a RT, la mezcla de reacción se separó directamente por HPLC preparativa en sus componentes (Método 5). Las fracciones del producto se combinaron y concentraron, y el residuo se secó a alto vacío. Estó proporcionó 73 mg (69% del teórico, 95% puro) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.57-7.50 (m, 5H), 4.62 (t, 2H), 4.39 (ancho, 1H), 4.12 (t, 2H), 3.92-3.78 (m, ancho, 2H), 3.34-3.24 (m, 2H, parcialmente oscurecido por la señal de agua), 3.21 (s, 2H), 2.79-2.67 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.60-1.51 (m, 2H), 1.44-1.38 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.93 min, m/z = 576 $[M+H]^+$.

Ejemplo 71

3-(2,2-Difluoro-2-feniletil)-6-{[4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil}-1-(2-metoxietil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



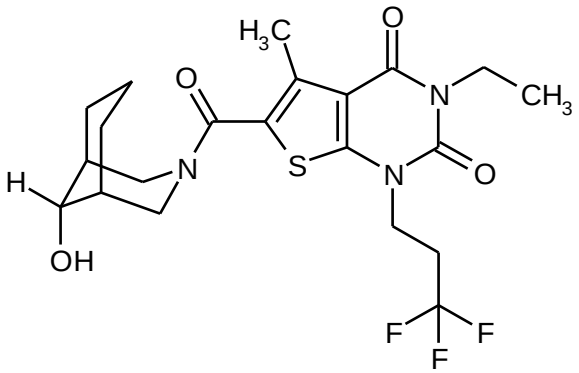
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 51, 80 mg (0.188 mmol) del compuesto a partir del Ej. 101A y 38 mg (0.226 mmol) de 4-(hidroximetil)piperidin-4-ol clorhidrato [disponible comercialmente; lit. por ejemplo: WO 2005/103037-A2, Ejemplo A3b (base libre); US 2011/ 288065-A1, Ejemplo 105/Etapa 1 (clorhidrato)] proporcionó 75 mg (74% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.56-7.51 (m, 5H), 4.62 (t, 2H), 4.36 (ancho, 1H), 4.04 (t, 2H), 3.91-3.77 (m, ancho, 2H), 3.31-3.25 (m, 2H, parcialmente oscurecido por la señal de agua), 3.25 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.59-1.51 (m, 2H), 1.44-1.38 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.86 min, m/z = 538 $[M+H]^+$.

Ejemplo 72

3-Etil-6-[(9-hidroxi-3-azabiciclo[3.3.1]non-3-il)carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (*α*-epímero)



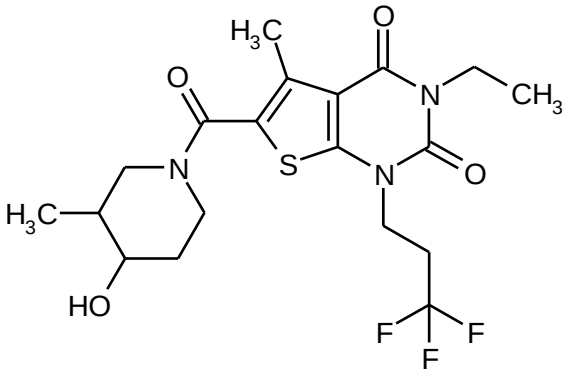
Se adicionaron 48 mg (0.343 mmol) de 3-azabiciclo[3.3.1]nonan-9-ol [mezcla de epímeros, disponible comercialmente; lit. por ejemplo: A. I. Moskalenko, V. I. Boev, *Russ. J. Org. Chem.* 2010, 46 (10), 1527-1533 (como clorhidrato)], 114 µl (0.657 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina y 130 mg (0.343 mmol) de HATU en secuencia a una solución de 100 mg (0.285 mmol) del compuesto a partir del Ej. 52A en 3 ml de DMF anhidra. Después de un tiempo de reacción de aproximadamente 16 h a RT, la mezcla de reacción se separó directamente por HPLC preparativa en sus componentes (Método 5). Se obtuvieron dos fracciones: 36 mg (26% del teórico) del compuesto base (α-epímero, como se muestra) y 41 mg (29% del teórico) del β-epímero correspondiente. La asignación se llevó a cabo de forma análoga a la bibliografía citada anteriormente a través del desplazamiento químico de los protones C<u>H</u>OH epiméricos (α: 3.81 ppm, β: 3.62 ppm; en DMSO-d_6).

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.89 (d, 1H), 4.70-3.60 (muy ancho, 2H), 4.13 (t, 2H), 3.91 (quart, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.50-3.00 (muy ancho, 2H, parcialmente oscurecido por la señal de agua), 2.85-2.73 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.04-1.93 (m, 2H), 1.77-1.71 (m, 2H), 1.63-1.52 (m, 1H), 1.42-1.33 (m, 3H), 1.13 (t, 3H).

LC/MS (Método 9, ESIpos): R_t = 1.14 min, m/z = 474 $[M+H]^+$.

Ejemplo 73

3-Etil-6-[(4-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (par del enantiómeros 1)



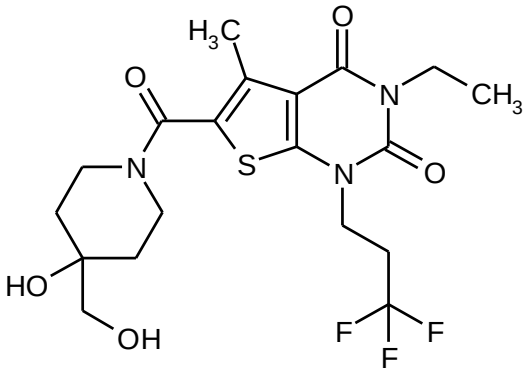
Se adicionaron 16 mg (0.427 mmol) de borohidruro de sodio a una suspensión de 190 mg (0.427 mmol) del compuesto racémico a partir del Ej. 112A en 20 ml de metanol, y la mezcla se agitó a RT, durante 2 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotatorio a un volumen residual pequeño. A continuación, este residuo se sometió una pre-purificación gruesa por HPLC preparativa (Método 5) de tal manera que los cuatro estereoisómeros del producto diana se aislaron juntos (185 mg). A continuación, se llevó a cabo la separación de los estereoisómeros por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak IC 5 µm 250 mm x 20 mm; fase móvil: isohexano/etanol 7:3; velocidad de flujo: 15 ml/ min; temperatura: 25°C; detección: 220 nm]. Para este fin, la mezcla de estereoisómeros obtenida (185 mg) se disolvió en 3 ml de etanol y se pasó a través de la columna en 10 porciones. De esta manera, se logró la separación en los dos pares del enantiómeros diastereoméricos. La concentración de las fracciones respectivas del producto y el secado a alto vacío proporcionó 37 mg (18% del teórico) del compuesto base (par del enantiómeros 1) y 62 mg (30% del teórico) del par del enantiómeros diastereoméricos 2. Los tiempos de retención (R_t) en una columna de HPLC analítica en una fase quiral fueron 8.11 y 8.48 min (par del enantiómeros 1) y 9.82 y 10.06 min (par del enantiómeros 2), respectivamente [columna: Daicel Chiralpak IC 5 µm 250 mm x 4.6 mm; fase móvil: isohexano/etanol/dietilamina 70:30:0.2; velocidad de flujo: 1 ml/min, temperatura: 25°C; detección: 235 nm].

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.72 (ancho, 1H), 4.12 (t, 2H), 3.91 (quart, 2H), 3.74 (m, 1H), 3.62-3.48 (m, ancho, 2H), 3.43 (m, 1H, parcialmente oscurecido por la señal de agua), 3.17 (dd, 1H), 2.85-2.73 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.76-1.68 (m, 1H), 1.65-1.54 (m, 2H), 1.13 (t, 3H), 0.83 (d, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.87 min, m/z = 448 $[M+H]^+$.

Ejemplo 74

3-Etil-6-{[4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil}-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



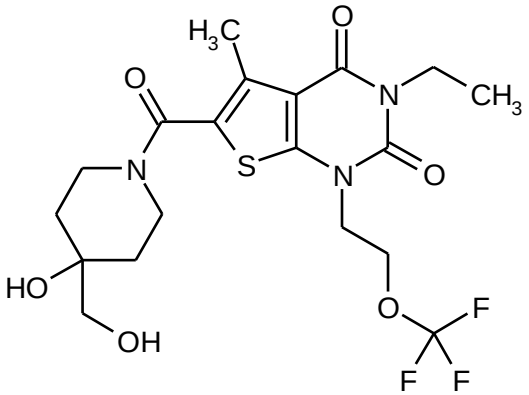
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 51, 100 mg (0.285 mmol) del compuesto a partir del Ej. 52A y 57 mg (0.343 mmol) de 4-(hidroximetil)piperidin-4-ol clorhidrato [disponible comercialmente; lit. por ejemplo: WO 2005/103037-A2, Ejemplo A3b (base libre); US 2011/ 288065-A1, Ejemplo 105/Etapa 1 (clorhidrato)] proporcionó 88 mg (66% del teórico) del compuesto base. En desviación del proceso descrito anteriormente, en este documento la primera HPLC preparativa (de acuerdo con el Método 5) fue seguida por una segunda purificación por HPLC (de acuerdo con el Método 7).

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.65 (t, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.12 (t, 2H), 3.91 (quart, 2H), 3.84 (ancho, 2H), 3.27 (ancho, 2H, parcialmente oscurecido por la señal de agua), 3.20 (d, 2H), 2.85-2.73 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.59-1.50 (m, 2H), 1.43-1.37 (m, 2H), 1.12 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.78 min, m/z = 464 $[M+H]^+$.

Ejemplo 75

3-Etil-6-{[4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil}-5-metil-1-[2-(trifluorometoxi)etil]tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



52 mg (0.311 mmol) de 4-(hidroximetil)piperidin-4-ol clorhidrato [disponible comercialmente; lit. por ejemplo: WO 2005/103037-A2, Ejemplo A3b (base libre); US 2011/288065-A1, Ejemplo 105/Etapa 1 (clorhidrato)], 113 µl (0.648 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina y 118 mg (0.311 mmol) de HATU se adicionaron en secuencia a una solución de 100 mg (0.259

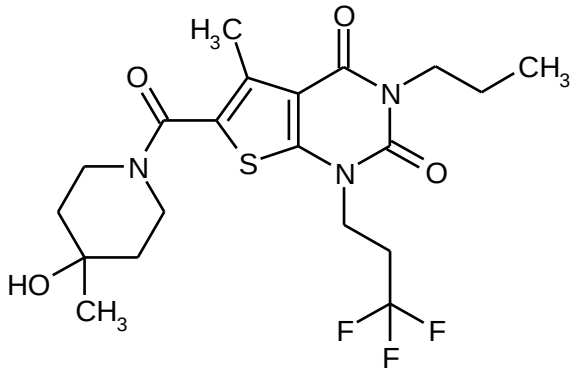
mmol, 95 % de pureza) del compuesto a partir del Ej. 104A en 1.7 ml de DMF anhidra. Después de un tiempo de reacción de aproximadamente 16 h a RT, la mezcla de reacción se separó directamente por HPLC preparativa en sus componentes (Método 7). Las fracciones del producto se combinaron y concentraron, y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 103 mg (82% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.63 (t, 1H), 4.41 (t, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.22 (t, 2H), 3.91 (quart, 2H), 3.82 (ancho, 2H), 3.25 (ancho, 2H, parcialmente oscurecido por la señal de agua), 3.20 (d, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.54 (dt, 2H), 1.43-1.37 (m, 2H), 1.13 (t, 3H).

LC/MS (Método 9, ESIpos): R_t = 0.98 min, m/z = 480 $[M+H]^+$.

Ejemplo 76

6-[(4-Hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-3-propil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



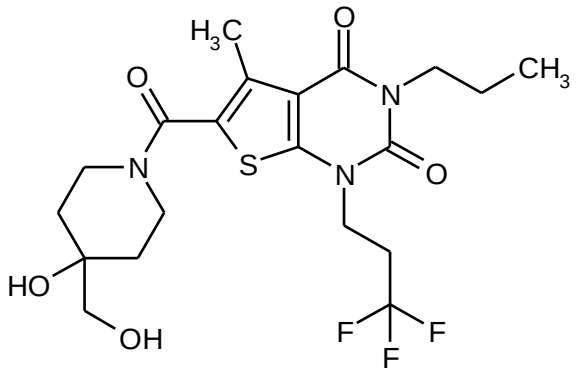
38 mg (0.329 mmol) de 4-metilpiperidin-4-ol [disponible comercialmente; lit. por ejemplo: J. M. McManus *et al.*, *J. Med. Chem.* 1965, 8 (6), 766-776], 62 µl (0.357 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina y 125 mg (0.329 mmol) de HATU se adicionaron en secuencia a una solución de 100 mg (0.274 mmol) del compuesto a partir del Ej. 105A en 3 ml de DMF anhidra. Después de un tiempo de reacción de aproximadamente 16 h a RT, la mezcla de reacción se separó directamente por HPLC preparativa en sus componentes (Método 5). Las fracciones del producto se combinaron y concentraron, y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 95 mg (75% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.46 (s, 1H), 4.12 (t, 2H), 3.83 (t, 2H), 3.72 (ancho, 2H), 3.34 (m, ancho, 2H, parcialmente oscurecido por la señal de agua), 2.85-2.72 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.61-1.41 (m, 6H), 1.15 (s, 3H), 0.87 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.93 min, m/z = 462 $[M+H]^+$.

Ejemplo 77

6-{[4-Hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil}-5-metil-3-propil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



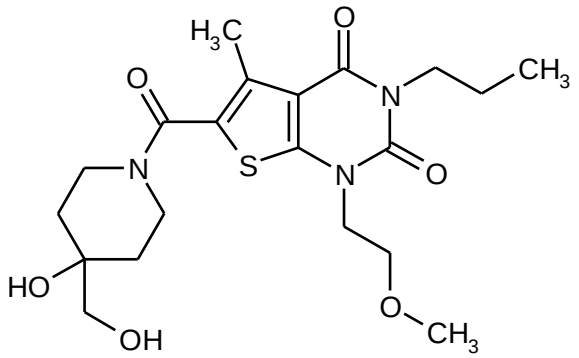
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 51, 100 mg (0.274 mmol) del compuesto a partir del Ej. 105A y 55 mg (0.329 mmol) de 4-(hidroximetil)piperidin-4-ol clorhidrato [disponible comercialmente; lit. por ejemplo: WO 2005/103037-A2, Ejemplo A3b (base libre); US 2011/288065-A1, Ejemplo 105/Etapa 1 (clorhidrato)] proporcionó 116 mg (88% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.63 (t, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.12 (t, 2H), 3.85 (ancho, 2H), 3.83 (t, 2H), 3.28 (ancho, 2H, parcialmente oscurecido por la señal de agua), 3.21 (d, 2H), 2.85-2.73 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.61-1.51 (m, 4H), 1.44-1.37 (m, 2H), 0.87 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.83 min, m/z = 478 $[M+H]^+$.

Ejemplo 78

6-{[4-Hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil}-1-(2-metoxietil)-5-metil-3-propiltieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



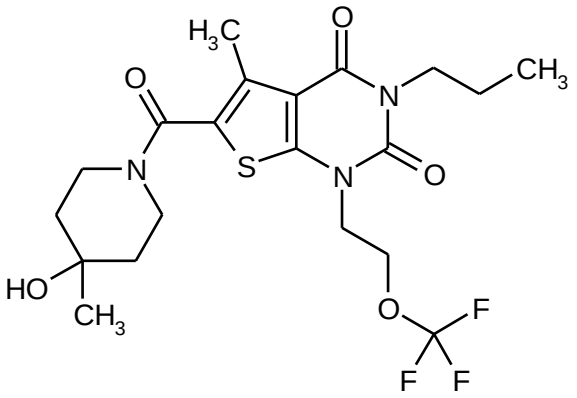
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 51, 100 mg (0.306 mmol) del compuesto a partir del Ej. 106A y 62 mg (0.368 mmol) de 4-(hidroximetil)piperidin-4-ol clorhidrato [disponible comercialmente; lit. por ejemplo: WO 2005/103037-A2, Ejemplo A3b (base libre); US 2011/288065-A1, Ejemplo 105/Etapa 1 (clorhidrato)] proporcionó 76 mg (56% del teórico) del compuesto base. En desviación del proceso descrito anteriormente, en este documento la primera HPLC preparativa (de acuerdo con el Método 5) fue seguida por una segunda purificación por HPLC (de acuerdo con el Método 7).

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.63 (t, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.04 (t, 2H), 3.85 (ancho, 2H), 3.83 (t, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.26 (ancho, 2H, parcialmente oscurecido por la señal de agua), 3.24 (s, 3H), 3.20 (d, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.61-1.50 (m, 4H), 1.43-1.37 (m, 2H), 0.87 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.70 min, m/z = 440 $[M+H]^+$.

Ejemplo 79

6-[(4-Hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-3-propil-1-[2-(trifluorometoxi)etil]tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



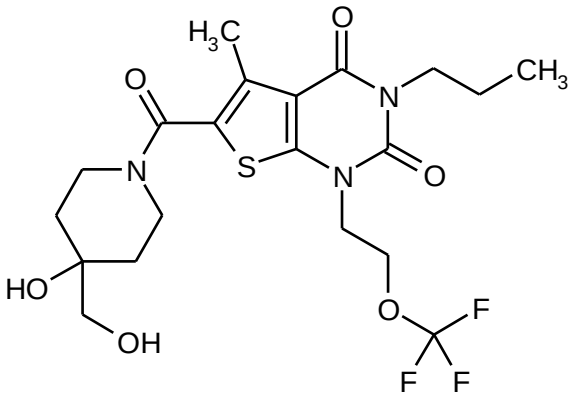
36 mg (0.316 mmol) de 4-metilpiperidin-4-ol [disponible comercialmente; lit. por ejemplo: J. M. McManus *et al.*, *J. Med. Chem.* 1965, 8 (6), 766-776], 59 µl (0.342 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina y 120 mg (0.316 mmol) de HATU se adicionaron en secuencia a una solución de 100 mg (0.263 mmol) del compuesto a partir del Ej. 102A en 3 ml de DMF anhidra. Después de un tiempo de reacción de aproximadamente 16 h a RT, la mezcla de reacción se separó directamente por HPLC preparativa en sus componentes (Método 5). Las fracciones del producto se combinaron y concentraron, y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 108 mg (86% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.46 (s, 1H), 4.41 (t, 2H), 4.22 (t, 2H), 3.84 (t, 2H), 3.71 (ancho, 2H), 3.34 (m, ancho, 2H, parcialmente oscurecido por la señal de agua), 2.37 (s, 3H), 1.62-1.40 (m, 6H), 1.15 (s, 3H), 0.87 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.94 min, m/z = 478 $[M+H]^+$.

Ejemplo 80

6-{[4-Hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil}-5-metil-3-propil-1-[2-(trifluorometoxi)etil]tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



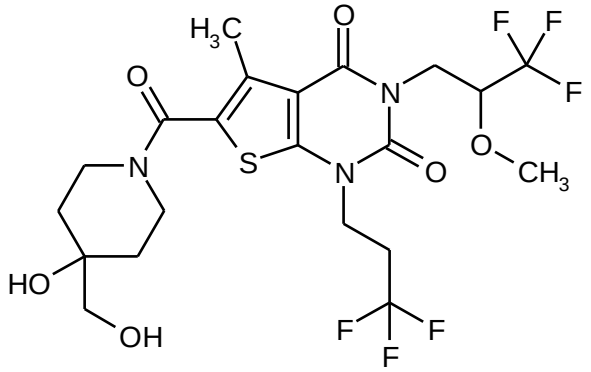
Se adicionaron en secuencia 53 mg (0.316 mmol) de 4-(hidroximetil)piperidin-4-ol clorhidrato [disponible comercialmente; lit. por ejemplo: WO 2005/103037-A2, Ejemplo A3b (base libre); US 2011/288065-A1, Ejemplo 105/Etapa 1 (clorhidrato)], 114 µl (0.657 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina y 120 mg (0.316 mmol) de HATU a una solución de 100 mg (0.263 mmol) del compuesto a partir del Ej. 102A en 3 ml de DMF anhidra. Después de un tiempo de reacción de aproximadamente 16 h a RT, la mezcla de reacción se separó directamente por HPLC preparativa en sus componentes (Método 5). Las fracciones del producto se combinaron y concentraron, y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 78 mg (60% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.63 (t, 1H), 4.41 (t, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.22 (t, 2H), 3.84 (t, 2H), 3.82 (ancho, 2H), 3.27 (ancho, 2H, parcialmente oscurecido por la señal de agua), 3.20 (d, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.62-1.50 (m, 4H), 1.43-1.37 (m, 2H), 0.87 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.82 min, m/z = 494 $[M+H]^+$.

Ejemplo 81

6-{[4-Hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil}-5-metil-3-(3,3,3-trifluoro-2-metoxipropil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (*racemato*)



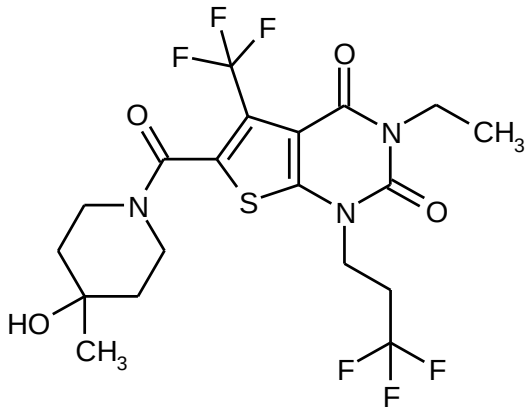
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 51, 140 mg (0.312 mmol) del compuesto a partir del Ej. 103A y 63 mg (0.375 mmol) de 4-(hidroximetil)piperidin-4-ol clorhidrato [disponible comercialmente; lit. por ejemplo: WO 2005/103037-A2, Ejemplo A3b (base libre); US 2011/288065-A1, Ejemplo 105/Etapa 1 (clorhidrato)] proporcionó 140 mg (79% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.64 (t, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.29-4.14 (m, 4H), 4.05 (dd, 1H), 3.85 (ancho, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.28 (ancho, 2H, parcialmente oscurecido por la señal de agua), 3.21 (d, 2H), 2.87-2.75 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.56 (dt, 2H), 1.44-1.38 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.87 min, m/z = 562 $[M+H]^+$.

Ejemplo 82

3-Etil-6-[(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-5-(trifluorometil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



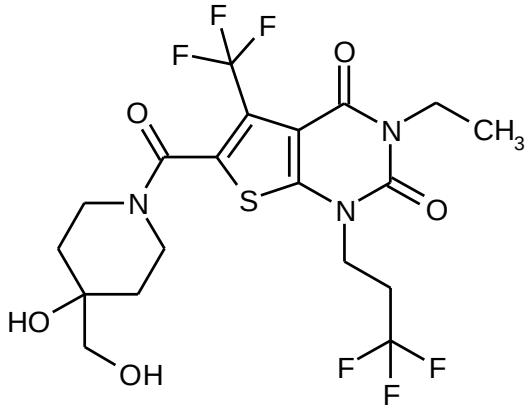
31 mg (0.272 mmol) de 4-metilpiperidin-4-ol [disponible comercialmente; lit. por ejemplo: J. M. McManus *et al*., *J. Med. Chem.* 1965, 8 (6), 766-776], 56 µl (0.322 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina y 113 mg (0.297 mmol) de HATU se adicionaron en secuencia a una solución de 100 mg (0.247 mmol) del compuesto a partir del Ej. 56A en 2 ml de DMF anhidra. Después de un tiempo de reacción de aproximadamente 16 h a RT, la mezcla de reacción se separó directamente por HPLC preparativa en sus componentes (Método 5). Las fracciones del producto se combinaron y concentraron, y el residuo se secó a alto vacío. Estó proporcionó 96 mg (75% del teórico, 97% puro) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 4.38 (m, ancho, 1H), 4.24-4.06 (m, 2H), 4.09 (quart, 2H), 3.57-3.43 (m, 1H), 3.41-3.26 (m, 2H), 2.72-2.61 (m, 2H), 1.70-1.48 (m, 4H), 1.33 (s, 3H), 1.27 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.91 min, m/z = 502 $[M+H]^+$.

Ejemplo 83

3-Etil-6-{[4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil}-5-(trifluorometil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



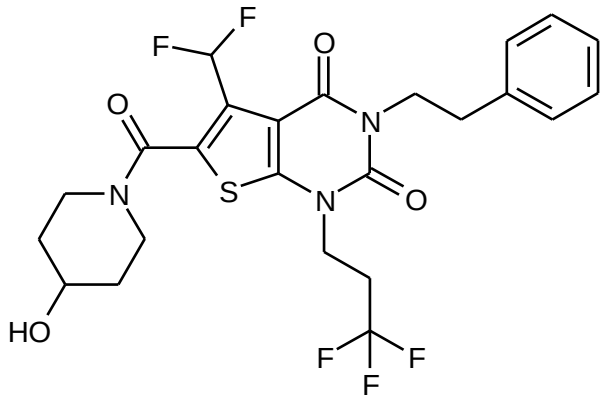
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 51, 100 mg (0.247 mmol) del compuesto a partir del Ej. 56A y 46 mg (0.272 mmol) de 4-(hidroximetil)piperidin-4-ol clorhidrato [disponible comercialmente; lit. por ejemplo: WO 2005/103037-A2, Ejemplo A3b (base libre); US 2011/288065-A1, Ejemplo 105/Etapa 1 (clorhidrato)] proporcionó 79 mg (61% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.23 (d, 2H), 4.16 (t, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.20 (s, 2H), 3.10 (t, 2H), 2.87-2.75 (m, 2H), 1.60-1.32 (m, 4H), 1.13 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.79 min, m/z = 518 $[M+H]^+$.

Ejemplo 84

5-(Difluorometil)-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-(2-feniletil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



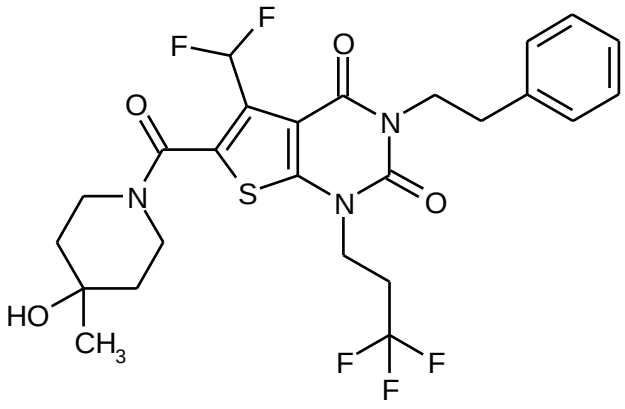
Se adicionaron sucesivamente 17 mg (0.165 mmol) de 4-hidroxipiperidina, 29 µl (0.165 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina y 58 mg (0.152 mmol) de HATU a una solución de 60 mg (0.127 mmol, 97% de pureza) del compuesto a partir del Ej. 57A en 1.9 ml de DMF anhidra. Después de un tiempo de reacción de aproximadamente 16 h a RT, la mezcla de reacción se separó directamente por HPLC preparativa en sus componentes (Método 6). Las fracciones del producto se combinaron y concentraron, y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 60 mg (88% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.34 (t, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.27-7.23 (m, 3H), 4.84 (d, 1H), 4.15 (t, 2H), 4.07 (m, 2H), 3.96 (ancho, 1H), 3.79-3.71 (m, 1H), 3.49 (ancho, 1H), 3.22 (ancho, 2H), 2.87-2.72 (m, 4H), 1.74 (ancho, 2H), 1.41-1.31 (m, 2H).

LC/MS (Método 2, ESIpos): R_t = 2.27 min, m/z = 546 $[M+H]^+$.

Ejemplo 85

5-(Difluorometil)-6-[(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-3-(2-feniletil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



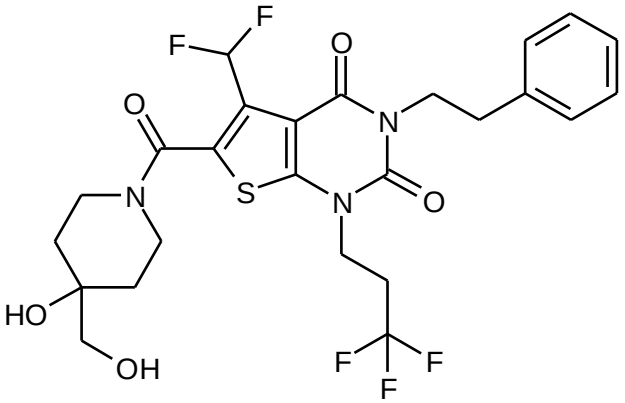
Se adicionaron en secuencia 33 mg (0.274 mmol) de 4-metilpiperidin-4-ol [disponible comercialmente; lit. por ejemplo: J. M. McManus *et al*., *J. Med. Chem.* 1965, 8 (6), 766-776], 48 µl (0.274 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina y 96 mg (0.253 mmol) de HATU a una solución de 100 mg (0.211 mmol, 97% de pureza) del compuesto a partir del Ej. 57A en 3.2 ml de DMF anhidra. Después de un tiempo de reacción de aproximadamente 16 h a RT, la mezcla de reacción se separó directamente por HPLC preparativa en sus componentes (Método 6). Las fracciones del producto se combinaron y concentraron, y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 102 mg (86% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.33 (t, 1H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 3H), 4.48 (s, 1H), 4.15 (t, 2H), 4.08 (m, 2H), 4.08 (ancho, 1H), 3.37-3.19 (m, ancho, 3H, parcialmente oscurecido por la señal de agua), 2.89-2.72 (m, 4H), 1.56-1.40 (m, ancho, 4H), 1.15 (s, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.06 min, m/z = 560 $[M+H]^+$.

Ejemplo 86

5-(Difluorometil)-6-{[4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil}-3-(2-feniletil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Se adicionaron en secuencia 31 mg (0.225 mmol) de 4-(hidroximetil)piperidin-4-ol clorhidrato [disponible comercialmente; lit. por ejemplo: WO 2005/103037-A2, Ejemplo A3b (base libre); US 2011/288065-A1, Ejemplo 105/Etapa 1 (clorhidrato)], 39 µl (0.225 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina y 79 mg (0.208 mmol) de HATU a una solución de 80 mg (0.173 mmol) del compuesto a partir del Ej. 57A en 2.5 ml de DMF anhidra. Después de un tiempo de

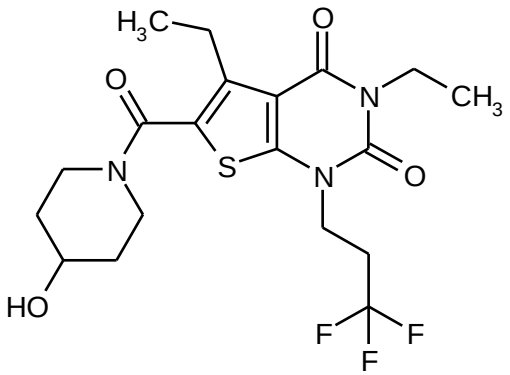
reacción de aproximadamente 16 h a RT, la mezcla de reacción se separó directamente por HPLC preparativa en sus componentes (Método 6). Las fracciones del producto se combinaron y concentraron, y el residuo se secó a alto vacío. La agitación con una mezcla de 10 ml de pentano y 1 ml de diisopropil éter durante 20 min a RT, filtración con succión y una vez más secado a alto vacío proporcionó 55 mg (55% del teórico, 96 % de pureza) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.33 (t, 1H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 3H), 4.67 (t, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.22 (ancho, 1H), 4.15 (t, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.39 (ancho, 2H, parcialmente oscurecido por la señal de agua), 3.20 (d, 2H), 3.10 (ancho, 1H), 2.88-2.73 (m, 4H), 1.54 (dt, 2H), 1.51-1.31 (ancho, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.96 min, m/z = 576 $[M+H]^+$.

Ejemplo 87

3,5-Dietil-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



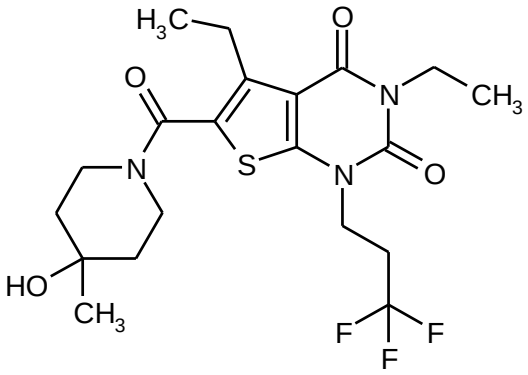
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 51, 80 mg (0.220 mmol) del compuesto a partir del Ej. 111A y 24 mg (0.242 mmol) de 4-hidroxipiperidina proporcionó 96 mg (97% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.80 (d, 1H), 4.12 (t, 2H), 3.92 (quart, 2H), 3.82-3.71 (m, 3H), 3.23 (m, 2H), 2.86-2.74 (m, 4H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.39-1.29 (m, 2H), 1.13 (t, 3H), 1.12 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.86 min, m/z = 448 $[M+H]^+$.

Ejemplo 88

3,5-Dietil-6-[(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



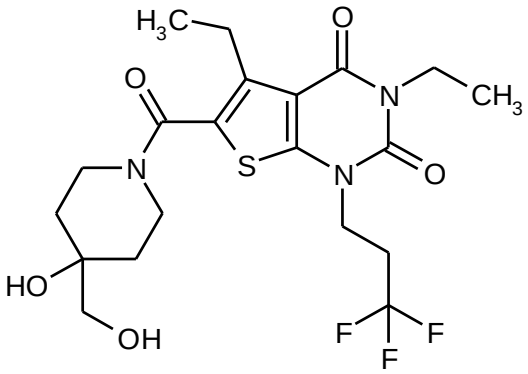
Se adicionaron en secuencia 28 mg (0.242 mmol) de 4-metilpiperidin-4-ol [disponible comercialmente; lit. por ejemplo: J. M. McManus *et al*., *J. Med. Chem.* 1965, 8 (6), 766-776], 96 µl (0.549 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina y 100 mg (0.263 mmol) de HATU a una solución de 80 mg (0.220 mmol) del compuesto a partir del Ej. 111A en 2 ml de DMF anhidra. Después de un tiempo de reacción de aproximadamente 16 h a RT, la mezcla de reacción se separó directamente por HPLC preparativa en sus componentes (Método 5). Las fracciones del producto se combinaron y concentraron, y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 96 mg (95% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.47 (s, 1H), 4.12 (t, 2H), 3.93 (quart, 2H), 3.72 (ancho, 2H), 3.37-3.28 (m, ancho, 2H, parcialmente oscurecido por la señal de agua), 2.86-2.74 (m, 4H), 1.53-1.39 (m, 4H), 1.15 (s, 3H), 1.13 (t, 3H), 1.11 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.91 min, m/z = 462 $[M+H]^+$.

Ejemplo 89

3,5-Dietil-6-{[4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil}-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Se adicionaron en secuencia 40 mg (0.242 mmol) de 4-(hidroximetil)piperidin-4-ol clorhidrato [disponible comercialmente; lit. por ejemplo: WO 2005/103037-A2, Ejemplo A3b (base libre); US 2011/288065-A1, Ejemplo 105/Etapa 1 (clorhidrato)], 96 µl (0.549 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina y 100 mg (0.263 mmol) de HATU a una solución de 80 mg (0.220 mmol) del compuesto a partir del Ej. 111A en 2 ml de DMF anhidra. Después de un tiempo de reacción de aproximadamente 16 h a RT, la mezcla de reacción se separó directamente por HPLC preparativa en sus componentes (Método 5). Las fracciones del producto se

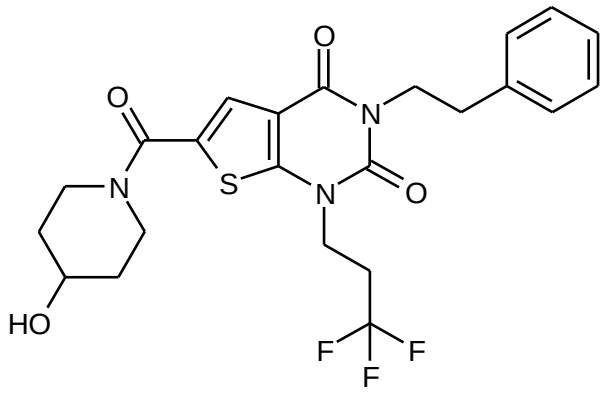
combinaron y concentraron, y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 89 mg (85% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.64 (t, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.12 (t, 2H), 3.92 (quart, 2H), 3.85 (ancho, 2H), 3.30-3.21 (m, ancho, 2H, parcialmente oscurecido por la señal de agua), 3.21 (d, 2H), 2.86-2.74 (m, 4H), 1.54 (dt, 2H), 1.43-1.37 (m, 2H), 1.13 (t, 3H), 1.12 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.80 min, m/z = 478 $[M+H]^+$.

Ejemplo 90

6-[(4-Hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-(2-feniletil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



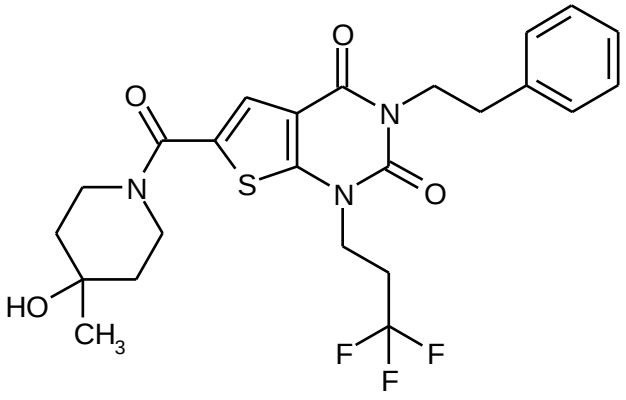
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 51, 85 mg (0.196 mmol, 96 % de pureza) del compuesto a partir del Ej. 58A y 22 mg (0.215 mmol) de 4-hidroxipiperidina proporcionó 79 mg (81% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.55 (s, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 3H), 4.15 (t, 2H), 4.09 (m, 2H), 4.00-3.92 (m, 2H), 3.39 (ancho, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.84-2.71 (m, 2H), 1.84-1.77 (m, 2H), 1.45-1.36 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.99 min, m/z = 496 $[M+H]^+$.

Ejemplo 91

6-[(4-Hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-3-(2-feniletil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



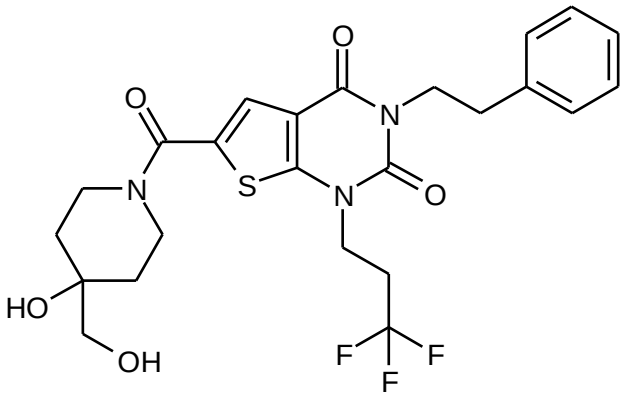
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 51, 85 mg (0.196 mmol, 96 % de pureza) del compuesto a partir del Ej. 58A y 22 mg (0.215 mmol) de 4-metilpiperidin-4-ol [disponible comercialmente; lit. por ejemplo: J. M. McManus *et al.*, *J. Med. Chem.* 1965, 8 (6), 766-776] proporcionó 44 mg (44% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.55 (s, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 3H), 4.15 (t, 2H), 4.09 (m, 2H), 4.00-3.93 (m, 2H), 3.42 (ancho, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.83-2.71 (m, 2H), 1.57-1.47 (m, 4H), 1.17 (s, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.02 min, m/z = 510 $[M+H]^+$.

Ejemplo 92

6-{[4-Hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil}-3-(2-feniletil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



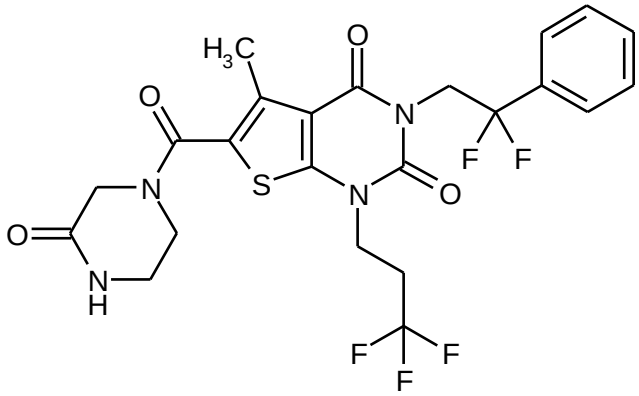
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 51, 85 mg (0.196 mmol, 96 % de pureza) del compuesto a partir del Ej. 58A y 36 mg (0.215 mmol) de 4-(hidroximetil)piperidin-4-ol clorhidrato [disponible comercialmente; lit. por ejemplo: WO 2005/103037-A2, Ejemplo A3b (base libre); US 2011/288065-A1, Ejemplo 105/Etapa 1 (clorhidrato)] proporcionó 86 mg (83% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 7.52 (s, 1H), 7.32-7.21 (m, 5H, parcialmente oscurecido por la señal de CHCl3), 4.29 (ancho, 2H), 4.24 (m, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.53 (d, 2H), 3.50 (ancho, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.65-2.54 (m, 2H), 2.21 (ancho, 1H), 1.94 (ancho, 1H), 1.80-1.74 (m, 2H), 1.61 (m, 2H, parcialmente oscurecido por la señal de agua).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.92 min, m/z = 526 $[M+H]^+$.

Ejemplo 93

3-(2,2-Difluoro-2-feniletil)-5-metil-6-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



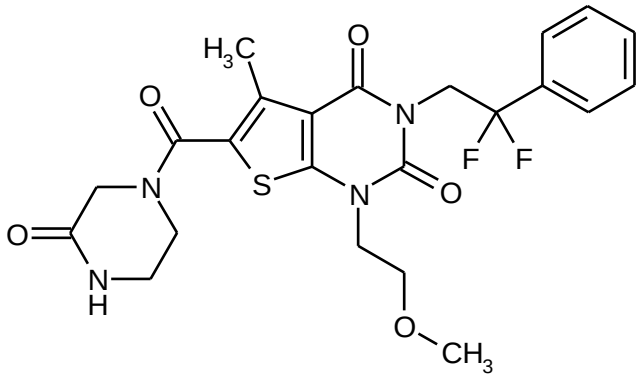
21 mg (0.208 mmol) de 2-oxopiperazina, 39 µl (0.225 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina y 79 mg (0.208 mmol) de HATU se adicionaron sucesivamente a una solución de 80 mg (0.173 mmol) del compuesto a partir del Ej. 100A en 2.5 ml de DMF anhidra. Después de un tiempo de reacción de aproximadamente 16 h a RT, la mezcla de reacción se separó directamente por HPLC preparativa en sus componentes (Método 5). Las fracciones del producto se combinaron y concentraron, y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 80 mg (84% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 8.16 (s, 1H), 7.57-7.49 (m, 5H), 4.63 (t, 2H), 4.13 (t, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.69 (t, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.79-2.67 (m, 2H), 2.38 (s, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.94 min, m/z = 545 $[M+H]^+$.

Ejemplo 94

3-(2,2-Difluoro-2-feniletil)-1-(2-metoxietil)-5-metil-6-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 51, 80 mg (0.188 mmol) del compuesto a partir del Ej. 101A y 23 mg (0.226 mmol) de oxopiperazina proporcionó 33 mg (32% del teórico, 95 % de pureza) del compuesto base. En este caso, el producto se purificó por

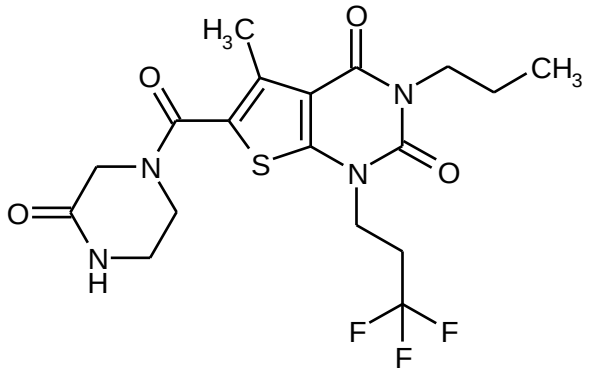
HPLC preparativa (dos veces, en cada caso Método 5) y finalmente por agitación con pentano.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 8.13 (s, 1H), 7.56-7.50 (m, 5H), 4.63 (t, 2H), 4.05 (s, 2H), 4.04 (t, 2H), 3.69 (t, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.24 (m, 2H), 2.37 (s, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.83 min, m/z = 507 $[M+H]^+$.

Ejemplo 95

5-Metil-6-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-3-propil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



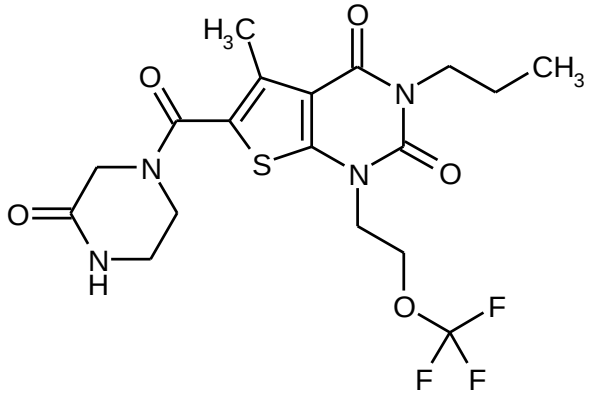
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 51, 100 mg (0.274 mmol) del compuesto a partir del Ej. 105A y 33 mg (0.329 mmol) de 2-oxopiperazina proporcionó 106 mg (86% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 8.13 (s, 1H), 4.13 (t, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.83 (t, 2H), 3.69 (t, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.84-2.74 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.57 (sext, 2H), 0.87 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.84 min, m/z = 447 $[M+H]^+$.

Ejemplo 96

5-Metil-6-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-3-propil-1-[2-(trifluorometoxi)etil]tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



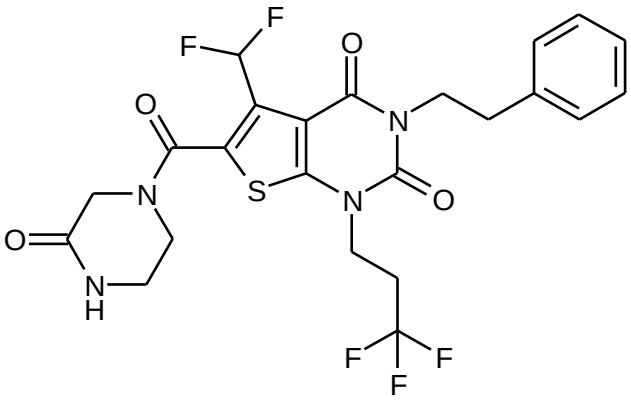
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 51, 100 mg (0.263 mmol) del compuesto a partir del Ej. 102A y 32 mg (0.316 mmol) de 2-oxopiperazina proporcionó 78 mg (64% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 8.13 (s, 1H), 4.41 (t, 2H), 4.23 (t, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.84 (t, 2H), 3.67 (t, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.57 (sext, 2H), 0.87 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.83 min, m/z = 463 $[M+H]^+$.

Ejemplo 97

5-(Difluorometil)-6-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-3-(2-feniletil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



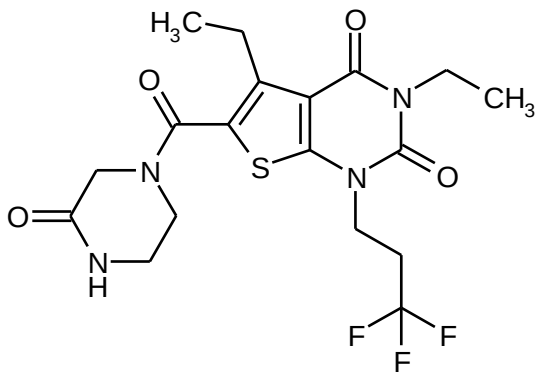
Se adicionaron sucesivamente 28 mg (0.281 mmol) de 2-oxopiperazina, 49 µl (0.281 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina y 99 mg (0.260 mmol) de HATU a una solución de 100 mg (0.216 mmol) del compuesto a partir del Ej. 57A en 3.1 ml de DMF anhidra. Después de un tiempo de reacción de aproximadamente 16 h a RT, la mezcla de reacción se separó directamente por HPLC preparativa en sus componentes (Método 6). Las fracciones del producto se combinaron y concentraron, y el residuo se secó a alto vacío. La agitación con una mezcla de 10 ml de pentano y 1 ml de diisopropil éter durante 20 min a RT, filtración con succión y una vez más secado a alto vacío proporcionó 78 mg (66% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 8.18 (s, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.27-7.21 (m, 3H), 4.15 (t, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.90 (ancho, 1H), 3.77 (ancho, 1H), 3.52 (ancho, 2H), 3.22 (ancho, 2H), 2.86-2.71 (m, 4H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.98 min, m/z = 545 $[M+H]^+$.

Ejemplo 98

3,5-Dietil-6-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



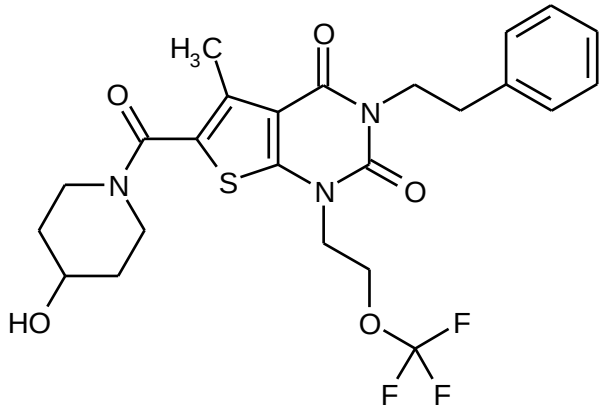
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 51, 80 mg (0.220 mmol) del compuesto a partir del Ej. 111A y 24 mg (0.242 mmol) de 2-oxopiperazina proporcionó 93 mg (95% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 8.14 (s, 1H), 4.13 (t, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.93 (quart, 2H), 3.67 (t, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.86-2.74 (m, 4H), 1.13 (t, 3H), 1.11 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.79 min, m/z = 447 $[M+H]^+$.

Ejemplo 99

6-[(4-Hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-3-(2-feniletil)-1-[2-(trifluorometoxi)etil]tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



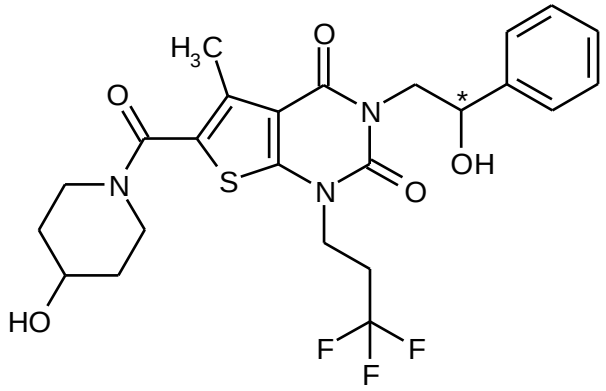
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 51, 65 mg (0.147 mmol) del compuesto a partir del Ej. 118A y 17 mg (0.162 mmol) de 4-hidroxipiperidina proporcionó 72 mg (93% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.32-7.28 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 3H), 4.80 (d, 1H), 4.39 (t, 2H), 4.22 (t, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.80-3.71 (m, 3H), 3.23 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.05 min, m/z = 526 $[M+H]^+$.

Ejemplo 100

3-(2-Hidroxi-2-feniletil)-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (enantiómero 1)



De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 43, 50 mg (0.088 mmol) del compuesto a partir del Ej. 125A proporcionó 18 mg (38% del teórico) del compuesto base.

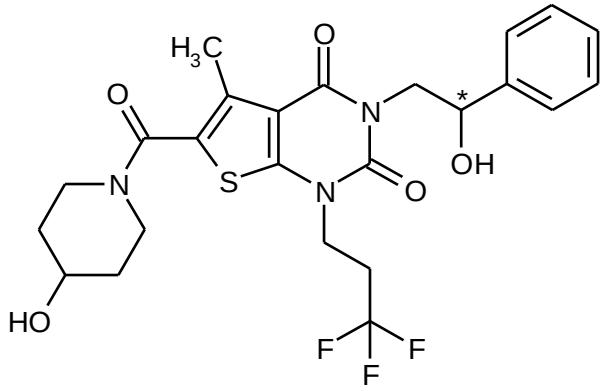
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.37-7.31 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 1H), 5.40 (d, 1H), 4.96-4.91 (m, 1H), 4.80 (d, 1H), 4.23 (dd, 1H), 4.11 (t, 2H), 3.85-3.72 (m, 4H), 3.31-3.21 (m, 2H, parcialmente oscurecido por la señal de agua), 2.77-2.66 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.41-1.31 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.86 min, m/z = 526 $[M+H]^+$.

HPLC analítica quiral [columna: Daicel Chiralcel OD-H, 5 µm, 250 mm x 4.6 mm; eluyente: isohexano/etanol 1:1; velocidad de flujo: 1 ml/min, temperatura: 30°C; detección: 220 nm]: R_t = 6.65 min; 98% ee.

Ejemplo 101

3-(2-Hidroxi-2-feniletil)-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (enantiómero 2)



De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 43, 50 mg (0.088 mmol) del compuesto a partir del Ej. 126A proporcionó 13 mg (29% del teórico) del compuesto base.

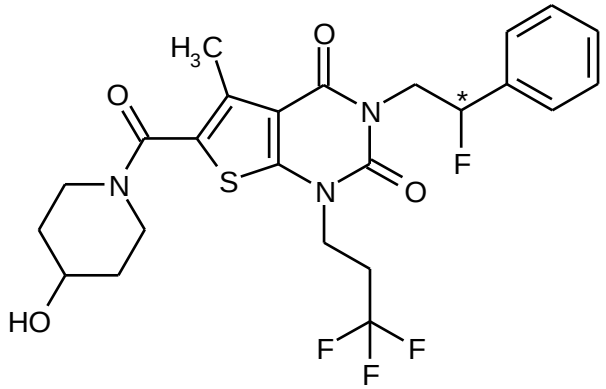
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.38-7.32 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 1H), 5.40 (d, 1H), 4.96-4.91 (m, 1H), 4.80 (d, 1H), 4.23 (dd, 1H), 4.11 (t, 2H), 3.85-3.72 (m, 4H), 3.31-3.21 (m, 2H, parcialmente oscurecido por la señal de agua), 2.77-2.66 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.40-1.31 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.86 min, m/z = 526 $[M+H]^+$.

HPLC analítica quiral [columna: Daicel Chiralcel OD-H, 5 µm, 250 mm x 4.6 mm; eluyente: isohexano/etanol 1:1; velocidad de flujo: 1 ml/min, temperatura: 30°C; detección: 220 nm]: R_t = 4.98 min; >99% ee.

Ejemplo 102

3-(2-Fluoro-2-feniletil)-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (enantiómero 1)



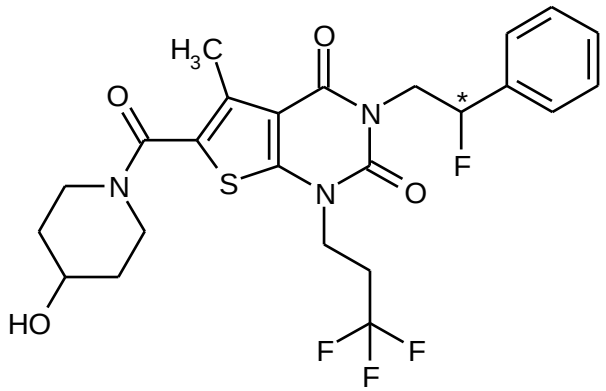
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 43, 75 mg (0.133 mmol) del compuesto a partir del Ej. 127A proporcionó 57 mg (81% del teórico) del compuesto base. En este caso, el tiempo de reacción fue 30 min.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.49-7.40 (m, 5H), 5.77 (ddd, 1H), 4.80 (d, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.15 (t, 2H), 4.00 (ddd, 1H), 3.83-3.72 (m, 3H), 3.29-3.22 (m, 2H), 2.86-2.74 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.41-1.32 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.98 min, m/z = 528 $[M+H]^+$.

Ejemplo 103

3-(2-Fluoro-2-feniletil)-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (*enantiómero 2*)



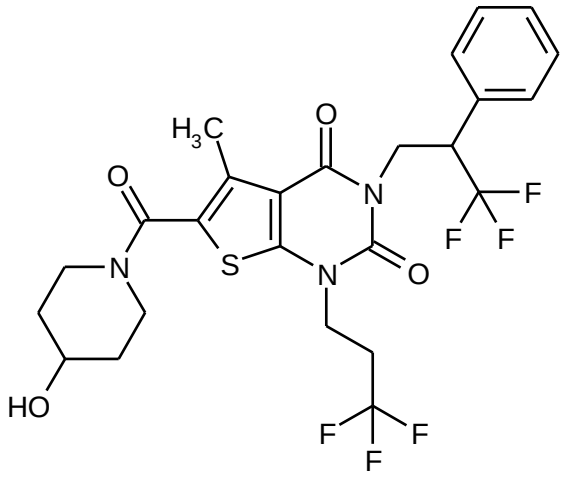
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 43, 58 mg (0.102 mmol) del compuesto a partir del Ej. 128A proporcionó 41 mg (76% del teórico) del compuesto base. En este caso, el tiempo de reacción fue 30 min.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.49-7.40 (m, 5H), 5.77 (ddd, 1H), 4.82 (d, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.99 (ddd, 1H), 3.82-3.71 (m, 3H), 3.29-3.21 (m, 2H), 2.86-2.74 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.41-1.32 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.98 min, m/z = 528 $[M+H]^+$.

Ejemplo 104

6-[(4-Hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-3-(3,3,3-trifluoro-2-fenilpropil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (racemato)



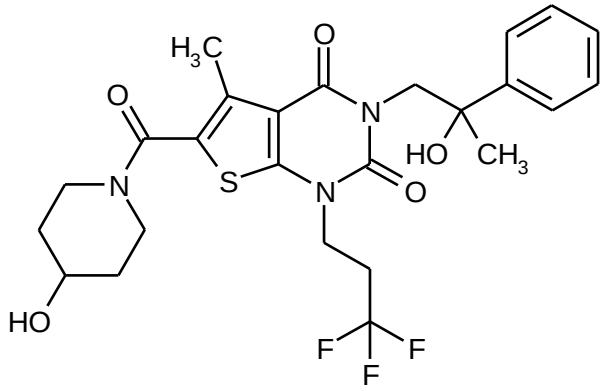
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 43, 25 mg (0.040 mmol) del compuesto a partir del Ej. 122A proporcionó 20 mg (81% del teórico, 95 % de pureza) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 7.37-7.31 (m, 5H), 4.62-4.50 (m, 2H), 4.16-4.08 (m, 2H), 4.06-3.98 (m, 2H), 3.95-3.88 (m, 2H), 3.43-3.36 (m, 2H), 2.51-2.40 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.97-1.90 (m, 2H), 1.65-1.56 (m, 2H), 1.51 (ancho, 1H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.04 min, m/z = 578 $[M+H]^+$.

Ejemplo 105

3-(2-Hidroxi-2-fenilpropil)-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (racemato)



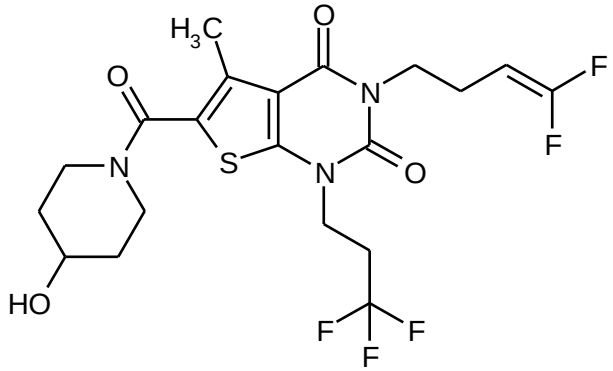
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 43, 67 mg (0.115 mmol) del compuesto a partir del Ej. 129A proporcionó 17 mg (27% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.48 (d, 2H), 7.30 (t, 2H), 7.21 (t, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.81 (d, 1H), 4.18 (quart, 2H), 4.12-4.03 (m, 2H), 3.81-3.72 (m, 3H), 3.28-3.21 (m, 2H), 2.75-2.63 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.80-1.74 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.41-1.32 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.93 min, m/z = 540 $[M+H]^+$.

Ejemplo 106

3-(4,4-Difluorobut-3-en-1-il)-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



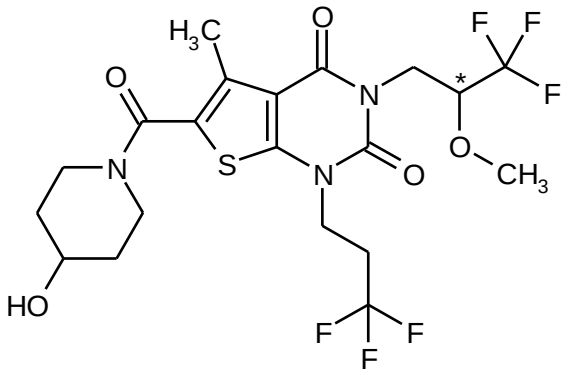
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 43, 90 mg (0.167 mmol) del compuesto a partir del Ej. 123A proporcionó 66 mg (79% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.80 (d, 1H), 4.53 (dtd, 1H), 4.13 (t, 2H), 3.92 (t, 2H), 3.81-3.71 (m, 3H), 3.27-3.21 (m, 2H), 2.84-2.71 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.32-2.22 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.96 min, m/z = 496 $[M+H]^+$.

Ejemplo 107

6-[(4-Hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-3-(3,3,3-trifluoro-2-metoxipropil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (enantiómero 1)



134 mg (0.252 mmol) del compuesto racémico a partir del Ej. 66 se disolvieron en 4 ml de isopropanol y, en 13 porciones, separadas en los enantiómeros por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralcel OX-H, 5 µm, 250 mm x 20 mm; fase móvil: isohexano/isopropanol 65:35; velocidad de flujo: 15 ml/min, temperatura: 40°C; detección: 220 nm]. Estó proporcionó, después de la concentración de las fracciones del producto y el secado del residuo a alto vacío, 32 mg (47% del teórico) del enantiómero 1.

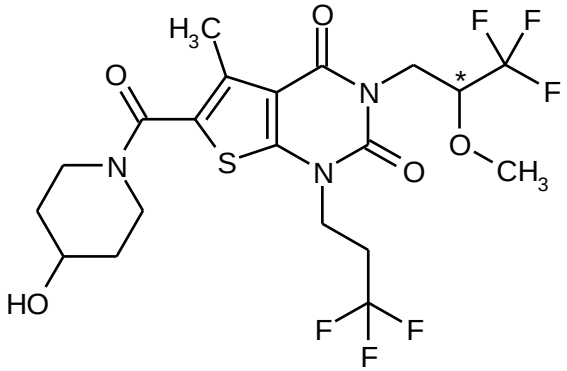
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.81 (d, 1H), 4.29-4.14 (m, 4H), 4.05 (dd, 1H), 3.82-3.71 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.28-3.21 (m, 2H), 2.87-2.75 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.40-1.31 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.92 min, m/z = 532 $[M+H]^+$.

HPLC analítica quiral [columna: LUX Cellulose 4, 5 µm, 250 mm x 4.6 mm; fase móvil: isohexano/isopropanol 60:40; velocidad de flujo: 1 ml/min, temperatura: 40°C; detección: 220 nm]: R_t = 7.47 min; 99.9% ee.

Ejemplo 108

6-[(4-Hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-3-(3,3,3-trifluoro-2-metoxipropil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (enantiómero 2)



134 mg (0.252 mmol) del compuesto racémico a partir del Ej. 66 se disolvieron en 4 ml de isopropanol y, en 13 porciones, separadas en los enantiómeros por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralcel OX-H, 5 µm, 250 mm x 20 mm; fase móvil: isohexano/isopropanol 65:35; velocidad de flujo: 15 ml/min, temperatura: 40°C; detección: 220 nm]. Estó proporcionó, después de la concentración de las fracciones del producto y el secado del residuo a alto vacío, 53 mg (79% del teórico) del enantiómero 2.

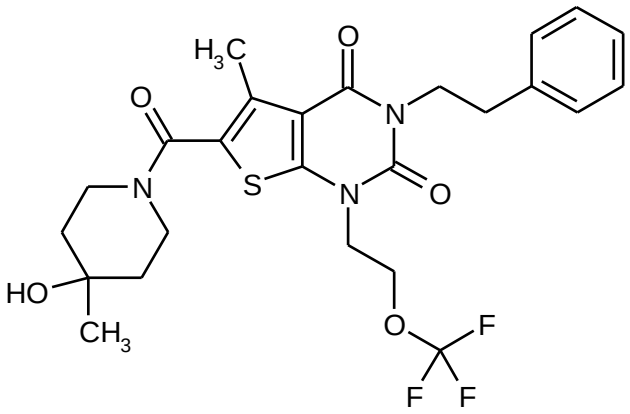
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.81 (d, 1H), 4.29-4.14 (m, 4H), 4.05 (dd, 1H), 3.82-3.71 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.28-3.21 (m, 2H), 2.87-2.75 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.40-1.31 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.92 min, m/z = 532 $[M+H]^+$.

HPLC analítica quiral [columna: LUX Cellulose 4, 5 µm, 250 mm x 4.6 mm; fase móvil: isohexano/isopropanol 60:40; velocidad de flujo: 1 ml/min, temperatura: 40°C; detección: 220 nm]: R_t = 9.67 min; 99.9% ee.

Ejemplo 109

6-[(4-Hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-3-(2-feniletil)-1-[2-(trifluorometoxi)etil]tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



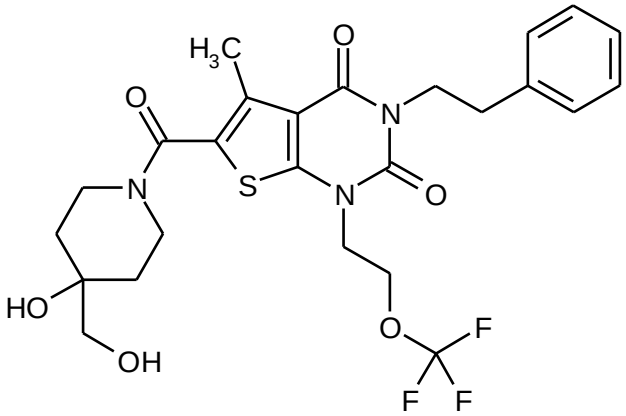
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 51, 65 mg (0.147 mmol) del compuesto a partir del Ej. 118A y 19 mg (0.162 mmol) de 4-metilpiperidin-4-ol [disponible comercialmente; lit. por ejemplo: J. M. McManus *et al.*, *J. Med. Chem.* 1965, 8 (6), 766-776] proporcionó 65 mg (79% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.33-7.28 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 3H), 4.46 (s, 1H), 4.39 (t, 2H), 4.22 (t, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.76-3.65 (ancho, 2H), 3.37-3.29 (m, 2H, parcialmente oscurecido por la señal de agua), 2.84 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.54-1.40 (m, 4H), 1.15 (s, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.10 min, m/z = 540 $[M+H]^+$.

Ejemplo 110

6-{[4-Hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil}-5-metil-3-(2-feniletil)-1-[2-(trifluorometoxi)etil]tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



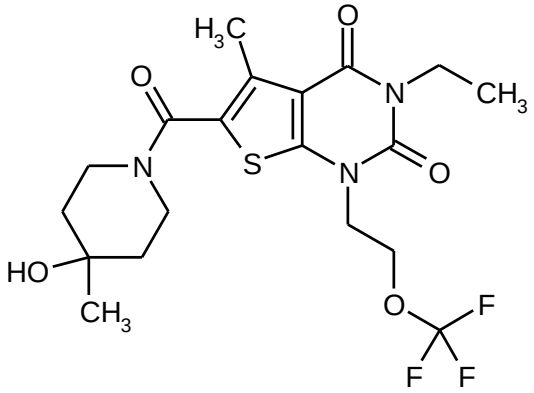
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 51, 65 mg (0.147 mmol) del compuesto a partir del Ej. 118A y 27 mg (0.162 mmol) de 4-(hidroximetil)piperidin-4-ol clorhidrato [disponible comercialmente; lit. por ejemplo: WO 2005/103037-A2, Ejemplo A3b (base libre); US 2011/ 288065-A1, Ejemplo 105/Etapa 1 (clorhidrato)] proporcionó 73 mg (90% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.32-7.28 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 3H), 4.63 (t, 1H), 4.39 (t, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.22 (t, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.89-3.77 (ancho, 2H), 3.31-3.22 (m, 2H, parcialmente oscurecido por la señal de agua), 3.21 (d, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.59-1.51 (m, 2H), 1.43-1.37 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.99 min, m/z = 556 $[M+H]^+$.

Ejemplo 111

3-Etil-6-[(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-[2-(trifluorometoxi)etil]tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



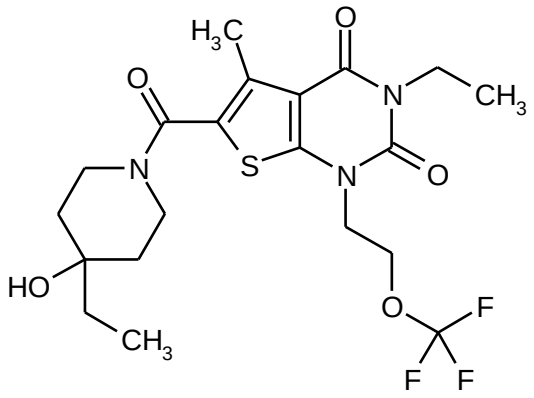
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 51, 100 mg (0.273 mmol) del compuesto a partir del Ej. 104A y 38 mg (0.328 mmol) de 4-metilpiperidin-4-ol [disponible comercialmente; lit. por ejemplo: J. M. McManus *et al.*, *J. Med. Chem.* 1965, 8 (6), 766-776] proporcionó 98 mg (77% del teórico) del compuesto base. El tiempo de reacción en este caso fue 1 h.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.45 (s, 1H), 4.41 (t, 2H), 4.22 (t, 2H), 3.91 (quart, 2H), 3.75-3.65 (ancho, 2H), 3.37-3.29 (m, 2H, parcialmente oscurecido por la señal de agua), 2.37 (s, 3H), 1.53-1.40 (m, 4H), 1.15 (s, 3H), 1.13 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.88 min, m/z = 464 $[M+H]^+$.

Ejemplo 112

3-Etil-6-[(4-etil-4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-[2-(trifluorometoxi)etil]tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



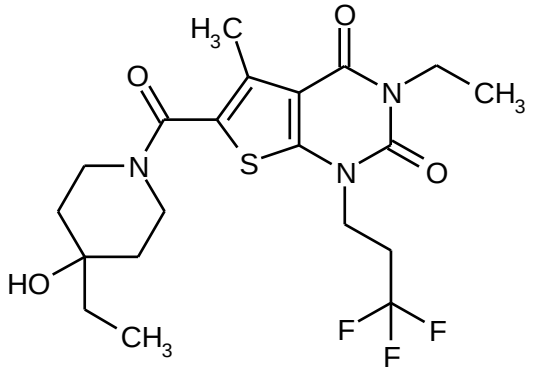
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 51, 80 mg (0.218 mmol) del compuesto a partir del Ej. 104A y 44 mg (0.262 mmol) de 4-etilpiperidin-4-ol clorhidrato [disponible comercialmente; lit. por ejemplo: US 2004/0067931-A1, Ejemplo 3.232 (base libre)] proporcionó 97 mg (93% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.41 (t, 2H), 4.26 (s, 1H), 4.22 (t, 2H), 3.91 (quart, 2H), 3.82-3.72 (ancho, 2H), 3.33-3.25 (m, 2H, parcialmente oscurecido por la señal de agua), 2.37 (s, 3H), 1.51-1.45 (m, 2H), 1.42-1.34 (m, 2H), 1.40 (quart, 2H), 1.13 (t, 3H), 0.83 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.94 min, m/z = 478 $[M+H]^+$.

Ejemplo 113

3-Etil-6-[(4-etil-4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



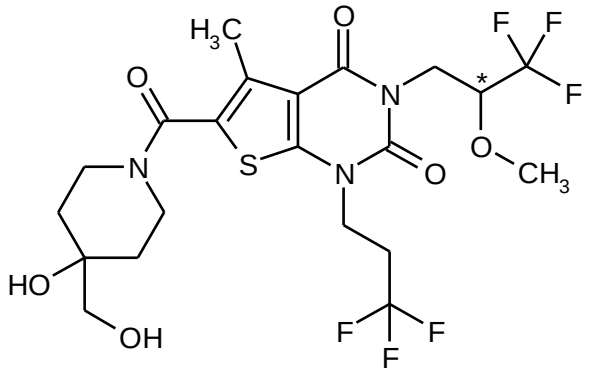
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 51, 80 mg (0.228 mmol) del compuesto a partir del Ej. 52A y 45 mg (0.274 mmol) de 4-etilpiperidin-4-ol clorhidrato [disponible comercialmente; lit. por ejemplo: US 2004/0067931-A1, Ejemplo 3.232 (base libre)] proporcionó 94 mg (89% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.26 (s, 1H), 4.12 (t, 2H), 3.91 (quart, 2H), 3.84-3.73 (ancho, 2H), 3.33-3.25 (m, 2H, parcialmente oscurecido por la señal de agua), 2.85-2.73 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.52-1.46 (m, 2H), 1.41 (quart, 2H), 1.41-1.35 (m, 2H), 1.13 (t, 3H), 0.84 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.90 min, m/z = 462 $[M+H]^+$.

Ejemplo 114

6-{[4-Hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil}-5-metil-3-(3,3,3-trifluoro-2-metoxipropil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (enantiómero 1)



120 mg (0.214 mmol) del compuesto racémico a partir del Ej. 81 se disolvieron en 4 ml de isopropanol y, en 13 porciones, separadas en los enantiómeros por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralcel OX-H, 5 µm, 250 mm x 20 mm; fase móvil: isohexano/isopropanol 60:40; velocidad de flujo: 15 ml/min, temperatura: 30°C; detección: 220 nm]. Estó proporcionó, después de la concentración de las fracciones del producto y el secado del residuo a alto vacío, 54 mg (86% del teórico, chem. 95 % de pureza, >99% ee) del enantiómero 1. Realizar nuevamente la purificación por HPLC preparativa (Método 5) proporcionó 44 mg (73% del teórico) del compuesto base en forma pura.

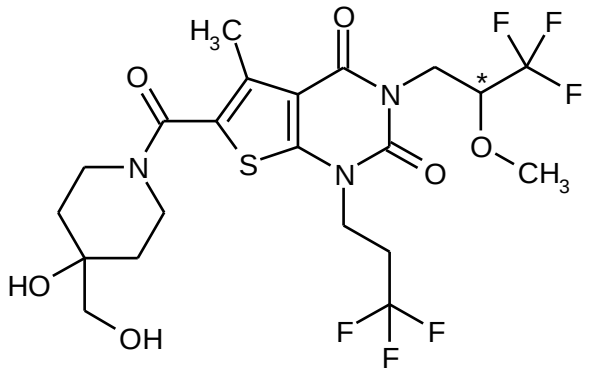
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 4.46 (dd, 1H), 4.21-3.97 (m, 6H), 3.51 (s, 5H), 3.45 (br. t, 2H), 2.71-2.60 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.21 (ancho, 1H), 1.95 (ancho, 1H), 1.76-1.70 (m, 2H), 1.58-1.51 (m, 2H, parcialmente oscurecido por la señal de agua).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.88 min, m/z = 562 $[M+H]^+$.

HPLC analítica quiral [columna: LUX Cellulose 4, 5 µm, 250 mm x 4.6 mm; fase móvil: isohexano/isopropanol 60:40; velocidad de flujo: 1 ml/min, temperatura: 40°C; detección: 220 nm]: R_t = 8.11 min.

Ejemplo 115

6-{[4-Hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil}-5-metil-3-(3,3,3-trifluoro-2-metoxipropil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (enantiómero 2)



120 mg (0.214 mmol) del compuesto racémico a partir del Ej. 81 se disolvieron en 4 ml de isopropanol y, en 13 porciones, separadas en los enantiómeros por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralcel OX-H, 5 µm, 250 mm x 20 mm; fase móvil: isohexano/isopropanol 60:40; velocidad de flujo: 15 ml/min, temperatura: 30°C; detección: 220 nm]. Estó proporcionó, después de la concentración de las fracciones del producto y el secado del residuo a alto vacío, 58 mg (92% del teórico, chem. 95 % de pureza, >99% ee) del enantiómero 2. Realizar nuevamente la purificación por HPLC preparativa (Método 5) proporcionó 45 mg (75% del teórico) del compuesto base en forma pura.

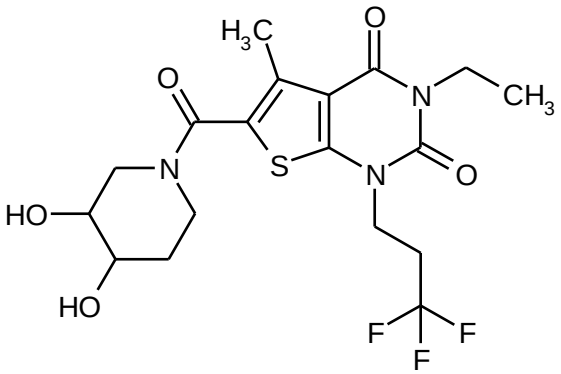
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 4.46 (dd, 1H), 4.21-3.97 (m, 6H), 3.51 (s, 5H), 3.45 (br. t, 2H), 2.71-2.60 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.20 (ancho, 1H), 1.94 (ancho, 1H), 1.76-1.70 (m, 2H), 1.57-1.51 (m, 2H, parcialmente oscurecido por la señal de agua).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.88 min, m/z = 562 $[M+H]^+$.

HPLC analítica quiral [columna: LUX Cellulose 4, 5 µm, 250 mm x 4.6 mm; fase móvil: isohexano/isopropanol 60:40; velocidad de flujo: 1 ml/min, temperatura: 40°C; detección: 220 nm]: R_t = 10.96 min.

Ejemplo 116

6-[(3,4-Dihidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-etil-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (*cis*-racemato)



De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 51, 200 mg (0.571 mmol) del compuesto a partir del Ej. 52A y 105 mg (0.685 mmol) de racémico *cis*-3,4-dihidroxipiperidina clorhidrato [disponible comercialmente; lit. por ejemplo: H. H. Jensen *et al*., *Chemistry Eur. J.* 2002, 8

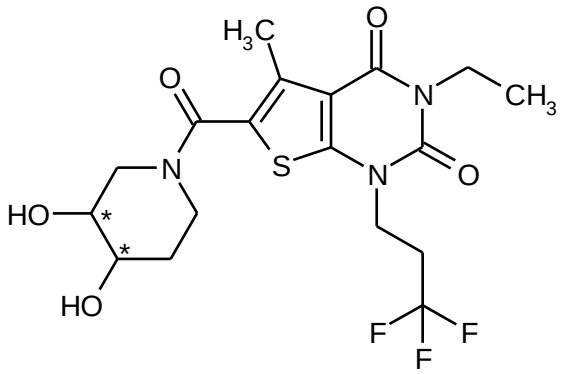
(5), 1218-1226] proporcionó 160 mg (62% del teórico) del compuesto base. La purificación se llevó a cabo por HPLC preparativa (dos veces) de acuerdo con el Método 5.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 4.23-4.11 (m, 2H), 4.07 (quart, 2H), 3.97 (dt, 1H), 3.89-3.82 (m, 2H), 3.81 (t, 1H), 3.61-3.55 (m, 1H), 3.42-3.36 (m, 1H), 2.70-2.59 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.79-1.72 (m, 1H), 1.25 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.76 min, m/z = 450 $[M+H]^+$.

Ejemplo 117

6-[(3,4-Dihidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-etil-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (*cis*-enantiómero 1)



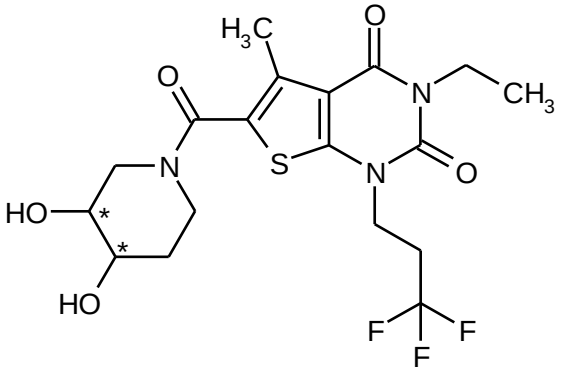
Se disolvieron 149 mg (0.332 mmol) del compuesto racémico a partir del Ej. 116 en una mezcla de 1 ml de metanol y 0.5 ml de isopropanol y, en 6 porciones, separadas en los enantiómeros por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak IC 5 µm 250 mm x 20 mm; fase móvil: isohexano/etanol 50:50; velocidad de flujo: 20 ml/min, temperatura: 23°C; detección: 220 nm]. Estó proporcionó, después de la concentración de las fracciones del producto y el secado del residuo a alto vacío, 49 mg (63% del teórico, chem. 97% de pureza, 95% ee) del enantiómero 1. La posterior agitación con pentano proporcionó 38 mg (51% del teórico) del compuesto base en forma pura.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 4.23-4.11 (m, 2H), 4.07 (quart, 2H), 3.99-3.94 (m, 1H), 3.89-3.82 (m, 2H), 3.81 (t, 1H), 3.61-3.55 (m, 1H), 3.42-3.36 (m, 1H), 2.70-2.59 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.26 (d, 1H), 2.11 (d, 1H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.79-1.72 (m, 1H), 1.25 (t, 3H).

HPLC analítica quiral [columna: Daicel Chiralpak IE-3, 3 µm 50 mm x 4.6 mm; fase móvil: isohexano/etanol 50:50; velocidad de flujo: 1 ml/min, temperatura: 40°C; detección: 220 nm]: R_t = 1.96 min.

Ejemplo 118

6-[(3,4-Dihidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-etil-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (*cis-enantiómero 2*)



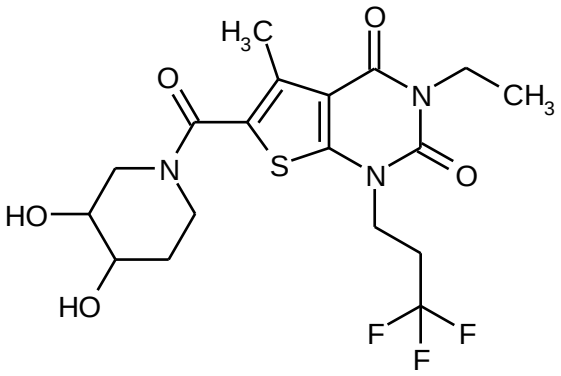
149 mg (0.332 mmol) del compuesto racémico a partir del Ej. 116 se disolvieron en una mezcla de 1 ml de metanol y 0.5 ml de isopropanol y, en 6 porciones, separadas en los enantiómeros por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak IC 5 µm 250 mm x 20 mm; fase móvil: isohexano/etanol 50:50; velocidad de flujo: 20 ml/min, temperatura: 23°C; detección: 220 nm]. Estó proporcionó, después de la concentración de las fracciones del producto y el secado del residuo a alto vacío, 56 mg (74% del teórico, chem. 97% de pureza, 94% ee) del enantiómero 2. La posterior agitación con pentano proporcionó 50 mg (67% del teórico) del compuesto base en forma pura.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 4.23-4.11 (m, 2H), 4.07 (quart, 2H), 3.99-3.94 (m, 1H), 3.89-3.82 (m, 2H), 3.81 (t, 1H), 3.61-3.55 (m, 1H), 3.42-3.36 (m, 1H), 2.70-2.59 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.31 (ancho, 1H), 2.14 (ancho, 1H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.79-1.72 (m, 1H), 1.25 (t, 3H).

HPLC analítica quiral [columna: Daicel Chiralpak IE-3, 3 µm 50 mm x 4.6 mm; fase móvil: isohexano/etanol 50:50; velocidad de flujo: 1 ml/min, temperatura: 40°C; detección: 220 nm]: R_t = 1.62 min.

Ejemplo 119

6-[(3,4-Dihidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-etil-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (*cis-racemato*)



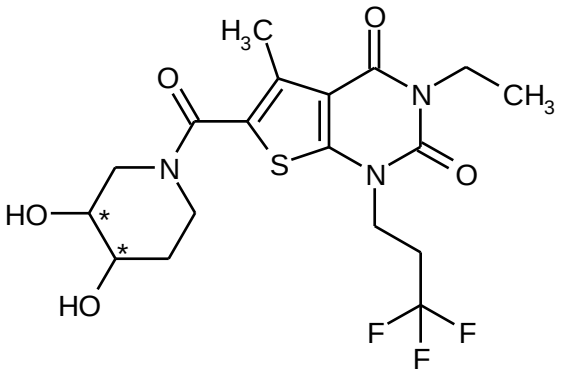
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 51, 200 mg (0.571 mmol) del compuesto a partir del Ej. 52A y 105 mg (0.685 mmol) de racémico *trans*-3,4-dihidroxipiperidina clorhidrato [disponible comercialmente; lit. por ejemplo: H. H. Jensen *et al*., *Chemistry Eur. J.* 2002, 8 (5), 1218-1226] proporcionó 161 mg (62% del teórico) del compuesto base. La purificación se llevó a cabo por HPLC preparativa (dos veces) de acuerdo con el Método 5.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 4.24-4.13 (m, 3H), 4.11-4.02 (m, 3H), 3.74-3.66 (m, 1H), 3.60-3.53 (m, 1H), 3.22-3.05 (m, 2H), 2.70-2.59 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.11-2.03 (m, 1H), 1.62-1.51 (m, 1H), 1.26 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.76 min, m/z = 450 $[M+H]^+$.

Ejemplo 120

6-[(3,4-Dihidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-etil-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (*trans*-enantiómero 1)



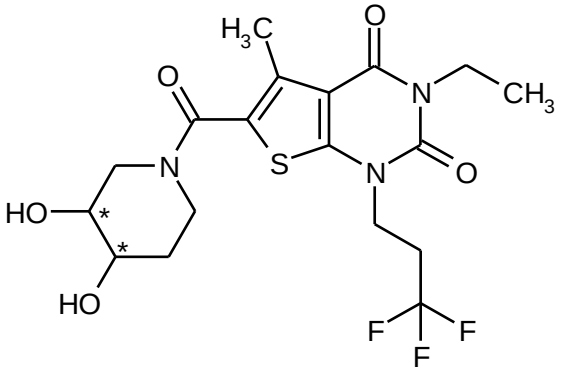
Se disolvieron 146 mg (0.325 mmol) del compuesto racémico a partir del Ej. 119 en 3 ml de isopropanol y, en 4 porciones, separadas en los enantiómeros por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak IC 5 µm 250 mm x 20 mm; fase móvil: isohexano/isopropanol 40:60; velocidad de flujo: 15 ml/min, temperatura: 35°C; detección: 220 nm]. Estó proporcionó, después de la concentración de las fracciones del producto y el secado del residuo a alto vacío, 62 mg (84% del teórico) del enantiómero 1.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 4.20 (ancho, 1H), 4.17 (m, 2H), 4.08 (ancho, 1H), 4.07 (quart, 2H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.59-3.53 (m, 1H), 3.17 (t, 1H), 3.09 (dd, 1H), 2.70-2.59 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.48 (ancho, 1H), 2.25 (ancho, 1H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.61-1.51 (m, 1H, parcialmente oscurecido por la señal de agua), 1.25 (t, 3H).

HPLC analítica quiral [columna: Daicel Chiralpak IC 5 µm 250 mm x 4.6 mm; fase móvil: 40% isohexano/60% isopropanol con 0.2% TFA y 1% agua; velocidad de flujo: 1 ml/min, temperatura: 40°C; detección: 220 nm]: R_t = 6.69 min; >99% ee.

Ejemplo 121

6-[(3,4-Dihidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-etil-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (*trans*-enantiómero 2)



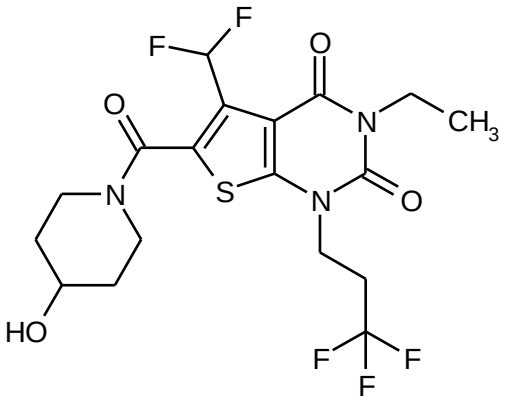
Se disolvieron 146 mg (0.325 mmol) del compuesto racémico a partir del Ej. 119 en 3 ml de isopropanol y, en 4 porciones, separadas en los enantiómeros por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak IC 5 µm 250 mm x 20 mm; fase móvil: isohexano/isopropanol 40:60; velocidad de flujo: 15 ml/min, temperatura: 35°C; detección: 220 nm]. Estó proporcionó, después de la concentración de las fracciones del producto y el secado del residuo a alto vacío, 62 mg (84% del teórico) del enantiómero 2.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 4.20 (ancho, 1H), 4.17 (m, 2H), 4.08 (ancho, 1H), 4.07 (quart, 2H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.59-3.53 (m, 1H), 3.17 (t, 1H), 3.09 (dd, 1H), 2.70-2.59 (m, 2H), 2.51 (br. s, 4H), 2.27 (ancho, 1H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.61-1.51 (m, 1H, parcialmente oscurecido por la señal de agua), 1.26 (t, 3H).

HPLC analítica quiral [columna: Daicel Chiralpak IC 5 µm 250 mm x 4.6 mm; fase móvil: 40% isohexano/60% isopropanol con 0.2% TFA y 1% agua; velocidad de flujo: 1 ml/min, temperatura: 40°C; detección: 220 nm]: R_t = 5.74 min; >99% ee.

Ejemplo 122

5-(Difluorometil)-3-etil-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Se adicionaron sucesivamente 23 mg (0.228 mmol) de 4-hidroxipiperidina, 95 mg (0.249 mmol) de HATU y 54 µl (0.311 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina a una solución de 80 mg (0.207 mmol) del compuesto a partir del Ej. 119A en 3 ml de DMF anhidra. Después de un tiempo de reacción de aproximadamente 16 h a RT, la mezcla de reacción se separó directamente por HPLC preparativa (Método 5) en sus componentes. Las fracciones del

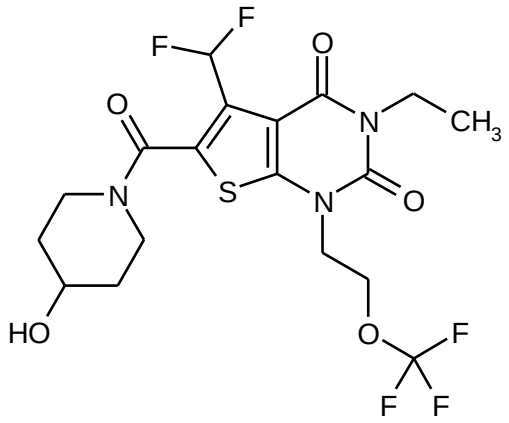
producto se combinaron y concentraron, y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 86 mg (88% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.33 (t, 1H), 4.81 (ancho, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.94 (ancho, 1H), 3.92 (quart, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.50 (ancho, 1H), 3.21 (ancho, 2H), 2.89-2.73 (m, 2H), 1.73 (ancho, 2H), 1.36 (ancho, 2H), 1.14 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.83 min, m/z = 470 $[M+H]^+$.

Ejemplo 123

5-(Difluorometil)-3-etil-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-1-[2-(trifluorometoxi)etil]tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



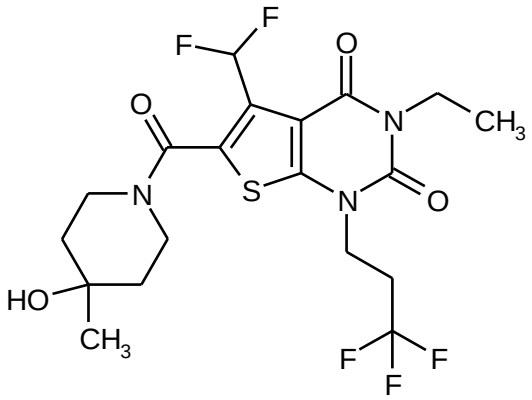
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 122, 100 mg (0.249 mmol) del compuesto a partir del Ej. 120A y 30 mg (0.298 mmol) de 4-hidroxipiperidina proporcionó 70 mg (58% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.33 (t, 1H), 4.81 (ancho, 1H), 4.43 (t, 2H), 4.26 (t, 2H), 3.96 (ancho, 1H), 3.93 (quart, 2H), 3.74 (m, 1H), 3.46 (ancho, 1H), 3.20 (ancho, 2H), 1.72 (ancho, 2H), 1.35 (ancho, 2H), 1.14 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.84 min, m/z = 486 $[M+H]^+$.

Ejemplo 124

5-(Difluorometil)-3-etil-6-[(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



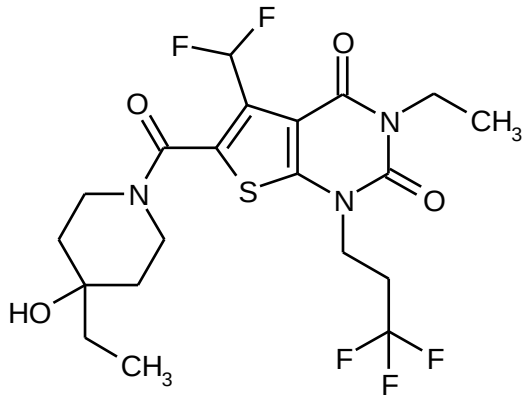
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 122, 80 mg (0.207 mmol) del compuesto a partir del Ej. 119A y 26 mg (0.228 mmol) de 4-metilpiperidin-4-ol [disponible comercialmente; lit. por ejemplo: J. M. McManus *et al*., *J. Med. Chem.* 1965, 8 (6), 766-776] proporcionó 87 mg (83% del teórico, 96 % de pureza) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.33 (t, 1H), 4.47 (ancho, 1H), 4.15 (t, 2H), 4.06 (ancho, 1H), 3.92 (quart, 2H), 3.24 (ancho, 3H), 2.89-2.73 (m, 2H), 1.56-1.40 (ancho, 4H), 1.15 (s, 3H), 1.14 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.88 min, m/z = 484 $[M+H]^+$.

Ejemplo 125

5-(Difluorometil)-3-etil-6-[(4-etil-4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



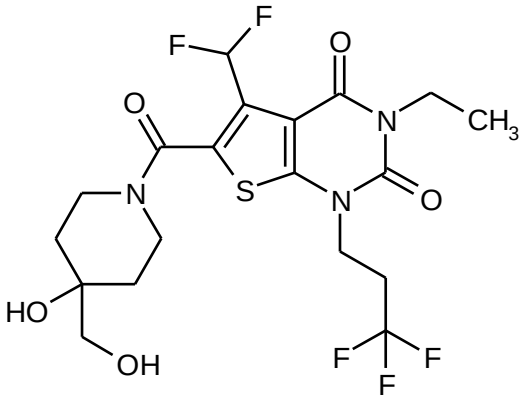
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 122, 80 mg (0.207 mmol) del compuesto a partir del Ej. 119A y 41 mg (0.249 mmol) de 4-etilpiperidin-4-ol clorhidrato [disponible comercialmente; lit. por ejemplo: US 2004/0067931-A1, Ejemplo 3.232 (base libre)] proporcionó 86 mg (83% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.33 (t, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.16 (ancho, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.92 (quart, 2H), 3.36 (ancho, 2H), 3.13 (ancho, 1H), 2.87-2.75 (m, 2H), 1.50 (ancho, 2H), 1.40 (quart, 2H), 1.39 (ancho, 2H), 1.14 (t, 3H), 0.83 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.92 min, m/z = 498 $[M+H]^+$.

Ejemplo 126

5-(Difluorometil)-3-etil-6-{[4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil}-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



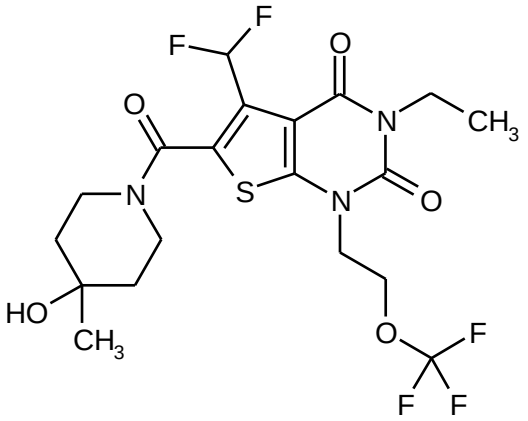
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 122, 80 mg (0.207 mmol) del compuesto a partir del Ej. 119A y 38 mg (0.228 mmol) de 4-(hidroximetil)piperidin-4-ol clorhidrato [disponible comercialmente; lit. por ejemplo: WO 2005/103037-A2, Ejemplo A3b (base libre); US 2011/288065-A1, Ejemplo 105/Etapa 1 (clorhidrato)] proporcionó 88 mg (85% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.32 (t, 1H), 4.63 (ancho, 1H), 4.36 (ancho, 1H), 4.21 (ancho, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.92 (quart, 2H), 3.37 (ancho, 2H), 3.20 (s, 2H), 3.10 (ancho, 1H), 2.89-2.73 (m, 2H), 1.53 (dt, 2H), 1.40 (ancho, 2H), 1.14 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.77 min, m/z = 500 $[M+H]^+$.

Ejemplo 127

5-(Difluorometil)-3-etil-6-[(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-1-[2-(trifluorometoxi)etil]tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



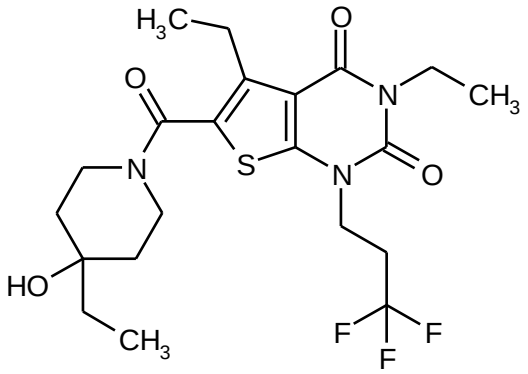
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 122, 100 mg (0.249 mmol) del compuesto a partir del Ej. 120A y 34 mg (0.298 mmol) de 4-metilpiperidin-4-ol [disponible comercialmente; lit. por ejemplo: J. M. McManus *et al.*, *J. Med. Chem.* 1965, 8 (6), 766-776] proporcionó 82 mg (66% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.32 (t, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.25 (t, 2H), 4.05 (ancho, 1H), 3.92 (quart, 2H), 3.25 (ancho, 3H), 1.57-1.38 (ancho, 4H), 1.14 (s, 3H), 1.14 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.88 min, m/z = 500 $[M+H]^+$.

Ejemplo 128

3,5-Dietil-6-[(4-etil-4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



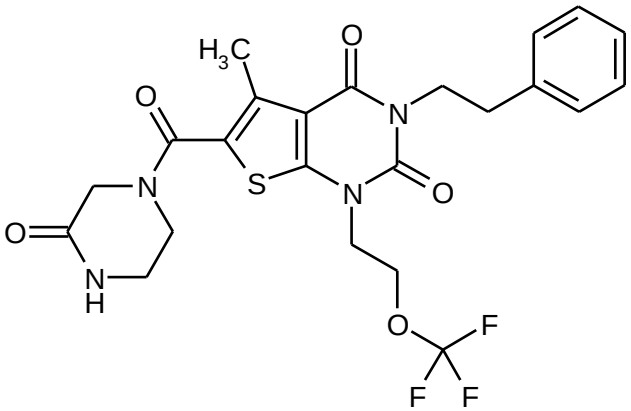
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 122, 80 mg (0.220 mmol) del compuesto a partir del Ej. 111A y 44 mg (0.263 mmol) de 4-etilpiperidin-4-ol clorhidrato [disponible comercialmente; lit. por ejemplo: US 2004/0067931-A1, Ejemplo 3.232 (base libre)] proporcionó 100 mg (95% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.27 (s, 1H), 4.12 (t, 2H), 3.92 (quart, 2H), 3.80 (ancho, 2H), 3.27 (ancho, 2H, parcialmente oscurecido por señal de agua), 2.86-2.74 (m, 2H), 2.79 (quart, 2H), 1.49 (ancho, 2H), 1.41 (quart, 2H), 1.38 (ancho, 2H), 1.13 (t, 3H), 1.11 (t, 3H), 0.83 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.96 min, m/z = 476 $[M+H]^+$.

Ejemplo 129

5-Metil-6-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-3-(2-feniletil)-1-[2-(trifluorometoxi)etil]tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



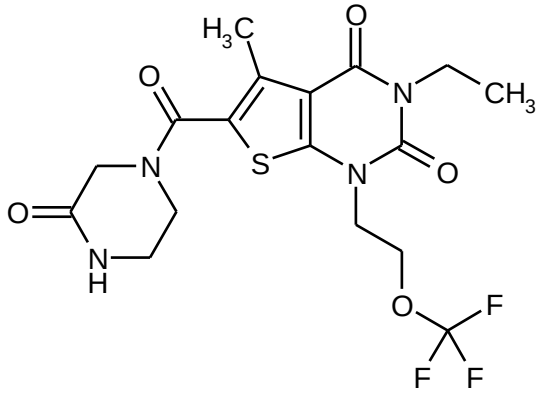
Se adicionaron sucesivamente 16 mg (0.162 mmol) de piperazin-2-ona, 67 mg (0.176 mmol) de HATU y 64 µl (0.367 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina a una solución de 65 mg (0.147 mmol) del compuesto a partir del Ej. 118A en 2 ml de DMF anhidra. Después de un tiempo de reacción de aproximadamente 16 h a RT, la mezcla de reacción se separó directamente por HPLC preparativa (Método 5) en sus componentes. Las fracciones del producto se combinaron y concentraron, y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 69 mg (77% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 8.14 (br. s, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 3H), 4.39 (t, 2H), 4.23 (t, 2H), 4.08 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.67 (t, 2H), 3.26-3.22 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.39 (s, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.99 min, m/z = 525 $[M+H]^+$.

Ejemplo 130

3-Etil-5-metil-6-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-1-[2-(trifluorometoxi)etil]tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



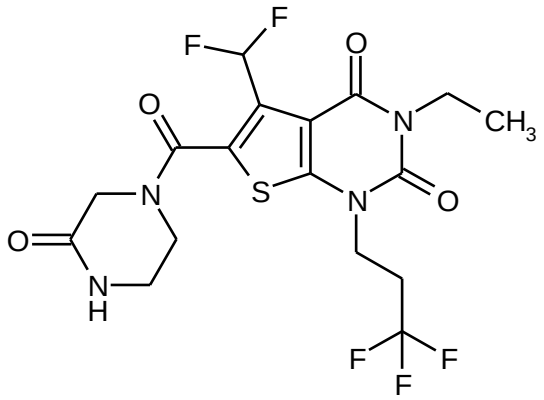
Se adicionaron sucesivamente 33 mg (0.328 mmol) de piperazin-2-ona, 125 mg (0.328 mmol) de HATU y 62 µl (0.355 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina a una solución de 100 mg (0.273 mmol) del compuesto a partir del Ej. 104A en 3 ml de DMF anhidra. Después de un tiempo de reacción de 1 h a RT, la mezcla de reacción se separó directamente por HPLC preparativa (Método 5) en sus componentes. Las fracciones del producto se combinaron y concentraron, y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 95 mg (77% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 8.13 (br. s, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.23 (t, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.92 (quart, 2H), 3.67 (t, 2H), 3.25-3.21 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.13 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.74 min, m/z = 449 $[M+H]^+$.

Ejemplo 131

5-(Difluorometil)-3-etil-6-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



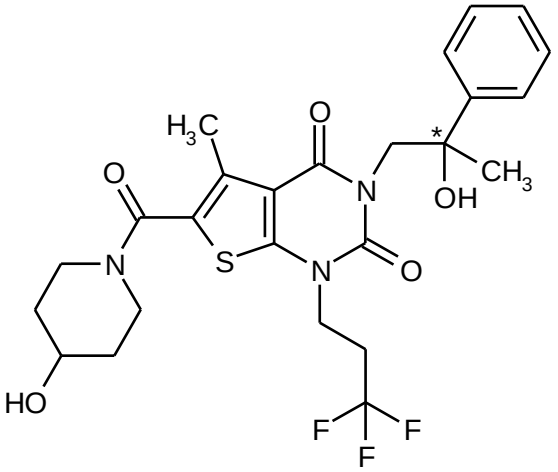
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 122, 80 mg (0.207 mmol) del compuesto a partir del Ej. 119A y 23 mg (0.228 mmol) de piperazin-2-ona proporcionó 49 mg (50% del teórico) del compuesto base. La purificación se llevó a cabo por HPLC preparativa (dos veces) de acuerdo con el Método 5.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 8.15 (br. s, 1H), 7.35 (t, 1H), 4.16 (t, 2H), 4.05 (ancho, 2H), 3.93 (quart, 2H), 3.75 (ancho, 1H), 3.53 (ancho, 1H), 3.21 (ancho, 2H), 2.88-2.76 (m, 2H), 1.14 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.77 min, m/z = 469 $[M+H]^+$.

Ejemplo 132

3-(2-Hidroxi-2-fenilpropil)-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (enantiómero 1)



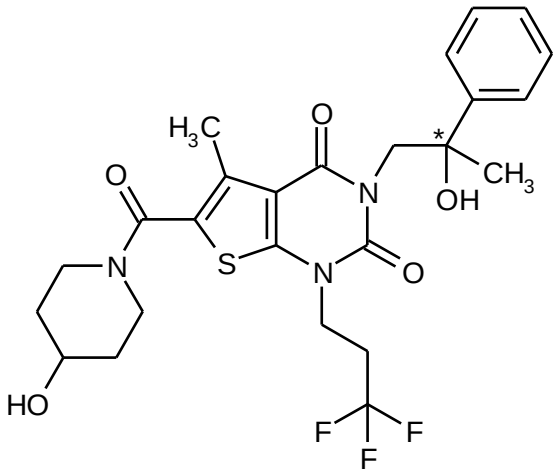
Se disolvieron 35 mg (0.065 mmol) del compuesto racémico a partir del Ej. 105 en 6 ml de isohexano/etanol (1:1) y, en 3 porciones, separadas en los enantiómeros por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak ID 5 µm 250 mm x 20 mm; fase móvil: isohexano/etanol 50:50; velocidad de flujo: 20 ml/min, temperatura: 35°C; detección: 220 nm]. Estó proporcionó, después de la concentración de las fracciones del producto y el secado del residuo a alto vacío, 11 mg (62% del teórico) del enantiómero 1.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.48 (d, 2H), 7.30 (t, 2H), 7.21 (t, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.81 (d, 1H), 4.18 (quart, 2H), 4.12-4.03 (m, 2H), 3.81-3.72 (m, 3H), 3.28-3.21 (m, 2H), 2.76-2.63 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.41-1.32 (m, 2H).

HPLC analítica quiral [columna: Daicel Chiralpak IB-3, 3 µm 50 mm x 4.6 mm; fase móvil: isohexano/etanol 50:50; velocidad de flujo: 1 ml/min, temperatura: 40°C; detección: 220 nm]: R_t = 1.23 min; >99% ee.

Ejemplo 133

3-(2-Hidroxi-2-fenilpropil)-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (enantiómero 2)



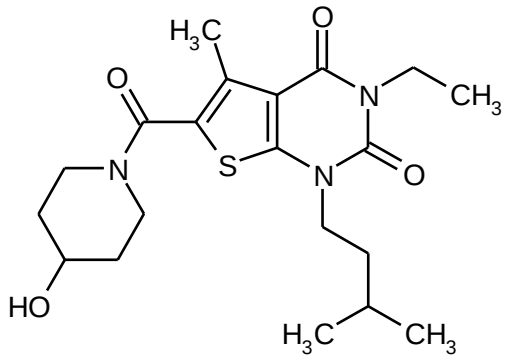
Se disolvieron 35 mg (0.065 mmol) del compuesto racémico a partir del Ej. 105 en 6 ml de isohexano/etanol (1:1) y, en 3 porciones, separadas en los enantiómeros por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak ID 5 µm 250 mm x 20 mm; fase móvil: isohexano/etanol 50:50; velocidad de flujo: 20 ml/min, temperatura: 35°C; detección: 220 nm]. Estó proporcionó, después de la concentración de las fracciones del producto y el secado del residuo a alto vacío, 10 mg (57% del teórico) del enantiómero 2.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.48 (d, 2H), 7.30 (t, 2H), 7.21 (t, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.81 (d, 1H), 4.18 (quart, 2H), 4.12-4.03 (m, 2H), 3.82-3.72 (m, 3H), 3.28-3.21 (m, 2H), 2.76-2.63 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.41-1.32 (m, 2H).

HPLC analítica quiral [columna: Daicel Chiralpak IB-3, 3 µm 50 mm x 4.6 mm; fase móvil: isohexano/etanol 50:50; velocidad de flujo: 1 ml/min, temperatura: 40°C; detección: 220 nm]: R_t = 1.10 min; >99% ee.

Ejemplo 134

3-Etil-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(3-metilbutil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



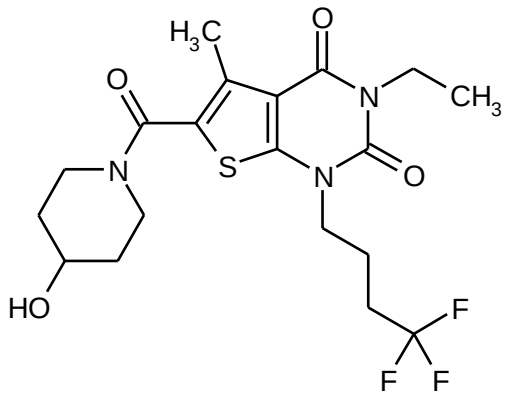
Se disolvieron 135 mg (0.300 mmol) del compuesto a partir del Ej. 130A en 5 ml de etanol/THF (1:1), y 360 µl (0.360 mmol) de una solución 1M de hidróxido de litio en agua se adicionaron. Después de agitar a RT, durante aproximadamente 16 h, se adicionaron 250 µl de ácido acético glacial y la mezcla de reacción se diluyó con aproximadamente 200 ml de acetato de etilo. La mezcla se lavó sucesivamente dos veces con agua y una vez con solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se filtró y concentró a sequedad. Se obtuvieron 115 mg (94% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.79 (d, 1H), 3.92-3.88 (m, 2H), 3.91 (quart, 2H), 3.81-3.70 (m, 3H), 3.23 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.65 (sept, 1H), 1.59-1.54 (m, 2H), 1.39-1.31 (m, 2H), 1.12 (t, 3H), 0.94 (d, 6H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.91 min, m/z = 408 $[M+H]^+$.

Ejemplo 135

3-Etil-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(4,4,4-trifluorobutil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



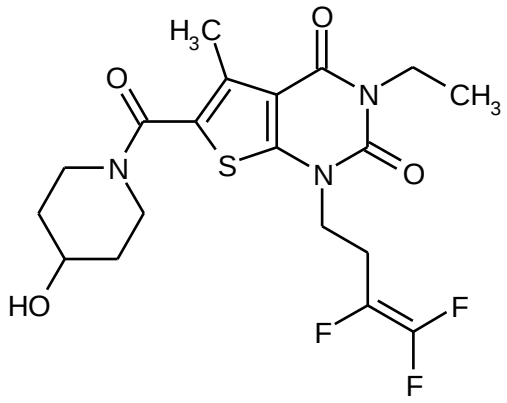
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 134, 150 mg (0.306 mmol) del compuesto a partir del Ej. 131A proporcionó 127 mg (92% del teórico) del compuesto base. En este documento, a RT el producto se agitó con una mezcla de 10 ml de pentano y 2 ml de éter dietílico durante 10 min.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.79 (d, 1H), 3.97 (t, 2H), 3.90 (quart, 2H), 3.81-3.71 (m, 3H), 3.23 (m, 2H), 2.46-2.40 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.91 (quint, 2H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.39-1.31 (m, 2H), 1.12 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.83 min, m/z = 448 $[M+H]^+$.

Ejemplo 136

3-Etil-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



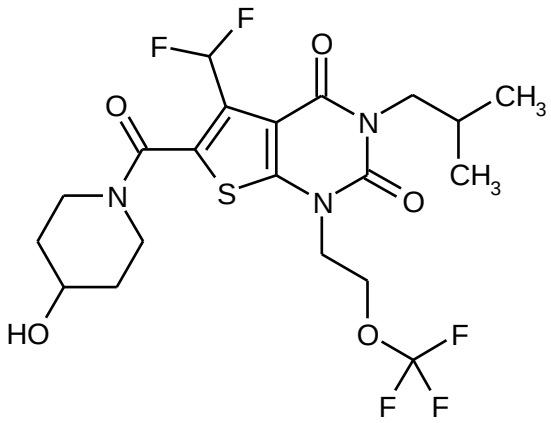
69 mg (0.143 mmol) del compuesto a partir del Ej. 132A se disolvieron en 2.5 ml de etanol/THF (1:1), y 158 µl (0.158 mmol) de una solución 1M de hidróxido de litio en agua se adicionaron. Después de agitar a RT, durante 2 h, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se recogió en 3 ml de diclorometano y 1 ml de agua y se agitó vigorosamente. A continuación, la fase acuosa se separó a través de un cartucho Extrelut®-NT3. La concentración de la fase orgánica y el secado del residuo a alto vacío proporcionó 57 mg (89% del teórico, 98% puro) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.80 (d, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.91 (quart, 2H), 3.80-3.71 (m, 3H), 3.23 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.39-1.31 (m, 2H), 1.12 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.81 min, m/z = 446 $[M+H]^+$.

Ejemplo 137

5-(Difluorometil)-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-isobutil-1-[2-(trifluorometoxi)etil]tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



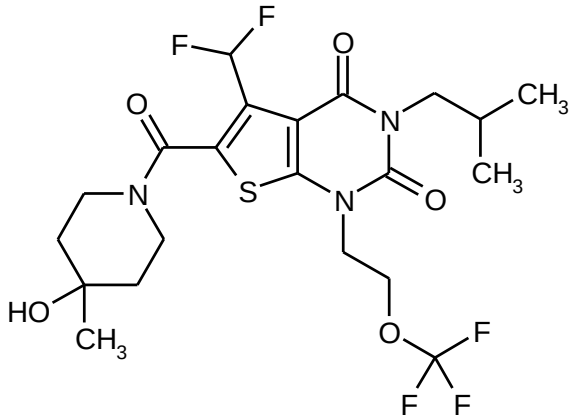
Se adicionaron sucesivamente 28 mg (0.279 mmol) de 4-hidroxipiperidina, 106 mg (0.279 mmol) de HATU y 53 µl (0.302 mmol) de *N*,*N*-diisopropiletilamina a una solución de 100 mg (0.232 mmol) del compuesto a partir del Ej. 138A en 3 ml de DMF anhidra. Después de un tiempo de reacción de aproximadamente 16 h a RT, la mezcla de reacción se separó directamente por HPLC preparativa (Método 5) en sus componentes. Las fracciones del producto se combinaron y concentraron, y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 102 mg (85% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.32 (t, 1H), 4.81 (d, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.26 (t, 2H), 3.95 (ancho, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.73 (d, 2H), 3.48 (ancho, 1H), 3.20 (ancho, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.72 (ancho, 2H), 1.35 (ancho, 2H), 0.86 (d, 6H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.96 min, m/z = 514 $[M+H]^+$.

Ejemplo 138

5-(Difluorometil)-6-[(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-3-isobutil-1-[2-(trifluorometoxi)etil]tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



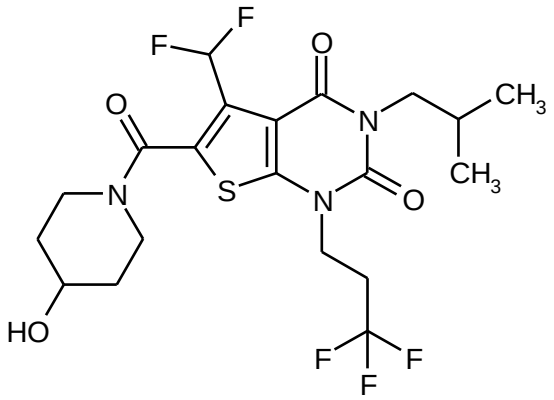
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 137, 100 mg (0.232 mmol) del compuesto a partir del Ej. 138A y 32 mg (0.279 mmol) de 4-metilpiperidin-4-ol [disponible comercialmente; lit. por ejemplo: J. M. McManus *et al*., *J. Med. Chem.* 1965, 8 (6), 766-776] proporcionó 55 mg (44% del teórico) del compuesto base. En desviación del proceso descrito anteriormente, en este documento la primera purificación por HPLC preparativa (de acuerdo con el Método 5) fue seguida por una segunda purificación por HPLC en [columna: Kinetix C18, 5 µm, 100 mm x 21.5 mm; fase móvil: 50% agua, 45% acetonitrilo, 5% ácido fórmico (1% en agua); velocidad de flujo: 25 ml/min, temperatura: 25°C; detección: 210 nm].

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.31 (t, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.25 (t, 2H), 4.06 (ancho, 1H), 3.73 (d, 2H), 3.22 (ancho, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.52 (ancho, 1H), 1.43 (ancho, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.86 (d, 6H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.01 min, m/z = 528 $[M+H]^+$.

Ejemplo 139

5-(Difluorometil)-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-isobutil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



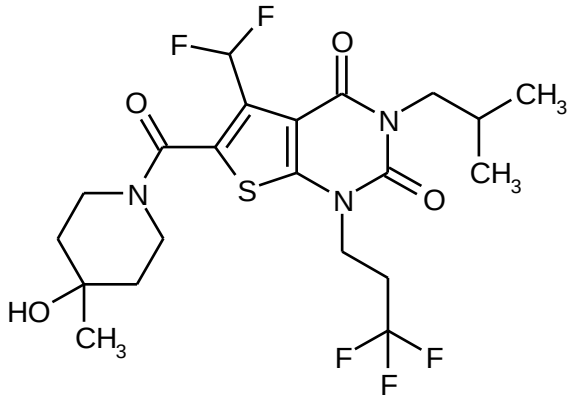
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 137, 100 mg (0.241 mmol) del compuesto a partir del Ej. 139A y 29 mg (0.290 mmol) de 4-hidroxipiperidina proporcionó 109 mg (90% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.32 (t, 1H), 4.81 (d, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.96 (ancho, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.73 (d, 2H), 3.51 (ancho, 1H), 3.21 (ancho, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.73 (ancho, 2H), 1.36 (ancho, 2H), 0.87 (d, 6H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.94 min, m/z = 498 $[M+H]^+$.

Ejemplo 140

5-(Difluorometil)-6-[(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-3-isobutil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



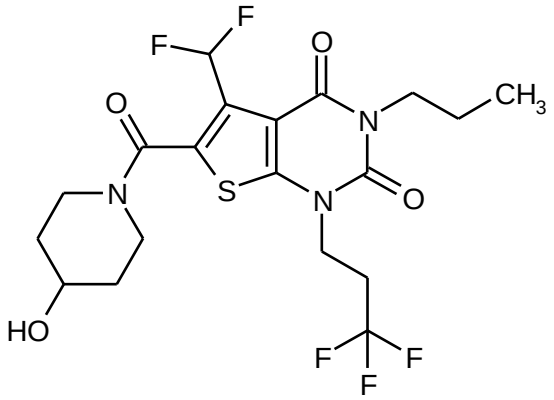
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 138, 100 mg (0.241 mmol) del compuesto a partir del Ej. 139A y 33 mg (0.279 mmol) de 4-metilpiperidin-4-ol [disponible comercialmente; lit. por ejemplo: J. M. McManus *et al*., *J. Med. Chem.* 1965, 8 (6), 766-776] proporcionó 47 mg (38% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.31 (t, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.15 (t, 2H), 4.06 (ancho, 1H), 3.73 (d, 2H), 3.35 (ancho, 2H), 3.22 (ancho, 1H), 2.81 (m, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.52 (ancho, 1H), 1.44 (ancho, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.87 (d, 6H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 1.00 min, m/z = 512 $[M+H]^+$.

Ejemplo 141

5-(Difluorometil)-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-propil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



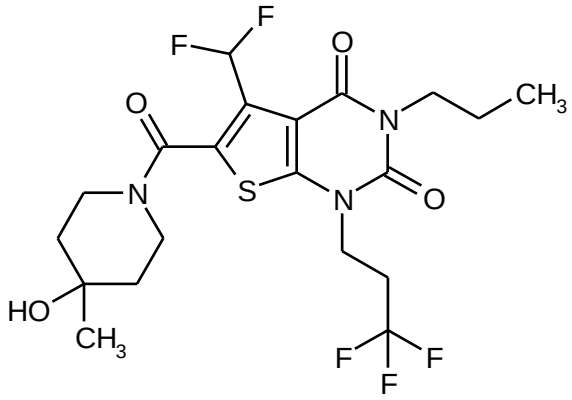
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 137, 55 mg (0.137 mmol) del compuesto a partir del Ej. 148A y 17 mg (0.165 mmol) de 4-hidroxipiperidina proporcionó 54 mg (81% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.32 (t, 1H), 4.81 (ancho, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.95 (ancho, 1H), 3.84 (t, 2H), 3.75 (ancho, 1H), 3.50 (ancho, 1H), 3.21 (ancho, 2H), 2.89-2.75 (m, 2H), 1.73 (ancho, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.36 (ancho, 2H), 0.88 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.88 min, m/z = 484 $[M+H]^+$.

Ejemplo 142

5-(Difluorometil)-6-[(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-3-propil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



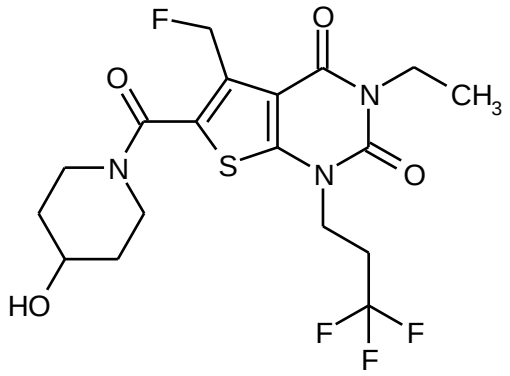
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 137, 55 mg (0.137 mmol) del compuesto a partir del Ej. 148A y 19 mg (0.165 mmol) de 4-metilpiperidin-4-ol [disponible comercialmente; lit. por ejemplo: J. M. McManus *et al.*, *J. Med. Chem.* 1965, 8 (6), 766-776] proporcionó 56 mg (78% del teórico, 95 % de pureza) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.32 (t, 1H), 4.47 (ancho, 1H), 4.15 (t, 2H), 4.05 (ancho, 1H), 3.84 (t, 2H), 3.25 (ancho, 3H), 2.87-2.75 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.55 (ancho, 2H), 1.44 (ancho, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.88 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.94 min, m/z = 498 $[M+H]^+$.

Ejemplo 143

3-Etil-5-(fluorometil)-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



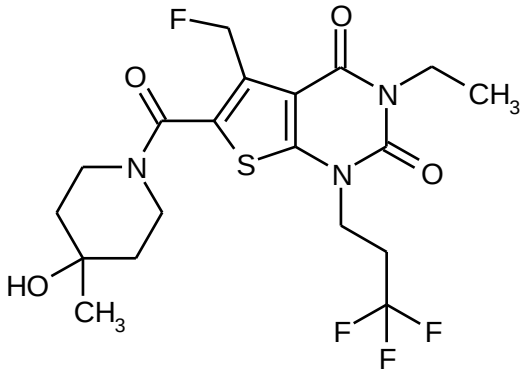
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 137, 40 mg (0.109 mmol) del compuesto a partir del Ej. 149A y 13 mg (0.130 mmol) de 4-hidroxipiperidina proporcionó 46 mg (93% del teórico) del compuesto base. En este caso, el tiempo de reacción fue 1 h, y purificación por HPLC preparativa se llevó a cabo de acuerdo con el Método 19.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 5.57 (d, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.92 (quart, 2H), 3.87-3.58 (ancho y m, juntos 4H), 3.28-3.20 (m, 2H), 2.87-2.75 (m, 2H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.41-1.31 (m, 2H), 1.14 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.81 min, m/z = 452 $[M+H]^+$.

Ejemplo 144

3-Etil-5-(fluorometil)-6-[(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 137, 60 mg (0.163 mmol) del compuesto a partir del Ej. 149A y 30 mg (0.195 mmol) de 4-metilpiperidin-4-ol [disponible comercialmente;

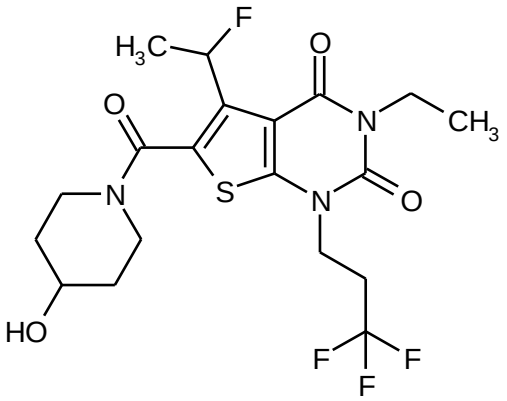
lit. por ejemplo: J. M. McManus *et al*., *J. Med. Chem.* 1965, 8 (6), 766-776] proporcionó 53 mg (69% del teórico) del compuesto base. En este caso, el tiempo de reacción fue 1 h, y purificación por HPLC preparativa se llevó a cabo de acuerdo con el Método 19.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 5.57 (d, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.92 (quart, 2H), 3.36-3.27 (m, 2H), 2.87-2.75 (m, 2H), 1.52-1.40 (m, 4H), 1.15 (s, 3H), 1.14 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.84 min, m/z = 466 $[M+H]^+$.

Ejemplo 145

3-Etil-5-(1-fluoroetil)-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (racemato)



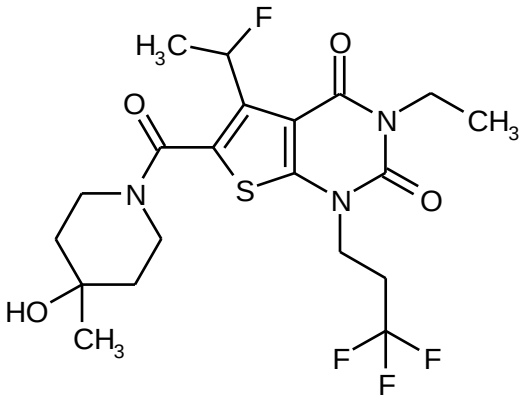
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 137, 11 mg (0.029 mmol) del compuesto a partir del Ej. 150A y 3.5 mg (0.035 mmol) de 4-hidroxipiperidina proporcionó 13 mg (97% del teórico) del compuesto base. En este caso, el tiempo de reacción fue 1 h, y la purificación por HPLC preparativa se llevó a cabo de acuerdo con el Método 19.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 6.20 (d de quart, 1H), 4.19-4.06 (m, 4H), 3.91 (quart, 2H), 3.76-3.70 (m, 1H), 3.25-3.11 (m, 2H), 2.86-2.74 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 2H), 1.61 (dd, 3H), 1.39-1.29 (m, 2H), 1.13 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.81 min, m/z = 466 $[M+H]^+$.

Ejemplo 146

3-Etil-5-(1-fluoroetil)-6-[(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (racemato)



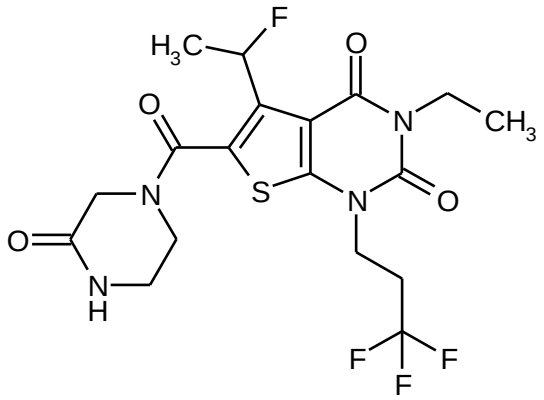
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 137, 80 mg (0.178 mmol, 85 % de pureza) del compuesto a partir del Ej. 150A y 32 mg (0.213 mmol) de 4-metilpiperidin-4-ol clorhidrato [disponible comercialmente; lit. por ejemplo: J. M. McManus *et al.*, *J. Med. Chem.* 1965, 8 (6), 766-776] proporcionó 46 mg (53% del teórico) del compuesto base. En este caso, el tiempo de reacción fue 1 h, y purificación por HPLC preparativa se llevó a cabo de acuerdo con el Método 19.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 6.20 (d de quart, 1H), 4.44 (ancho, 1H), 4.19-4.05 (m, 2H), 3.91 (quart, 2H), 3.24 (ancho, 2H), 2.86-2.74 (m, 2H), 1.61 (dd, 3H), 1.52-1.37 (m, 4H), 1.14 (s, 3H), 1.13 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.89 min, m/z = 480 $[M+H]^+$.

Ejemplo 147

3-Etil-5-(1-fluoroetil)-6-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (racemato)



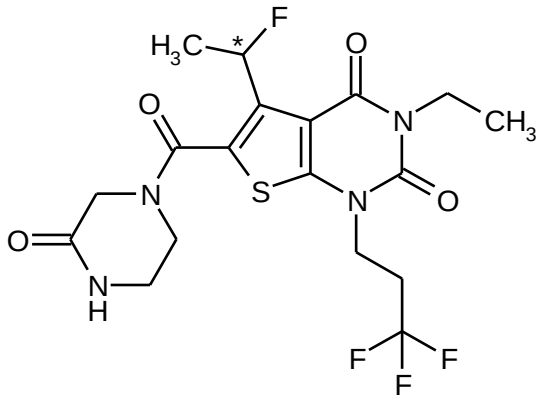
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 137, 100 mg (0.222 mmol, 85 % de pureza) del compuesto a partir del Ej. 150A y 27 mg (0.267 mmol) de 2-oxopiperazina proporcionó 72 mg (66% del teórico, 95 % de pureza) del compuesto base. En este caso, el tiempo de reacción fue 1 h, y purificación por HPLC preparativa se llevó a cabo de acuerdo con el Método 19.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 8.12 (s, 1H), 6.23 (d de quart, 1H), 4.19-4.07 (m, 2H), 3.91 (quart, 2H), 3.60-3.48 (ancho, 4H), 3.22-3.18 (ancho, 2H), 2.87-2.75 (m, 2H), 1.61 (dd, 3H), 1.13 (t, 3H).

LC/MS (Método 17, ESIpos): R_t = 2.09 min, m/z = 465 $[M+H]^+$.

Ejemplo 148

3-Etil-5-(1-fluoroetil)-6-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (enantiómero 1)



60 mg (0.123 mmol) del compuesto racémico a partir del Ej. 147 se disolvieron en 7 ml de metanol/etanol/acetonitrilo (1:1:1) y, en 4 porciones, separadas en los enantiómeros por SFC-HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak IC 5 µm 250 mm x 20 mm; fase móvil: dióxido de carbono/etanol 75:25; velocidad de flujo: 60 ml/min, temperatura: 40°C; detección: 210 nm]. Estó proporcionó, después de la concentración de las fracciones del producto y el secado del residuo a alto vacío, 12 mg (42% del teórico) del enantiómero 1.

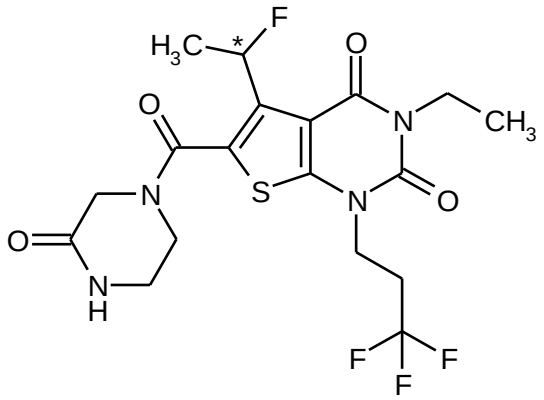
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 8.12 (s, 1H), 6.23 (d de quart, 1H), 4.19-4.08 (m, 2H), 3.97 (ancho, 2H), 3.91 (quart, 2H), 3.56 (ancho, 2H), 3.20 (ancho, 2H), 2.86-2.76 (m, 2H), 1.61 (dd, 3H), 1.13 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.78 min, m/z = 465 $[M+H]^+$.

SFC analítica quiral [columna: Daicel Chiralpak IC 3 µm 250 mm x 4.6 mm; fase móvil: dióxido de carbono/metanol 95:5 → 50:50; velocidad de flujo: 3 ml/min, temperatura: 40°C; detección: 210 nm]: R_t = 2.91 min; >99% ee.

Ejemplo 149

3-Etil-5-(1-fluoroetil)-6-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (enantiómero 2)



60 mg (0.123 mmol) del compuesto racémico a partir del Ej. 147 se disolvieron en 7 ml de metanol/etanol/acetonitrilo (1:1:1) y, en 4 porciones, separadas en los enantiómeros por SFC-HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak IC 5 µm 250 mm x 20 mm; fase móvil: dióxido de carbono/etanol 75:25; velocidad de flujo: 60 ml/min, temperatura: 40°C; detección: 210 nm]. Estó proporcionó, después de la concentración de las fracciones del producto y el secado del residuo a alto vacío, 12 mg (42% del teórico) del enantiómero 2.

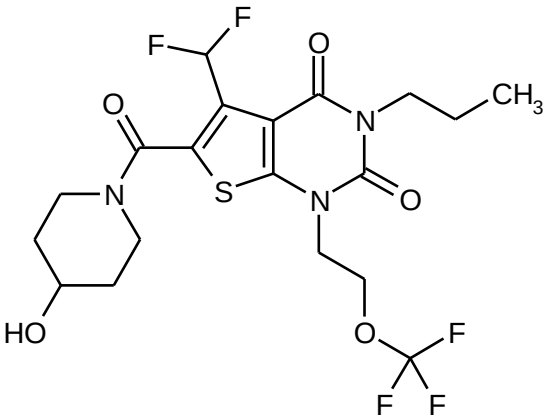
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 8.12 (s, 1H), 6.23 (d de quart, 1H), 4.18-4.08 (m, 2H), 3.96 (ancho, 2H), 3.91 (quart, 2H), 3.57 (ancho, 2H), 3.20 (ancho, 2H), 2.86-2.76 (m, 2H), 1.61 (dd, 3H), 1.13 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.78 min, m/z = 465 $[M+H]^+$.

SFC analítica quiral [columna: Daicel Chiralpak IC 3 µm 250 mm x 4.6 mm; fase móvil: dióxido de carbono/metanol 95:5 → 50:50; velocidad de flujo: 3 ml/min, temperatura: 40°C; detección: 210 nm]: R_t = 3.48 min; >99% ee.

Ejemplo 150

5-(Difluorometil)-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-propil-1-[2-(trifluorometoxi)etil]tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



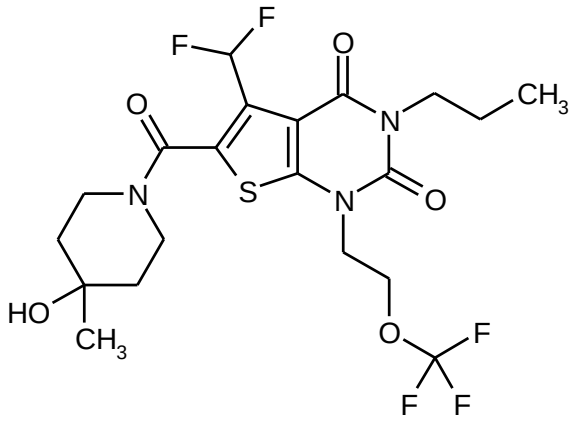
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 137, 100 mg (0.240 mmol) del compuesto a partir del Ej. 154A y 29 mg (0.288 mmol) de 4-hidroxipiperidina proporcionó 93 mg (77% del teórico) del compuesto base.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.32 (t, 1H), 4.81 (d, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.25 (t, 2H), 3.95 (ancho, 1H), 3.85 (t, 2H), 3.74 (m, 1H), 3.47 (ancho, 1H), 3.20 (ancho, 2H), 1.72 (ancho, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.35 (ancho, 2H), 0.87 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.89 min, m/z = 500 $[M+H]^+$.

Ejemplo 151

5-(Difluorometil)-6-[(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-3-propil-1-[2-(trifluorometoxi)etil]tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



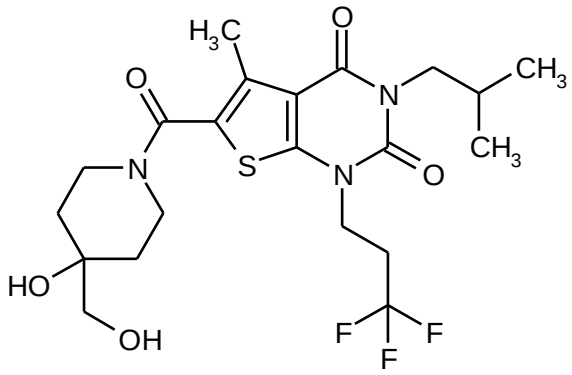
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 137, 100 mg (0.240 mmol) del compuesto a partir del Ej. 154A y 33 mg (0.165 mmol) de 4-metilpiperidin-4-ol [disponible comercialmente; lit. por ejemplo: J. M. McManus *et al.*, *J. Med. Chem.* 1965, 8 (6), 766-776] proporcionó 65 mg (52% del teórico) del compuesto base. En desviación del proceso descrito anteriormente, en este documento la primera purificación por HPLC preparativa (de acuerdo con el Método 5) fue seguida por una segunda purificación por HPLC en [columna: XBridge C18, 5 µm, 100 mm x 30 mm; fase móvil: agua/acetonitrilo/amoníaco aq. al 1% 55:40:5; velocidad de flujo: 75 ml/min, temperatura: 40°C; detección: 210 nm].

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.31 (t, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.25 (t, 2H), 4.05 (ancho, 1H), 3.85 (t, 2H), 3.30 (ancho, 1H), 3.21 (ancho, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.53 (ancho, 2H), 1.43 (ancho, 2H), 1.14 (s, 3H), 0.87 (t, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.94 min, m/z = 514 $[M+H]^+$.

Ejemplo 152

6-{[4-Hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil}-3-isobutil-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



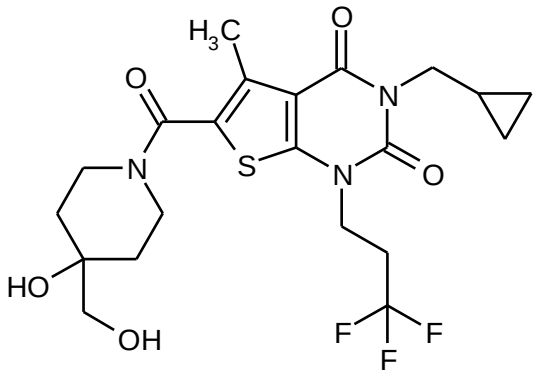
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 122, 100 mg (0.264 mmol) del compuesto a partir del Ej. 160A y 53 mg (0.317 mmol) de 4-(hidroximetil)piperidin-4-ol clorhidrato [disponible comercialmente; lit. por ejemplo: WO 2005/103037-A2, Ejemplo A3b (base libre); US 2011/288065-A1, Ejemplo 105/Etapa 1 (clorhidrato)] proporcionó 106 mg (81% del teórico) del compuesto base. En este caso, el tiempo de reacción fue 30 min.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.64 (t, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.13 (t, 2H), 3.85 (ancho, 2H), 3.72 (d, 2H), 3.28 (br. t, 2H), 3.21 (d, 2H), 2.85-2.73 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.55 (br. dt, 2H), 1.40 (br. d, 2H), 0.86 (d, 6H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.82 min, m/z = 492 $[M+H]^+$.

Ejemplo 153

3-(Ciclopropilmetil)-6-{[4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil}-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



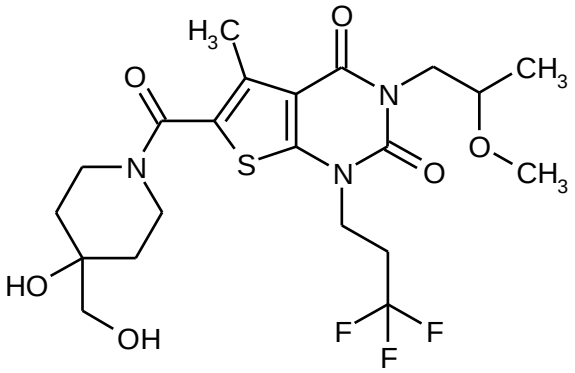
De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 122, 100 mg (0.266 mmol) del compuesto a partir del Ej. 161A y 53 mg (0.319 mmol) de 4-(hidroximetil)piperidin-4-ol clorhidrato [disponible comercialmente; lit. por ejemplo: WO 2005/103037-A2, Ejemplo A3b (base libre); US 2011/288065-A1, Ejemplo 105/Etapa 1 (clorhidrato)] proporcionó 45 mg (34% del teórico) del compuesto base. En este caso, el tiempo de reacción fue 30 min.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.64 (ancho, 1H), 4.36 (br. s, 1H), 4.14 (t, 2H), 3.85 (ancho, 2H), 3.77 (d, 2H), 3.27 (br. t, 2H), 3.21 (ancho, 2H), 2.86-2.74 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.55 (br. dt, 2H), 1.40 (br. d, 2H), 1.17 (m, 1H), 0.45-0.40 (m, 2H), 0.36-0.32 (m, 2H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.78 min, m/z = 490 $[M+H]^+$.

Ejemplo 154

6-{[4-Hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil}-3-(2-metoxipropil)-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (racemato)



De forma análoga al proceso descrito en el Ej. 122, 99 mg (0.166 mmol, 66% de pureza) del compuesto a partir del Ej. 162A y 33 mg (0.199 mmol) de 4-(hidroximetil)piperidin-4-ol clorhidrato [disponible comercialmente; lit. por ejemplo: WO 2005/103037-A2, Ejemplo A3b (base libre); US 2011/288065-A1, Ejemplo 105/Etapa 1 (clorhidrato)] proporcionó 37 mg (44% del teórico) del compuesto base. En este documento, el tiempo de reacción fue 30 min.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.64 (t, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.15-4.11 (m, 2H), 4.06 (dd, 1H), 3.85 (ancho, 2H), 3.77 (dd, 1H), 3.68-3.60 (m, 1H), 3.28 (ancho, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.21 (d, 2H), 2.85-2.73 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.55 (br. dt, 2H), 1.40 (br. d, 2H), 1.06 (d, 3H).

LC/MS (Método 1, ESIpos): R_t = 0.75 min, m/z = 508 $[M+H]^+$.

B. Evaluación de la eficacia farmacológica

La actividad farmacológica de los compuestos de acuerdo con la invención se puede demostrar en estudios *in vitro* e *in vivo*, como es conocido para los expertos en el arte. Los ejemplos de aplicación que siguen, describen la acción biológica de los compuestos de acuerdo con la invención, sin limitar la invención a estos ejemplos.

B-1. Ensayos celulares *in vitro* para determinar la actividad del receptor A2b y selectividad del receptor de adenosina

La identificación de los antagonistas selectivos del receptor A2b de adenosina humana y la cuantificación de la eficacia y selectividad de los compuestos de acuerdo con la invención se llevó a cabo con la ayuda de líneas de células recombinantes para los receptores A1, A2a, A2b y A3de adenosina humana. Estas líneas celulares se obtuvieron originalmente de una célula epitelial de ovario de hámster (ovario de hámster chino, CHO-K1, American Type Culture Collection, Manassas, VA 20108, EE.UU.). Además del respectivo receptor de adenosina expresado de forma recombinante para ensayar la eficacia en los receptores A1, A2a y A2b, las líneas celulares contienen una construcción de gen indicador en donde la expresión de la luciferasa de luciérnaga (*Photinus pyralis*) está bajo el control de un promotor que puede ser activado a través de cascadas de señales intracelulares mediante la estimulación de los receptores con el agonista (no selectivos de subtipo) del receptor de adenosina NECA (5'-*N*-etilcarboxamidoadenosina) [S.J. Hill, J.G. Baker, S. Rhees, *Curr. Opin. Pharmacol.* 1, 526-532 (2001)].

En el caso de las líneas celulares A2a y A2b, este es un promotor mínimo que tiene una pluralidad de elementos sensibles a AMPc (CRE). La estimulación de los receptores A2b o A2a acoplados a G_s por NECA en última instancia conduce, a través de la formación de AMPc, a la inducción dependiente de CRE de la expresión de luciferasa, que se detecta 3 horas después del inicio de la incubación con NECA usando una solución de detección en un luminómetro apropiado. Para el ensayo de los antagonistas, inicialmente, en un pre-experimento, se determina la concentración de NECA que, en el día de la prueba en cuestión, resulta en la estimulación media-máxima de la expresión de luciferasa (concentración de EC_{50}). Por incubación conjunta de esta concentración de EC_{50} de NECA con las sustancias que se van a ensayar, es posible determinar su actividad antagonista.

La línea celular para probar el receptor A1 acoplado a G_i contiene una construcción del gen indicador diferente, donde la expresión de la luciferasa de luciérnaga está bajo el control de un promotor de NFAT (factor nuclear de células T activadas). Esta línea celular fue, además del receptor A1 y el gen indicador de NFAT, también transfectadas de forma estable con otros genes que codifican para la proteína $G\alpha_{16}$ promiscua [T.T. Amatruda, D.A. Steele, V.Z. Slepak, M.I. Simon, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88, 5587-5591 (1991)], ya sea de forma independiente o como un gen de fusión. Las células de ensayo resultantes reaccionan a la estimulación de por lo general receptor A1 acoplado a G_i con una concentración de calcio intracelular aumentada que a continuación, conduce a una expresión de luciferasa dependiente de NFAT. El procedimiento del experimento para el ensayo de los antagonistas en el receptor A1 corresponde con el procedimiento para las pruebas con las líneas celulares A2a y A2b.

Durante la generación de la línea celular de receptor A3, co-transfección del receptor A3 y la proteína $G\alpha_{16}$ promiscua también se llevaron a cabo de modo que este documento, también, la estimulación del receptor conduce a un aumento de la concentración de calcio intracelular. Sin embargo, en el ensayo de receptor A3, este aumento en calcio se mide directamente a través de la fotoproteína sensible al calcio Photina® [S. Bovolenta, M. Foti, S. Lohmer, S. Corazza, *J. Biomol. Screen.* 12, 694-704 (2007)]. Después de la determinación de la concentración de EC_{50} de NECA, se midieron los efectos de la sustancia después de 5-10 minutos de pre-incubación con la sustancia mediante la adición de esta concentración de EC_{50} en la posición de medida en un luminómetro apropiado capaz de dispensar.

Los valores de IC_{50} a partir del ensayo del receptor A2b de ejemplos de trabajo individuales se dan en la Tabla 1 a continuación (en algunos casos como medio de una pluralidad de determinaciones individuales independientes y redondeados a dos dígitos significativos):

Tabla 1

Ejemplo No.	**receptor A2b IC_{50} [nmol/l]**
1	37
2	44
3	290
4	25

Ejemplo No.	**receptor A2b IC_{50} [nmol/l]**
5	52
6	13
7	110
8	20
9	52
10	310
11	510
12	65
13	100
14	190
15	32
16	38
17	350
18	57
19	92
20	340
21	25
22	67
23	43
24	13
25	49
26	17
27	41
28	150
29	21
30	53

Ejemplo No.	receptor A2b IC_{50} [nmol/l]
31	16
32	110
33	67
34	120
35	120
36	200
37	340
38	140
39	220
40	230
41	26
42	88
43	6.3
44	4.6
45	150
46	7.9
47	4.4
48	59
49	68
50	150
51	16
52	210
53	170
54	76
55	250
56	19

Ejemplo No.	receptor A2b IC_{50} [nmol/l]
57	130
58	380
59	370
60	12
61	17
62	120
63	210
64	45
65	96
66	280
67	13
68	20
69	60
70	28
71	420
72	17
73	53
74	110
75	33
76	27
77	75
78	350
79	8.0
80	27
81	170
82	23

Ejemplo No.	receptor A2b IC_{50} [nmol/l]
83	56
84	19
85	9.5
86	12
87	26
88	8.7
89	35
90	440
91	260
92	370
93	36
94	490
95	140
96	65
97	7.0
98	100
99	10
100	29
101	1200
102	3.6
103	16
104	9.1
105	69
106	19
107	45
108	580

Ejemplo No.	receptor A2b IC_{50} [nmol/l]
109	3.9
110	14
111	4.0
112	7.9
113	70
114	110
115	610
116	200
117	140
118	200
119	210
120	130
121	180
122	32
123	18
124	37
125	48
126	84
127	9.5
128	13
129	12
130	9.0
131	34
132	24
133	850
134	360

Ejemplo No.	receptor A2b IC_{50} [nmol/l]
135	94
136	310
137	12
138	15
139	39
140	39
141	57
142	53
143	82
144	170
145	97
146	40
147	100
148	240
149	320
150	9.8
151	14

B-2. Medición de la liberación de IL-6 inducida por NECA por los fibroblastos LL29

La estimulación de los fibroblastos con adenosina o el análogo de adenosina 5'-*N*-etilcarboxamidoadenosina (NECA) conduce a la liberación de la citoquina IL-6 pro-inflamatoria y pro-fibrótica que se puede prevenir mediante la inhibición del receptor A2b.

De acuerdo con lo anterior, las células confluentes de la línea celular de fibroblastos humanos LL29 fueron tratadas con las sustancias de ensayo y se estimularon con NECA (10 µM). Después de un tiempo de incubación de 24 horas, el sobrenadante celular se retira y la IL-6 humana en el sobrenadante celular se determina por ELISA (Quantikine® IL6 ELISA, R&D Systems, Minneapolis, USA).

Los valores de IC_{50} de este ensayo para los ejemplos de trabajo representativos se dan en la Tabla 2 a continuación (en algunos casos como medio de una pluralidad de determinaciones individuales independientes y redondeados a dos cifras significativas):

Tabla 2

Ejemplo No.	**IC_{50} [nmol/l]**
1	59
2	53
4	39
6	27
8	34
16	89
18	170
21	69
24	10
26	53
29	23
31	16
32	230
33	140
35	250
41	29
54	330
74	250
88	9
89	48

B-3. Modelo en animales de hipertensión pulmonar inducida por monocrotalina

La hipertensión pulmonar inducida por monocrotalina de la rata es un modelo en animales ampliamente utilizado de la hipertensión pulmonar. La monocrotalina alcaloide de pirrolizidina es, después de la inyección subcutánea, metaboliza en el hígado a la monocrotalinapirrolo tóxico, y dentro de una lesión del endotelio de pocos días en la circulación pulmonar resulta, seguido de la remodelación de las arterias pulmonares pequeñas (mediahipertrofia, *de novo* muscularazación). Una sola inyección subcutánea es

suficiente para inducir hipertensión pulmonar pronunciada en ratas dentro de las 4 semanas [Cowan *et al*., *Nature Med.* 6, 698-702 (2000)].

Ratas macho Sprague-Dawley se utilizan para el modelo. En el día 0, los animales reciben una inyección subcutánea de 60 mg de monocrotalina/kg. El tratamiento de los animales con la sustancia de ensayo (por sonda, mediante la adición al pienso o agua potable, utilizando una minibomba osmótica, por inyección subcutánea o intraperitoneal o por inhalación) se inicia 14 días después de la inyección de monocrotalina lo más pronto posible y se extiende durante un período de al menos 14 días. Al final del estudio, los animales se examinan hemodinámicamente. Para la medición hemodinámica, las ratas se anestesiaron inicialmente con pentobarbital (60 mg/kg). Después los animales fueron traqueotomizados y se ventilaron artificialmente (frecuencia: 60 respiraciones/min; relación de inspiración con espiración: 50:50; la presión positiva al final de la espiración: 1 cm H_2O; volumen corriente: 10 ml/kg de peso corporal; FIO_2: 0.5). La anestesia se mantiene gracias a la anestesia por inhalación de isoflurano. La presión arterial sistémica se determina en la arteria carótida izquierda con un catéter de micropunta Millar. Un catéter de polietileno se hace avanzar a través de la vena yugular derecha al ventrículo derecho para determinar la presión del ventrículo derecho. Después de las mediciones hemodinámicas, se retira el corazón, se determina la relación del ventrículo derecho con el izquierdo, incluyendo el septo y el tejido se ultracongela para los análisis de expresión. El pulmón se retira del mismo modo, la mitad izquierda del pulmón se fija en formalina para el examen histopatológico y la mitad derecha del pulmón se ultracongela para el análisis de la expresión. Adicionalmente, se obtienen muestras de plasma para determinar los biomarcadores (por ejemplo, proBNP) y concentraciones de la sustancia de plasma.

B-4. Modelo en animales de hipertensión pulmonar inducida por hipoxia/SU5416

La hipertensión pulmonar inducida por hipoxia/SU5416 de la rata es un modelo en animales de hipertensión pulmonar ampliamente utilizado. Por la inyección del antagonista del receptor de VEGF, SU5416 en combinación con la hipoxia, el efecto del contenido de oxígeno reducido se puede mejorar, dando lugar a cambios en el endotelio en forma de lesiones plexiformes. Una sola inyección subcutánea, generalmente de 20 mg/kg, es, en combinación con la hipoxia, i.e., aumento de las fuerzas de cizalla vasculares por vasoconstricción, suficiente para inducir hipertensión pulmonar grave [Oka *et al., Circ. Res.* 100 (8), 923-929 (2007)].

Ratas macho Sprague-Dawley o ratas Dahl-Salz se utilizan para el modelo. En el día 0, los animales reciben una inyección subcutánea de SU5416 y se mantienen en una atmósfera controlada de hipoxia (10% de oxígeno). Correspondientes ratas de control reciben una inyección de vehículo y se mantienen en condiciones de normoxia. La hipoxia crónica de al menos 14 días con la posterior normoxia de al menos 28 días conduce al desarrollo de la hipertensión pulmonar que se puede demostrar tanto funcional como morfológicamente. El tratamiento de los animales con la sustancia de ensayo (por sonda, mediante la adición al pienso o agua potable, utilizando una minibomba osmótica, por inyección subcutánea o intraperitoneal o por inhalación) se inicia 14 días después de la inyección de SU5416 y al principio los animales se mantienen en un ambiente hipóxico controlado lo más pronto posible y se extiende durante un período de al menos 14-28 días.

Al final del estudio, los animales se examinan hemodinámicamente. Para la medición hemodinámica, las ratas se anestesiaron inicialmente con pentobarbital (60 mg/kg). Después los animales fueron traqueotomizados y se ventilaron artificialmente (Frecuencia: 60 respiraciones/min; relación de inspiración con espiración: 50:50; la presión positiva al final de la espiración: 1 cm H_2O; volumen corriente: 10 ml/kg de peso corporal; FIO_2: 0.5). La anestesia se mantiene gracias a la anestesia por inhalación de isoflurano. La presión arterial

sistémica se determina en la arteria carótida izquierda con un catéter de micropunta Millar. Un catéter de polietileno se hace avanzar a través de la vena yugular derecha al ventrículo derecho para determinar la presión del ventrículo derecho. Después de las mediciones hemodinámicas, se retira el corazón, se determina la relación del ventrículo derecho con el izquierdo, incluyendo el septo y el tejido se ultracongela para los análisis de expresión. El pulmón se retira del mismo modo, la mitad izquierda del pulmón se fija en formalina para el examen histopatológico y la mitad derecha del pulmón se ultracongela para el análisis de la expresión. Además, se obtienen muestras de plasma para determinar los biomarcadores (por ejemplo, proBNP) y concentraciones de la sustancia en plasma.

B-5. Modelo en animales de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina

La fibrosis pulmonar inducida por bleomicina en el ratón o rata es un modelo en animales de fibrosis pulmón ampliamente utilizado. La bleomicina es un antibiótico glicopéptido empleado en oncología para el tratamiento de tumores testiculares y tumores Hodgkin y no- Hodgkin. Se elimina por vía renal, tiene una vida media de aproximadamente 3 horas y, como citostático, influye en diversas fases del ciclo de división [Lazo *et al.*, *Cancer Chemother. Biol. Response Modif.* 15, 44-50 (1994)]. Su efecto anti-neoplásico se basa en una acción oxidante perjudicial sobre ADN [Hay *et al., Arch. Toxicol.* 65, 81-94 (1991)]. El tejido pulmonar está en un riesgo particular, cuando se expone a la bleomicina, ya que contiene solamente un pequeño número de hidrolasas de cisteína que, en otros tejidos, conducen a la inactivación de la bleomicina. Tras la administración de bleomicina, los animales sufren un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) con el posterior desarrollo de la fibrosis pulmonar.

La administración de bleomicina puede ser mediante administración intratraqueal simple o repetida, por inhalación, intravenosa o intraperitoneal. El tratamiento de los animales con la sustancia de ensayo (por sonda, por adición al pienso o agua potable, utilizando una minibomba osmótica, por inyección subcutánea o intraperitoneal o por inhalación) se inicia en el día de la primera administración de bleomicina o terapéuticamente 3-14 días más tarde y se extiende durante un período de 2-6 semanas. Al final del estudio, se lleva a cabo un lavado bronco-alveolar para determinar el contenido celular y los marcadores pro-inflamatorias y pro-fibróticos y una evaluación histológica de la fibrosis pulmonar.

B-6. Modelo en animales de fibrosis pulmonar inducida por cuarzo DQ12

La fibrosis pulmonar inducida por cuarzo DQ12 en el ratón o rata es un modelo en animales de fibrosis pulmonar ampliamente utilizado [Shimbori *et al*., *Exp. Lung Res.* 36, 292-301 (2010)]. El cuarzo DQ12 es cuarzo que es muy activo debido a la rotura o trituración. En ratones y ratas, la administración intratraqueal o por inhalación de cuarzo DQ12 conduce a proteinosis alveolar seguido de la fibrosis pulmonar intersticial. Los animales reciben una instilación intratraqueal sola o de repetición o por inhalación de cuarzo DQ12. El tratamiento de los animales con la sustancia de ensayo (por sonda, por adición al pienso o agua potable, utilizando una minibomba osmótica, por inyección subcutánea o intraperitoneal o por inhalación) se inicia en el día de la primera instilación de silicato o terapéuticamente 3-14 días más tarde y se extiende durante un período de 3-12 semanas. Al final del estudio, se lleva a cabo un lavado bronco-alveolar para determinar el contenido celular y los marcadores pro-inflamatorios y pro-fibróticos y una evaluación histológica de la fibrosis pulmonar.

B-7. Modelo en animales de cuarzo DQ12 o inflamación pulmonar inducida por FITC

En el ratón y la rata, la administración intratraqueal de cuarzo DQ12 o isotiocianato de fluoresceína (FITC) conduce a una inflamación en el pulmón [Shimbori *et al.*, *Exp. Lung Res.*

36, 292-301 (2010)]. En el día de la instilación de cuarzo DQ12 o FITC o un día después, los animales se tratan con la sustancia de ensayo para una duración de 24 h hasta 7 días (por sonda, mediante la adición al pienso o agua potable, utilizando una minibomba osmótica, por inyección subcutánea o intraperitoneal o por inhalación). Al final del experimento, se lleva a cabo un lavado bronco-alveolar para determinar el contenido celular y los marcadores pro-inflamatorias y pro-fibróticos.

B-8. Modelo animal del enfisema pulmonar inducido por elastasa

El enfisema pulmonar inducido por elastasa en el ratón, rata o hámster es un modelo en animales ampliamente utilizado de enfisema pulmonar [Sawada *et al*., *Exp. Lung Res.* 33, 277-288 (2007)]. Los animales reciben una instilación traqueal de la elastasa de páncreas porcino. El tratamiento de los animales se inicia en el día de la instilación de la elastasa de páncreas porcino y se extiende durante un período de 3 semanas. Al final del estudio, se lleva a cabo una morfometría alveolar.

B-9. Modelo en animales de ligadura coronaria permanente en ratones y ratas

Los ratones o ratas se anestesiaron con 5% de isoflurano en una jaula de anestesia, se intuban, conectan a una bomba de ventilación y se ventilan con 2% de isoflurano/N_2O/O_2. La temperatura corporal se mantiene a 37-38 ºC por una estera de calefacción. Se administra Temgesic® como analgésico. El pecho se abre lateralmente entre la tercera y cuarta costillas, y el corazón es expuesto. La arteria coronaria del ventrículo izquierdo (LAD) se liga de forma permanente con una rosca oclusión pasada oculta un poco por debajo de su origen (por debajo de la aurícula izquierda). El tórax se cierra de nuevo, y las capas musculares y la epidermis se suturan. Desde el día de la operación o hasta una semana más tarde, los animales se tratan con la sustancia de ensayo durante un período de 4-8 semanas (por sonda, mediante la adición de la sustancia de ensayo en el pienso o agua potable, utilizando una minibomba osmótica, por inyección subcutánea o intraperitoneal o por inhalación). Un control adicional incluido es un grupo de tratamiento simulado en el que se llevó a cabo sólo el procedimiento quirúrgico, pero no la oclusión de LAD.

Al final del experimento, los animales se anestesiaron de nuevo [1.5% de isoflurano (ratón), 2% de isoflurano (rata)/N_2O/aire], y un catéter de presión se introduce a través de la arteria carótida en el ventrículo izquierdo. La frecuencia cardíaca, la presión ventricular izquierda (LVP), del ventrículo izquierdo al final la presión diastólica (PFDVI), la contractilidad (dp/dt) y la velocidad de relajación (tau) se miden allí y se analizan con la ayuda del sistema Powerlab (AD Instruments, ADI-PWLB-4SP) y el software Chart5 (SN 425-0586). A continuación, se toma una muestra de sangre para determinar los niveles en sangre de los biomarcadores de la sustancia y de plasma, y los animales se sacrifican. El corazón (cámaras del corazón, ventrículo izquierdo más septo, ventrículo derecho), hígado, pulmón y riñón se eliminan y se pesan.

C. Ejemplos de trabajo para composiciones farmacéuticas

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden convertir en formulaciones farmacéuticas de la siguiente manera:

Comprimido:

Composición:

100 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

Peso del comprimido 212 mg, diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm.

Producción:

La mezcla del compuesto de acuerdo con la invención, lactosa y almidón se granula con una solución al 5% (p/p) de la PVP en agua. Los gránulos se secan y mezclan con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Esta mezcla se comprime en una prensa de comprimidos convencional (véase anteriormente para formato del comprimido). El valor de referencia utilizado para el prensado es una fuerza de compresión de 15 kN.

Suspensión que se puede administrar por vía oral:

Composición:

1000 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 1000 mg de etanol (96%), 400 mg de Rhodigel® (goma de xantano a partir de FMC, Pennsylvania, USA) y 99 g de agua.

10 ml de suspensión oral corresponden a una sola dosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención.

Producción:

El Rhodigel se suspende en etanol; el compuesto de acuerdo con la invención se adiciona a la suspensión. El agua se adiciona mientras se agita. La mezcla se agita, durante aproximadamente 6 h antes de que la hinchazón del Rhodigel se complete.

Solución para administración oral:

Composición:

500 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 2.5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. 20 g de solución oral corresponden a una sola dosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención.

Producción:

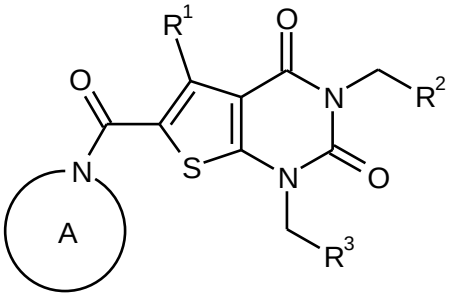
El compuesto de acuerdo con la invención se suspende en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. La operación de agitación se continúa hasta que se complete la disolución del compuesto de acuerdo con la invención.

Solución i.v.:

El compuesto de acuerdo con la invención se disuelve en una concentración por debajo de la solubilidad de saturación en un solvente fisiológicamente aceptable (por ejemplo, solución salina isotónica, solución al 5% de glucosa y/o solución al 30% de PEG 400). La solución se somete a filtración estéril y se prescinde en recipientes de inyección libres de pirógenos estériles.

REIVINDICACIONES DE LA PATENTE

1. Compuesto de la fórmula (I)

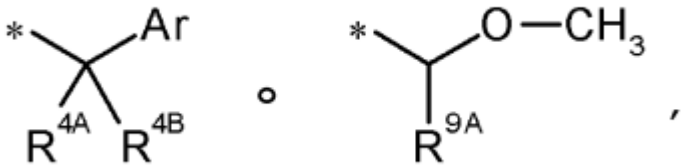


(I)

en la cual

R^1 representa metilo, difluorometilo, trifluorometilo, etilo o 1-fluoroetilo,

R^2 representa metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, 3,3-difluoroalilo o propargilo o representa un grupo de la fórmula



en la cual * indica el punto de unión con el grupo CH_2,

Ar representa fenilo o piridilo,

donde fenilo y piridilo pueden ser sustituidos por flúor, cloro, metilo o metoxi,

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

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

o

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

y

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

R^3 representa alquilo (C_2-C_4), alquenilo (C_2-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6),

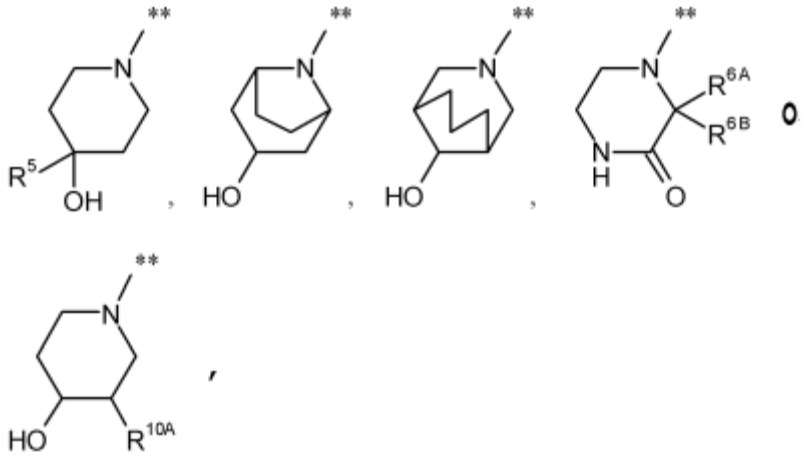
donde alquilo y alquenilo pueden ser sustituidos hasta tres veces y cicloalquilo puede ser sustituido hasta dos veces por flúor

y

donde en alquilo y cicloalquilo un grupo CH_2 se puede reemplazar por -O- o -S-, con la condición de que haya al menos dos átomos de carbono entre dicho heteroátomo y el átomo N^1 del uracilo,

y

el anillo A representa un aza heterociclo de la fórmula



en la cual ** indica el punto de unión con el grupo carbonilo,

R^5 representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo, hidroximetilo o etilo,

R^{6A} y R^{6B} independientemente uno del otro representa hidrógeno, metilo o etilo,

y

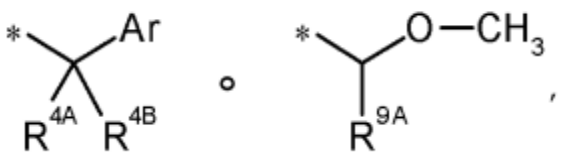
R^{10A} representa metilo o etilo,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

2. Compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en la cual

R^1 representa metilo, difluorometilo, trifluorometilo o etilo,

R^2 representa metilo, etilo, isopropilo o propargilo o representa un grupo de la fórmula



en la cual * indica el punto de unión con el grupo CH_2,

Ar representa fenilo, 3-piridilo o 4-piridilo,

donde fenilo puede ser sustituido en la posición *meta*- o *para*- por flúor o en la posición *orto*- por flúor, cloro o metilo,

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

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

o

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

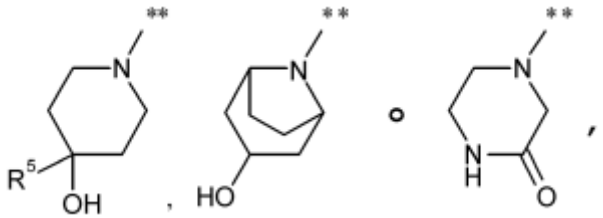
y

R^{9A} representa metilo o trifluorometilo,

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

y

el anillo A representa un aza heterociclo de la fórmula



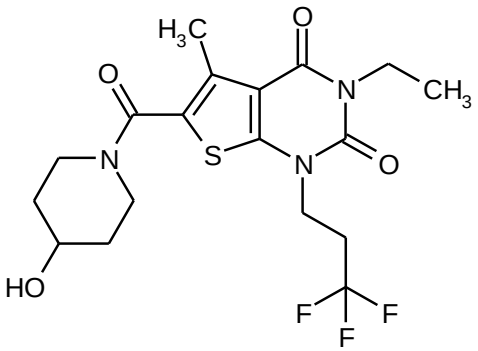
en la cual ** indica el punto de unión con el grupo carbonilo,

y

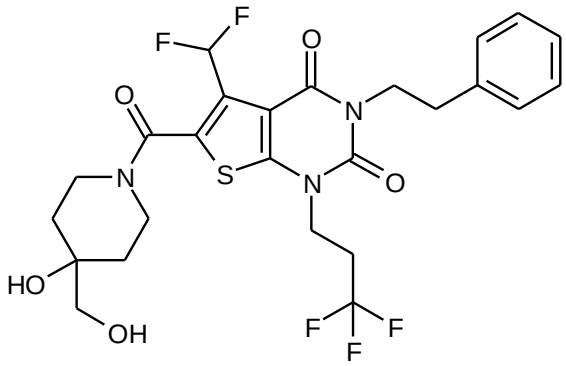
R^{5} representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo, hidroximetilo o etilo,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

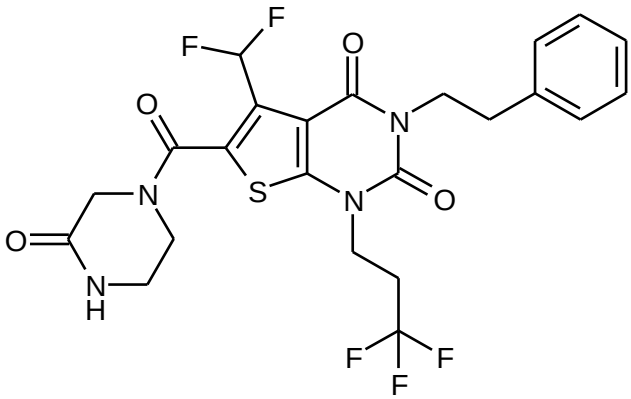
3. Compuesto como se define en la reivindicación 1 o 2, el cual es 3-etil-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona de la fórmula



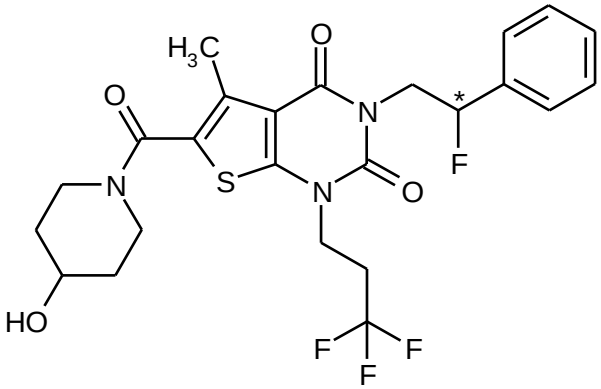
4. Compuesto como se define en la reivindicación 1 o 2, el cual es 5-(difluorometil)-6-{[4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil}-3-(2-feniletil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona de la fórmula



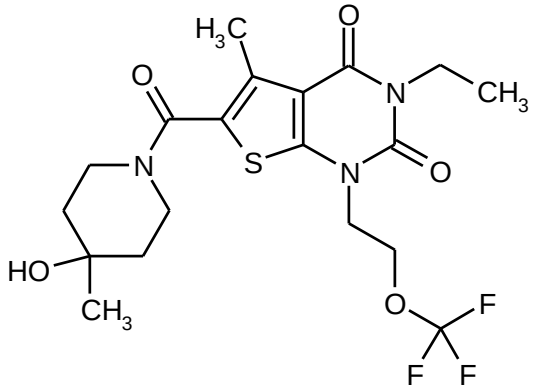
5. Compuesto como se define en la reivindicación 1 o 2, el cual es 5-(difluorometil)-6-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-3-(2-feniletil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona de la fórmula



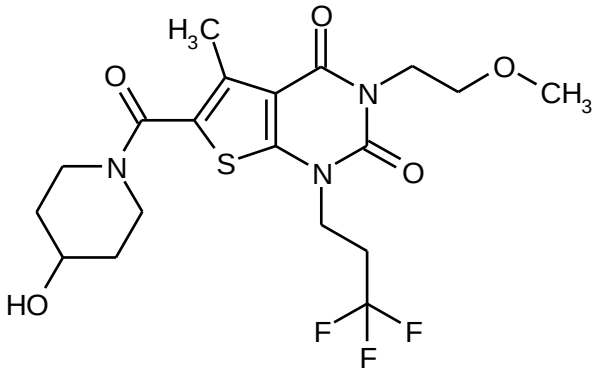
6. Compuesto como se define en la reivindicación 1 o 2, el cual es 3-(2-fluoro-2-feniletil)-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona *(enantiómero 1)* de la fórmula



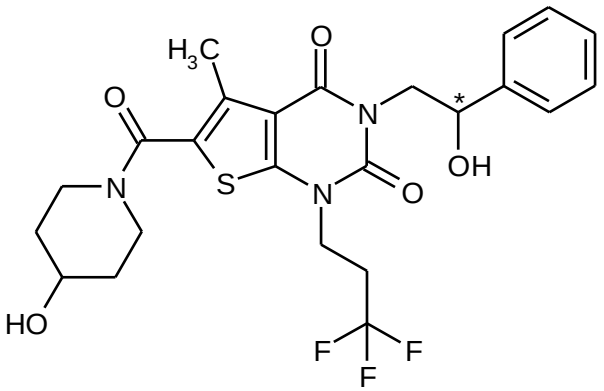
7. Compuesto como se define en la reivindicación 1 o 2, el cual es 3-etil-6-[(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-[2-(trifluorometoxi)etil]tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona de la fórmula



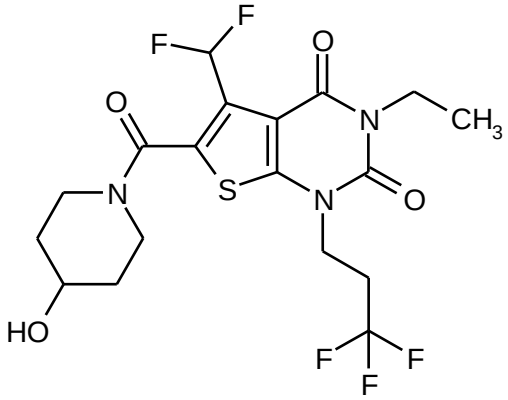
8. Compuesto como se define en la reivindicación 1 o 2, el cual es 6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-(2-metoxietil)-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona de la fórmula



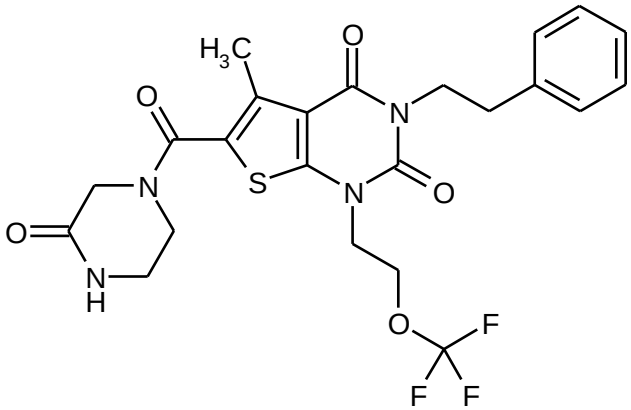
9. Compuesto como se define en la reivindicación 1 o 2, el cual es 3-(2-hidroxi-2-feniletil)-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona *(enantiómero 1)* de la fórmula



10. Compuesto como se define en la reivindicación 1 o 2, el cual es 5-(difluorometil)-3-etil-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona de la fórmula

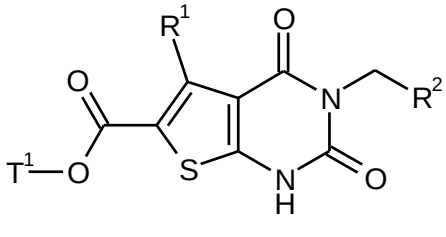


11. Compuesto como se define en la reivindicación 1 o 2, el cual es 5-metil-6-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-3-(2-feniletil)-1-[2-(trifluorometoxi)etil]tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona de la fórmula



12. Proceso de preparación de un compuesto de la fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque cualquiera

[A-1] un compuesto de la fórmula (II)



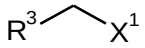
(II)

en la cual R^1 y R^2 tienen los significados dados en las reivindicación 1 o 2

y

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

es alquilado en la presencia de una base, seleccionada de hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio o hidruro de potasio, con un compuesto de la fórmula (III)



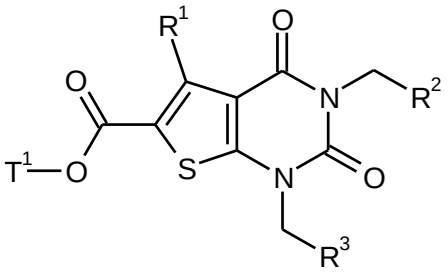
(III)

en la cual R^3 tiene el significado dado en la reivindicación 1 o 2

y

X^1 representa cloro, bromo, yodo, mesilato, triflato o tosilato,

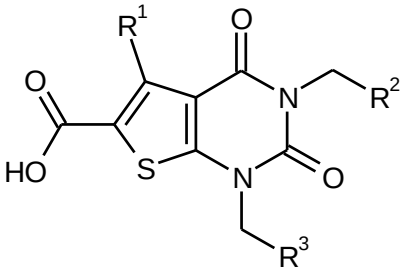
para dar un compuesto de la fórmula (IV)



(IV)

en la cual R^1, R^2, R^3 y T^1 tienen los significados dados anteriormente,

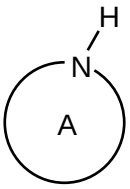
a continuación, el radical T^1 del éster se escinde y el ácido carboxílico de la fórmula (V) obtenido de esta manera



(V)

en la cual R^1, R^2 y R^3 tienen los significados dados anteriormente

a continuación, es acoplado con activación de la función carboxilo con una amina de la fórmula (VI)

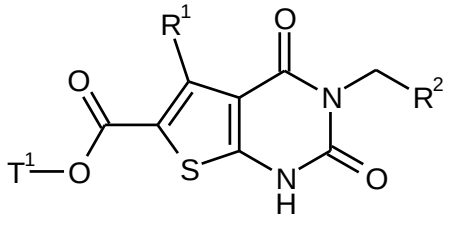


(VI)

en la cual el anillo A tiene el significado dado en la reivindicación 1 o 2,

o

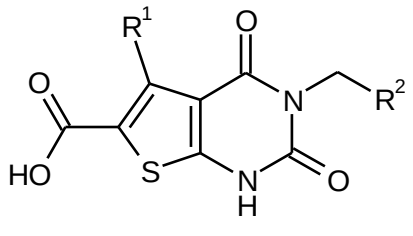
[A-2] el compuesto de la fórmula (II)



(II)

en la cual R^1, R^2 y T^1 tienen los significados dados anteriormente

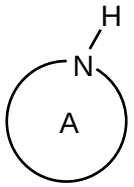
inicialmente se convierte por escisión del radical T^1 del éster en el ácido carboxílico de la fórmula (VII)



(VII)

en la cual R^1 y R^2 tienen los significados dados anteriormente,

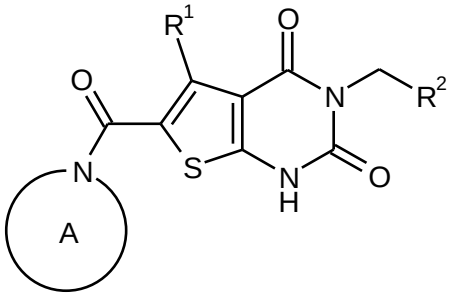
a continuación, es acoplado con activación de la función carboxilo con una amina de la fórmula (VI)



(VI)

en la cual el anillo A tiene el significado dado anteriormente

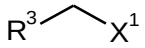
para dar un compuesto de la fórmula (VIII)



(VIII)

en la cual R^1, R^2 y el anillo A tiene los significados dados anteriormente

y este a continuación, es alquilado en la presencia de una base, seleccionada de hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio o hidruro de potasio, con un compuesto de la fórmula (III)

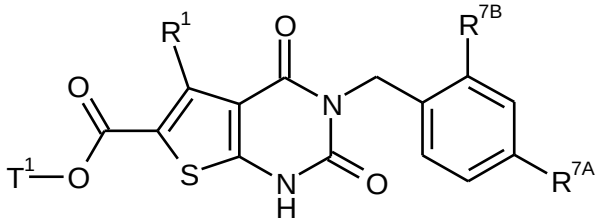


(III)

en la cual R^3 y X^1 tienen los significados dados anteriormente

o

[B] inicialmente un compuesto *N*^{3} protegido de la fórmula (IX)



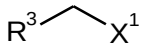
(IX)

en la cual R^1 y T^1 tienen los significados dados anteriormente

y

R^{7A} y R^{7B} independientemente uno del otro representa hidrógeno o metoxi

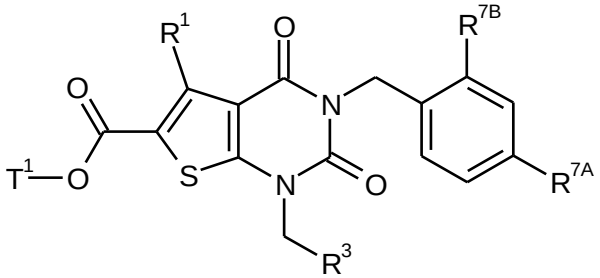
es alquilado en la presencia de una base, seleccionada de hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio o hidruro de potasio, con un compuesto de la fórmula (III)



(III)

en la cual R^3 y X^1 tienen los significados dados anteriormente

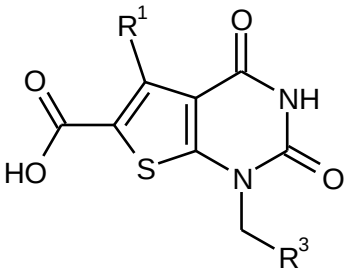
para dar un compuesto de la fórmula (X)



(X)

en la cual R^1, R^3, R^{7A}, R^{7B} y T^1 tienen los significados dados anteriormente,

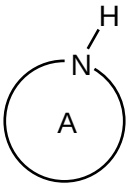
el grupo *N*^{3}-bencilo y el radical T^1 del éster a continuación, son escindidos simultáneamente por tratamiento con tricloruro de aluminio, el ácido carboxílico de la fórmula (XI) obtenido de esta manera



(XI)

en la cual R^1 y R^3 tienen los significados dados anteriormente,

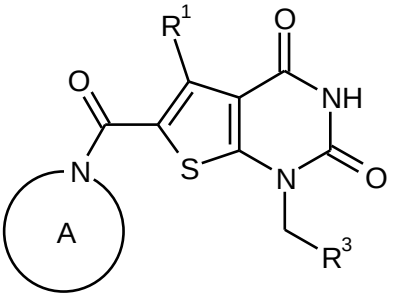
a continuación, es acoplado con activación de la función carboxilo con una amina de la fórmula (VI)



(VI)

en la cual el anillo A tiene el significado dado anteriormente

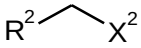
para dar un compuesto de la fórmula (XII)



(XII)

en la cual R^1, R^3 y el anillo A tienen los significados dados anteriormente

y el último a continuación, se hizo reaccionar ya sea (*a*) en la presencia de una base, seleccionada de hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio o hidruro de potasio, con un compuesto de la fórmula (XIII)



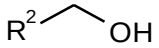
(XIII)

en la cual R^2 tiene el significado dado anteriormente

y

X^2 representa cloro, bromo, yodo, mesilato, triflato o tosilato,

o (*b*) en la presencia de trifenilfosfina y un azodicarboxilato con un compuesto de la fórmula (XIV)

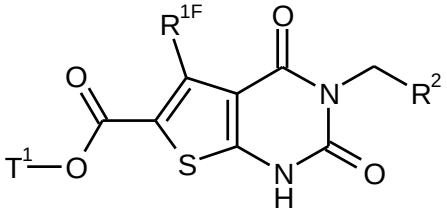


(XIV)

en la cual R^2 tiene el significado dado anteriormente,

y los compuestos de la fórmula (I) preparados de esta manera opcionalmente se convierten con los (*i*) solventes y/o (*ii*) ácidos apropiados en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales;

en donde los compuestos de la fórmula (II-C)



(II-C)

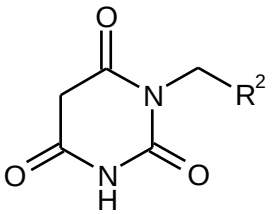
en la cual R^2 tiene el significado dado en cualquiera de la reivindicación 1 o 2

R^{1F} representa difluorometilo o trifluorometilo

y

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

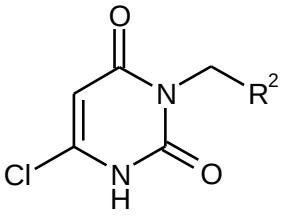
son preparados por un proceso, caracterizado porque un compuesto de la fórmula (XIX)



(XIX)

en la cual R^2 tiene el significado dado anteriormente,

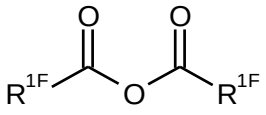
se convierte con oxicloruro de fósforo en un compuesto de la fórmula (XXIV)



(XXIV)

en la cual R^2 tiene el significado dado anteriormente,

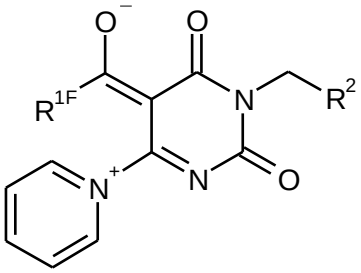
a continuación, en la presencia de exceso de piridina se hizo reaccionar con un anhídrido de la fórmula (XXV)



(XXV)

en la cual R^{1F} tiene el significado dado anteriormente

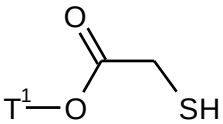
para dar un compuesto betaina de la fórmula (XXVI)



(XXVI)

en la cual R^{1F} y R^2 tienen los significados dados anteriormente

y a continuación, estos se condensan en la presencia de una base, seleccionada de carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, metóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de sodio, etóxido de potasio, *tert*-butóxido de sodio, *tert*-butóxido de potasio, hidruro de sodio o hidruro de potasio, con un éster α-mercaptoacético de la fórmula (XXI)



(XXI)

en la cual T^1 tiene el significado dado anteriormente

para dar el compuesto (II-C).

13. Medicamento que comprende un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en combinación con uno o más excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente apropiados.

Tienouracilcarboxamidas cíclicas y usos de las mismas

RESUMEN

La presente solicitud se relaciona con novedosos derivados de 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida ("tienouracil"-carboxamidas), con procesos para su preparación, con su uso solo o en combinaciones para el tratamiento y/o prevención de enfermedades y con su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades, en particular para el tratamiento y/o prevención de trastornos pulmonares y cardiovasculares.