

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 907**

51 Int. Cl.:

C07D 239/90	(2006.01)	C07D 491/04	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	C07D 498/04	(2006.01)
C07D 405/12	(2006.01)	A61K 31/505	(2006.01)
C07D 409/14	(2006.01)	A61P 19/02	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01)		
C07D 405/14	(2006.01)		
C07D 495/04	(2006.01)		
C07D 471/04	(2006.01)		
C07D 217/26	(2006.01)		
C07D 487/04	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05739012 .2**
96 Fecha de presentación: **28.04.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1740551**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.01.2007**

54 Título: **Compuesto de amida heterocíclica y uso del mismo como un inhibidor de MMP-13**

30 Prioridad:
30.04.2004 JP 2004135596

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.11.2012

73 Titular/es:
**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)
1-1, DOSHOMACHI 4-CHOME CHUO-KU OSAKA-
SHI
OSAKA 541-0045, JP**

72 Inventor/es:
**TERAUCHI, JUN;
KUNO, HARUHIKO;
NARA, HIROSHI;
OKI, HIDEYUKI y
SATO, KENJIRO**

74 Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 389 907 T3

DESCRIPCIÓN

Compuesto de amida heterocíclica y uso del mismo como un inhibidor de MMP-13.

Campo técnico

- La presente invención se refiere a un derivado de amida heterocíclica que tiene una actividad inhibidora de metaloproteinasas de matriz superior y que es útil como un fármaco para la profilaxis o el tratamiento de osteoartritis, artritis reumatoide y enfermedades similares.

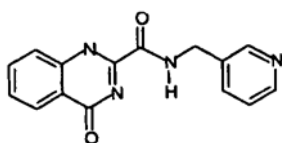
Técnica anterior

- La metaloproteinasas de matriz (MMP) es una endopeptidasa que desempeña una función fisiológicamente clave en la restauración de tejidos, en la que su actividad proteolítica está estrictamente controlada. En la patología, sin embargo, el control se altera y la alteración induce a un exceso de degradación de la matriz extracelular, que a su vez está profundamente implicada en la etiología de muchas enfermedades que incluyen artropatías tales como osteoartritis, artritis reumatoide y similares, enfermedades óseas tales como osteoporosis y similares, enfermedades periodontales, infiltración y metástasis de tumores, formación de úlceras corneales y similares (Expert Opinion on Therapeutic Patents, vol. 12, páginas 665-705 (2002)).
- Actualmente, se sabe que la MMP incluye al menos 26 enzimas diferentes, que están divididas en cinco grupos en base a la variación en cuanto a la estructura primaria y especificidad de sustrato: grupo de colagenasas (MMP-1, 8, 13, 18), grupo de gelatinasas (MMP-2, 9), grupo de estromelisin (MMP-3, 10, 11), grupo de MMP de membrana (MMP-14, 15, 25 16, 17), y otro grupo (MMP-7, 12). De estas, la MMP-13 perteneciente al grupo de colagenasas se ha descrito que casi siempre se expresa en el tejido cartilaginoso y óseo y que muestra una cantidad de producción aumentada en artropatías y similares.

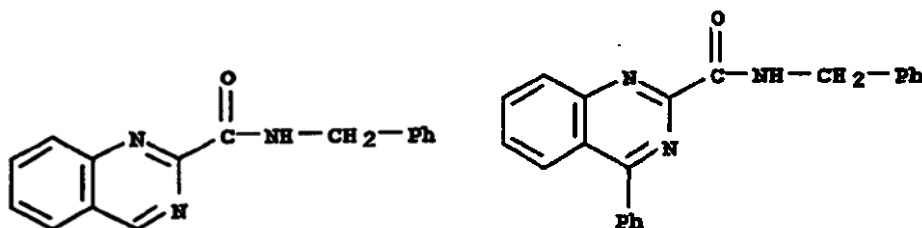
Además, dado que la MMP-13 muestra una fuerte actividad en la degradación del colágeno, en comparación con otras colagenasas, se considera que está profundamente implicada en enfermedades óseas y artropatías.

- Existen muchos inhibidores de MMP hasta el momento publicados (por ejemplo, *Chemical Reviews*, vol. 99, páginas 2735-2776 (1999), *Current Medicinal Chemistry*, vol. 8, páginas 425-474 (2001)), y también se han documentado diversos informes acerca de los compuestos que muestran actividad inhibidora MMP-13. En base a sus contenidos, estos se dividen principalmente en (i) derivados del ácido hidroxámico (por ejemplo, *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 46, páginas 2361-2375 (2003), *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 46, páginas 2376-2396 (2003), documentos WO2004/811, WO2003/91247, WO2003/55851), (ii) derivados del ácido carboxílico (por ejemplo, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, vol. 10, páginas 3529-3534 (2002), documento WO2003/35610) y (iii) derivados de tiol (por ejemplo, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, vol. 9, páginas 1757-1760 (1999), documentos WO2003/91242) y (iv) otros (por ejemplo, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, vol. 11, páginas 969-972 (2001), documento WO2003/91252, WO2004/14909).

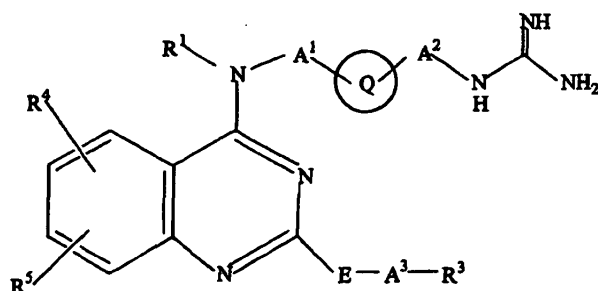
El documento WO 98/17267 describe el compuesto



- Mientras tanto, como un compuesto que tiene una estructura de amida heterocíclica, *Bulletin of The Chemical Society of Japan*, 1990, págs. 72-83 describe un compuesto representado por la fórmula



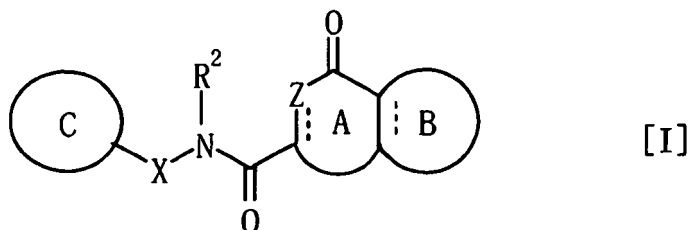
Además, el documento WO2003/91224 describe un compuesto representado por



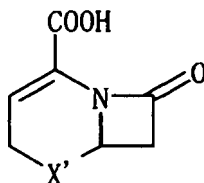
en la que R^1 es un átomo de hidrógeno o alquilo; el anillo Q es un grupo ciclohexileno o un grupo fenileno; A^1 y A^2 son el mismo o diferentes y cada uno es un enlace sencillo o un grupo alquileo; E es $-NHCO-$ o $-CON(R^2)-$ donde R^2 es un átomo de hidrógeno o alquilo; A^3 es $A^{31}-A^{32}-A^{33}$, A^{31} y A^{33} son el mismo o diferentes y cada uno es un enlace sencillo, o el mismo o diferentes 1 ó 2 grupos hidrocarburo alifáticos saturados o insaturados en la posición o las posiciones sustituibles, que, cuando un átomo de carbono tiene dos cadenas ramificadas, puede formar un cicloalquilo divalente junto con el átomo de carbono, A^{32} es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o $-N(R^{32})-$, donde R^{32} es un átomo de hidrógeno o alquilo; R^3 es un grupo hidrocarburo alifático acíclico opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo hidrocarburo alifático cíclico mono- a tricíclico opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, un grupo hidrocarburo mono- o bicíclico aromático opcionalmente sustituido que tiene de 6 a 12 átomos de carbono, o un grupo heterocíclico mono- a tricíclico opcionalmente sustituido; cuando E es $-CON(R^2)-$, este $-N(R^2)-$ y $-A^3-R^3$ pueden formar un grupo amino cíclico; y R^4 y R^5 son el mismo o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, alquilo, alcoxi, o halógeno.

Descripción de la invención

- 15 Existe una necesidad para el desarrollo de un nuevo compuesto superior en cuanto al efecto de acción, durabilidad, seguridad, absorbabilidad oral, selectividad y similar en comparación con los inhibidores de MMP convencionales y similares y que sea útil como un fármaco para la profilaxis o el tratamiento de artropatías (osteoartritis, artritis reumatoide y similares), osteoporosis, enfermedades periodontales, úlcera corneal y otras enfermedades asociadas con la MMP.
- 20 Los presentes inventores han realizado extensos estudios y en primer lugar tuvieron éxito en la creación de un compuesto novedoso representado por la fórmula



en la que el anillo A es un heterociclo que contiene nitrógeno de 6 miembros que contiene además de un átomo de carbono 2 átomos de nitrógeno, el anillo B es un homociclo monocíclico opcionalmente sustituido o un heterociclo monocíclico opcionalmente sustituido, Z es N o NR^1 (R^1 es un átomo de hidrógeno), $-$ es un enlace sencillo o un doble enlace, R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, X es un grupo alquileo opcionalmente sustituido, el anillo C es (1) un homociclo opcionalmente sustituido o (2) un heterociclo opcionalmente sustituido distinto de un anillo representado por la fórmula

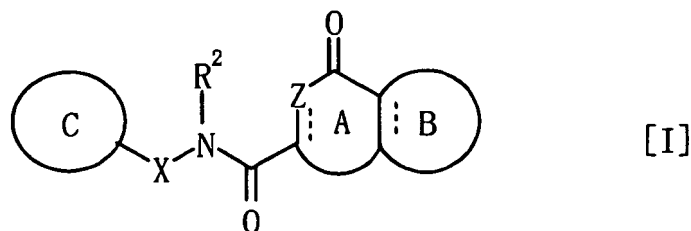


- 30 (X' es S, O, SO o CH_2), y al menos uno del anillo B y el anillo C tiene uno o más sustituyentes, o una sal del mismo.

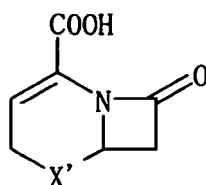
Y descubrieron que este compuesto [I] tiene de forma inesperada propiedades superiores a las de un inhibidor de MMP y es altamente satisfactorio como agente farmacéutico, lo que dio como resultado la finalización de la presente invención.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a

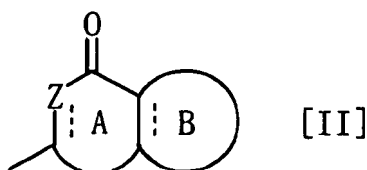
(1) un compuesto representado por la fórmula



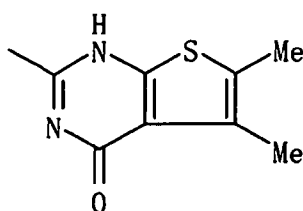
- 5 en la que el anillo A es un heterociclo que contiene nitrógeno de 6 miembros que contiene además de un átomo de carbono 2 átomos de nitrógeno, el anillo B es un homociclo monocíclico opcionalmente sustituido o un heterociclo monocíclico opcionalmente sustituido, Z es N o NR¹ (R¹ es un átomo de hidrógeno), --- es un enlace sencillo o un doble enlace, R² es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, X es un grupo alquileo opcionalmente sustituido, el anillo C es (1) un homociclo opcionalmente sustituido o (2) un heterociclo opcionalmente sustituido distinto de un anillo representado por la fórmula



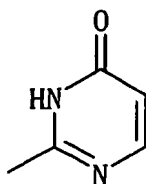
- 10 (X' es S, O, SO o CH₂), y al menos uno del anillo B y el anillo C tiene uno o más sustituyentes, o una sal del mismo.
 (2) el compuesto del punto (1) que se ha mencionado anteriormente, en el que, cuando la estructura parcial representada por la fórmula



es



- 15 X es un separador opcionalmente sustituido que tiene 1, 3 ó 4 átomos de carbono o una sal del mismo,
 (3) el compuesto del punto (1) que se ha mencionado anteriormente, en el que el anillo A es

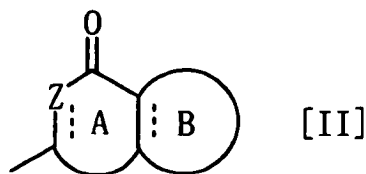


o una sal del mismo,

- 20 (4) el compuesto del punto (1) que se ha mencionado anteriormente, en el que el anillo B es un heterociclo monocíclico de opcionalmente sustituido de 5 ó 6 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre o una sal del mismo,

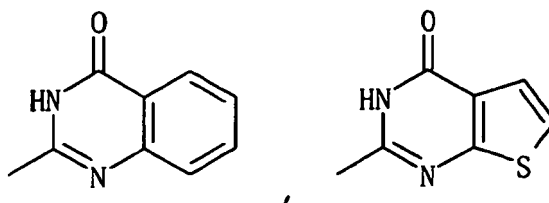
(5) el compuesto del punto (1) que se ha mencionado anteriormente, en el que el anillo B es un anillo de benceno opcionalmente sustituido o una sal del mismo,

(6) el compuesto del punto (1) que se ha mencionado anteriormente, en el que la estructura parcial representada por la fórmula



5

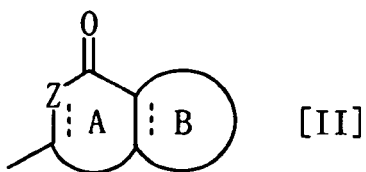
es



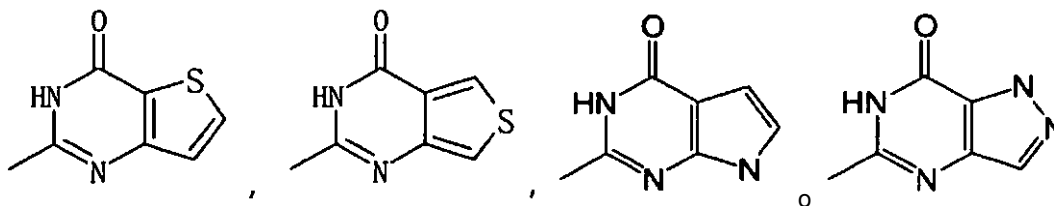
o una sal del mismo,

(7) el compuesto del punto (1) que se ha mencionado anteriormente, en el que la estructura parcial representada por la fórmula

10



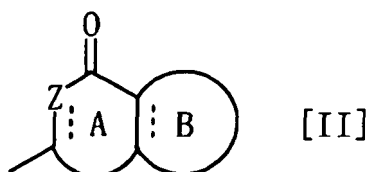
es



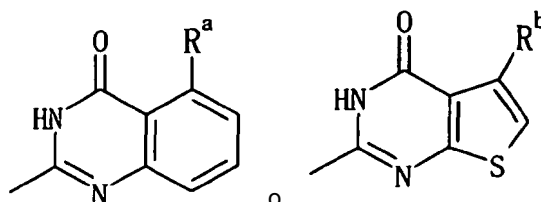
o una sal del mismo,

(8) el compuesto del punto (1) que se ha mencionado anteriormente, en el que el sustituyente del anillo B se selecciona entre (1) un grupo alquilo C₁₋₆, (2) un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con un aralquilo C₇₋₁₆ opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, (3) un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con un aril C₆₋₁₄-aminocarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, (4) un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con un aril C₆₋₁₄-carbonilamino opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, (5) un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con un arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, (6) un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, (7) un grupo aralquilo C₇₋₁₆ opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, (8) un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, (9) un grupo carbamilo opcionalmente sustituido con un aralquilo C₇₋₁₆ opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, (10) un grupo amino opcionalmente sustituido con aralquilo C₇₋₁₆-carbonilo y (11) átomos de halógeno, o una sal de los mismos,

(9) el compuesto del punto (1) que se ha mencionado anteriormente, en el que la estructura parcial representada por la fórmula



es



- donde cada uno de R^a y R^b es (1) un grupo alquilo C_{1-6} , (2) un grupo alquilo C_{1-6} sustituido con un aralquilo C_{7-16} opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, (3) un grupo alquilo C_{1-6} sustituido con un aril C_{6-14} -aminocarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, (4) un grupo alquilo C_{1-6} sustituido con un aril C_{6-14} -carbonilamino opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, (5) un grupo alquilo C_{1-6} sustituido con un arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, (6) un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, (7) un grupo aralquilo C_{7-16} opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, (8) un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, (9) un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido con un aralquilo C_{7-16} opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo o (10) un grupo amino opcionalmente sustituido con un aralquilo C_{7-16} -carbonilo o una sal de los mismos,

(10) el compuesto del punto (1) que se ha mencionado anteriormente, en el que X es un grupo metileno opcionalmente sustituido o una sal del mismo,

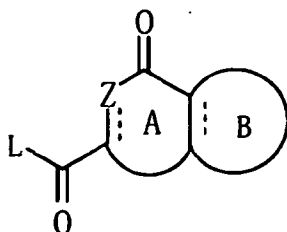
- (11) el compuesto del punto (1) que se ha mencionado anteriormente, en el que el anillo C es un anillo de benceno opcionalmente sustituido o un anillo de piridina opcionalmente sustituido o una sal del mismo,

- (12) El compuesto (1) que se ha mencionado anteriormente que es ácido 4-[2-({6-fluoro-2-([3-(metoxi)fenil]metil)amino}carbonil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il]oxi]etil]benzoico, ácido 4-[2-([3-(3-cloro-4-fluorofenil]metil)amino}carbonil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoico, ácido 4-[2-([4-fluoro-3-metilfenil]metil)amino}carbonil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoico, ácido 4-[2-([3-(metoxi)fenil]metil)amino}carbonil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoico o una sal de los mismos,

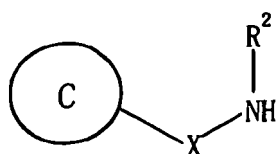
(13) un agente farmacéutico que comprende el compuesto del punto (1) que se ha mencionado anteriormente o una sal del mismo,

- (14) un agente farmacéutico del punto (13) que se ha mencionado anteriormente, que es un agente para la profilaxis o el tratamiento de la osteoartritis o la artritis reumatoide,

(15) un método de producción del compuesto del punto (1) que se ha mencionado anteriormente o una sal del mismo, que comprende [1] hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula

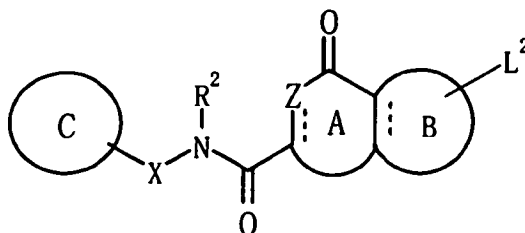


- en la que L es un grupo saliente, y los demás símbolos son como se han definido en el punto (1) que se ha definido anteriormente, o una sal del mismo, con un compuesto representado por la fórmula



en la que cada símbolo es como se ha definido en el punto (1) que se ha mencionado anteriormente, o una sal del mismo, o

[2] hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula



5

en la que L^2 es un grupo saliente, y los demás símbolos son como se han definido en el punto (1) que se ha mencionado anteriormente, o una sal del mismo, con un compuesto representado por la fórmula R-H, en la que R es un sustituyente del anillo B, o una sal del mismo,

10

(16) un inhibidor de metaloproteinasa de la matriz que comprende el compuesto (1) que se ha mencionado anteriormente

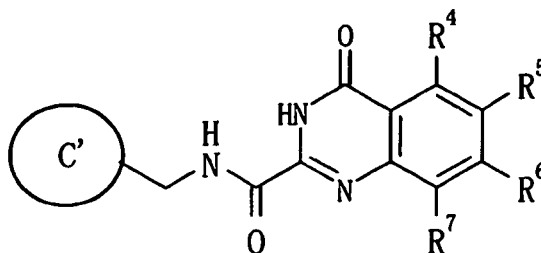
(17) el inhibidor del punto (16) que se ha mencionado anteriormente, en el que la metaloproteinasa de la matriz es metaloproteinasa-13 de la matriz (MMP-13),

(18) un compuesto (1) que se ha mencionado anteriormente para su uso como un inhibidor de metaloproteinasa de la matriz, y similares.

15

Además, aunque un compuesto representado por la fórmula [I] y una sal del mismo producen tautómeros, en la presente invención se incluye cualquier tautómero, y un compuesto representado por la fórmula [I] y una sal del mismo puede ser cualquiera de un solvato, un hidrato, no solvatos y no hidratos.

(19) El compuesto del punto (1) que se ha mencionado anteriormente representado por la fórmula



20 en la que cada uno de R^4 , R^5 , R^6 y R^7 es

(i) un átomo de hidrógeno,

(ii) un átomo de halógeno,

(iii) un grupo ciano,

(iv) un grupo hidroxilo,

25

(v) un grupo amino opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo aralquilo C_{7-16} opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi C_{1-6} , (b) un grupo alquil C_{1-6} -carbonilo opcionalmente sustituido con un grupo ariloxi C_{6-14} y (c) un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} ,

(vi) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) un grupo alcoxi C_{1-6} , (c) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y (d) un aralquilo C_{7-16} opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo,

30

(vii) un grupo arilo C₆₋₁₄,

(viii) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) un grupo hidroxilo, (c) un grupo cicloalquilo C₃₋₇, (d) un grupo aralquilo C₇₋₁₆, (e) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que tiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, (f) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, que opcionalmente tienen un grupo carboxi, y (g) un grupo arilcarbonilo C₆₋₁₄,

(ix) un grupo aralquilo C₇₋₁₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) un grupo ciano, (c) un grupo carboxilo, (d) un grupo alquilo C₁₋₆ que tiene opcionalmente un grupo carboxilo, (e) un grupo alcoxi C₁₋₆ que tiene opcionalmente un grupo carboxilo, (f) un grupo amino, (g) un grupo alcocarbonilo C₁₋₆, (h) un grupo carbamoilo, (i) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, (j) un grupo amino-sulfonilamino que tiene opcionalmente un grupo alcocarbonilo C₁₋₆, y (k) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre,

(x) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,

(xi) un grupo tiol,

(xii) un grupo alquiltio C₁₋₆,

(xiii) un grupo aralquiltio C₇₋₁₆

(xiv) un heterociclo aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo tio de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre,

(xv) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆,

(xvi) un grupo carbamoilo,

(xvii) un grupo mono- o di-alquilamino C₁₋₆-tiocarbonilo,

(xviii) un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo C₁₋₆-tio,

(xix) un grupo nitro o

(xx) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,

el anillo C' es un anillo arilo C₆₋₁₄ o un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre

(i) un átomo de halógeno,

(ii) un grupo ciano,

(iii) un grupo amino opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre (a) alquilo C₁₋₆ que tiene opcionalmente alcoxi C₁₋₆, (b) alquil C₁₋₆-carbonilo, (c) alquilsulfonilo C₁₋₆, (d) alcoxi C₁₋₆-carbonilo, (e) alcoxi C₁₋₆-carbonil-carbonilo, (f) alcoxi C₁₋₆-carbonil-alquil C₁₋₆-carbonilo y (g) un heterociclo no aromático de 5 a 8 miembros que tiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno-carbonilo,

(iv) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) alquil C₁₋₆-carbonilamino, (c) alquilsulfonilamino C₁₋₆, (d) un heterociclo no aromático de 5 a 8 miembros que tiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno-carbonilamino, (e) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonil-carbonilamino, (f) un heterociclo aromático de 5 a 8 miembros que tiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno-carbonilamino y (g) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,

(v) un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) amino que tiene opcionalmente alcoxi C₁₋₆-carbonilo, (c) alcoxi C₁₋₆ y (d) carboxilo,

(vi) un grupo aralquilo C₇₋₁₆ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆,

- 5 (vii) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) alcoxi C₁₋₆, (c) alcoxi C₁₋₆-carbonilo, (d) carboxilo, (e) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, (f) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno y (g) carbamoilo
- 10 que tiene opcionalmente alquilo C₁₋₆,

(viii) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno y (b) alcoxi C₁₋₆,

(ix) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) amino que tiene opcionalmente alcoxi C₁₋₆-carbonilo, (c) alcoxi C₁₋₆ y (d) carboxilo,

- 15 (x) un grupo aralquilo C₇₋₁₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) alcoxi C₁₋₆, (c) alquilenodioxo C₁₋₃ y (d) arilo C₆₋₁₄,

(xi) un grupo oxo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,

- 20 (xii) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre opcionalmente sustituido con ariloxi C₆₋₁₄ que tiene opcionalmente un átomo de halógeno,

(xiii) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,

(xiv) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo y

- 25 (xv) un grupo alquilureido C₁₋₆

con la condición de que cuando R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ sean átomos de hidrógeno, el anillo C' sea un anillo aromático o un heterociclo que contenga de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, que tenga el sustituyente o los sustituyentes que se han mencionado anteriormente, o una sal de los mismos.

- 30 (20) El compuesto (1) que se ha mencionado anteriormente que es: ácido 4-[[[6-fluoro-2-[[[3-(metiloxi)fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il]oxi]metil]benzoico, 5-[[2-[4-(2,5-dioxoimidazolidin-1-il)fenil]etil]oxi]-6-fluoro-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida, ácido 4-[[[6-fluoro-2-[[[3-(metiloxi)fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il]oxi]metil]fenil]acético, ácido 4-[[[6-fluoro-2-[[[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il]oxi]metil]benzoico, o una sal de los mismos.

35 Mejor modo de realizar la invención

La presente invención se describe con detalle a continuación.

(1) "anillo A"

El anillo A es un heterociclo que contiene nitrógeno de 6 miembros, que contiene además de un átomo de carbono, 2 átomos de nitrógeno, y Z es N o NR¹ (R¹ es un átomo de hidrógeno).

- 40 Como la combinación de Z y ---, pueden mencionarse (1) Z es N y --- es un doble enlace, y (2) Z es NR¹ y --- es un enlace sencillo, dando preferencia a Z es NR¹ y --- es un enlace sencillo.

- Como el heterociclo que contiene nitrógeno de 6 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, 2 átomos de nitrógeno pueden mencionarse, por ejemplo, pirazina, pirimidina, piridazina, piperazina, triazina, tetrahidropiridina, tetrahidropirimidina, tetrahidropiridazina, dihidropirimidina, hexahidropirimidina, hexahidropiridazina, dando preferencia a un heterociclo no aromático que contiene nitrógeno de 6 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, 2 átomos de nitrógeno. De estos, es más preferible un anillo de dihidropirimidina.
- 45

- Como el "heterociclo que contiene nitrógeno" representado por el anillo A, puede mencionarse un heterociclo que contiene nitrógeno de 6 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, 2 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pirimidina, piridazina, piperazina, triazina, tetrahidropiridina, tetrahidropiridazina, dihidropirimidina,
- 50

tetrahidropirimidina, dihidropiridazina, hexahidropirimidina, hexahidropiridazina, dando preferencia a un heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 6 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, 2 átomos de nitrógeno (por ejemplo, piridina, pirazina, pirimidina) y un heterociclo no aromático que contiene nitrógeno de 6 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, 2 átomos de nitrógeno (por ejemplo, dihidropiridina, dihidropirazina, dihidropirimidina). De estos, es más preferible un anillo de dihidropirimidina.

Cuando el anillo A tiene un átomo de nitrógeno, puede formar una sal de amonio cuaternario, por ejemplo, una sal puede formarse con un anión, tal como un ión de halógeno (por ejemplo, Cl^- , Br^- , I^- y similares), un ión de ácido sulfúrico, un ión hidroxilo y similares.

(2) "Anillo B (Anillo B')"

- 10 El anillo B es un homociclo monocíclico opcionalmente sustituido o un heterociclo monocíclico opcionalmente sustituido, y el anillo B' es un homociclo opcionalmente sustituido o un heterociclo opcionalmente sustituido.

Como el "homociclo monocíclico (hidrocarburo monocíclico que comprende átomos de carbono)" representado por el anillo B, puede mencionarse, por ejemplo, un hidrocarburo monocíclico de 3 a 10 miembros, preferiblemente de 5 a 9 miembros, más preferiblemente un hidrocarburo monocíclico de 5 ó 6 miembros y similares y, específicamente, por ejemplo, se usan benceno, cicloalcano C_{3-10} (por ejemplo, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano y similares), cicloalqueno C_{4-10} (por ejemplo, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloheptadieno, cicloocteno y similares) y similares. De estos, como anillo B, por ejemplo, es preferible un homociclo monocíclico de 6 miembros, tal como benceno, ciclohexano y similares, y es particularmente preferible un anillo de benceno.

- 20 Como el "homociclo (hidrocarburo cíclico que comprende átomos de carbono)", representado por el anillo B', puede mencionarse, por ejemplo, un hidrocarburo cíclico de 3 a 14 miembros y similares, y específicamente, se usan, por ejemplo, un anillo arilo C_{6-14} , cicloalcano C_{3-10} (por ejemplo, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano y similares), cicloalqueno C_{4-10} (por ejemplo, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloheptadieno, cicloocteno y similares) y similares.

- 25 Específicamente, además de los homociclos monocíclicos que se han mencionado anteriormente, se usan indeno, naftaleno, antraceno, fluoreno, fenantreno y derivados de los mismos (por ejemplo, hidruros (parciales) de los mismos y similares) y similares.

Como el "heterociclo monocíclico" representado por el anillo B, puede mencionarse, por ejemplo, un heterociclo monocíclico de 3 a 9 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, un átomo de oxígeno y similares, preferiblemente un heterociclo monocíclico de 5 a 9 miembros, más preferiblemente un heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros, particularmente preferiblemente un heterociclo monocíclico aromático de 5 ó 6 miembros. Específicamente, puede mencionarse, por ejemplo, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, pirrol, imidazol, pirazol, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, piperidina, perazina, triazina, tetrahidropiridina, dihidropiridina, tetrahidropirazina, tetrahidropirimidina, tetrahidropiridazina, pirrolina (dihidropirrol), pirazolina (dihidropirazol), hexahidropirimidina, hexahidropiridazina, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, oxazolina, oxazolidina, morfolina, tiazolina (dihidrotiazol), isotiazolidina (dihidroisotiazol), isooxazolina (dihidroisoxazole), tiazolidina (tetrahidrotiazol), isotiazolidina (tetrahidroisotiazol), isooxazolidina (tetrahidroisoxazol), furano, tiofeno, pirano, dioxano, dihidropirano, dihidrotiofeno, dihidrofurano, tetrahidrotiofeno, tetrahidrofurano, tetrahidropirano y similares.

- 40 Como heterociclo monocíclico preferible, puede mencionarse, por ejemplo, (i) un heterociclo monocíclico de 6 miembros que contiene nitrógeno que contiene, además de un átomo de carbono, 1 ó 2 átomos de nitrógeno (por ejemplo, un anillo piridina, pirazina y similares) o (ii) un heterociclo que contiene azufre monocíclico de 5 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, un átomo de azufre (por ejemplo, un anillo tiofeno y similares) y similares, dando preferencia particular a un anillo tiofeno.

- 45 Como el "heterociclo" representado por el anillo B', se usan por ejemplo, un heterociclo de 3 a 12 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, un átomo de oxígeno y similares, y específicamente, se usa un heterociclo condensado aromático y similares además del heterociclo monocíclico que se ha mencionado anteriormente.

Como el grupo heterocíclico condensado aromático, puede mencionarse, por ejemplo, un heterociclo condensado aromático de 8 a 12 miembros, tal como benzofurano, benzotiofeno, indol, benzimidazol, benzoxazol, coumarina, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina, falazina, naltiridina, acridina, tiantreno, fenoxazina, fenotiazina, purina, xantina, xanteno, pteridina y similares (preferiblemente, un heterociclo en el que el heterociclo aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros que se ha mencionado anteriormente está condensado a un anillo de benceno o un heterociclo en el que los dos heterociclos iguales o diferentes del heterociclo aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros que se ha mencionado anteriormente están condensados) y similares.

Como los sustituyentes en los que "homociclo monocíclico" y "heterociclo monocíclico" se representan por el anillo B, y el "homociclo" y el "heterociclo" se representan por el anillo B' opcionalmente tienen, por ejemplo,

(i) un átomo de halógeno,

(ii) un grupo ciano,

(iii) un grupo hidroxilo,

(iv) un grupo nitro,

5 (v) un grupo formilo,

(vi) un grupo amino opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo amino, un grupo amino cíclico y similares, que están opcionalmente sustituidos con un grupo alquilo o opcionalmente sustituido que se mencionará en (vii) a continuación, un grupo arilo opcionalmente sustituido que se mencionará en (viii) a continuación, un grupo alcoxi opcionalmente sustituido que se mencionará en (ix) a continuación, un grupo carbonilo opcionalmente sustituido que se mencionará en (xii) a continuación, un grupo sulfonilo opcionalmente sustituido que se mencionará en (xvi) a continuación, un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros opcionalmente sustituido que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno que se mencionará en (xvii) a continuación, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros opcionalmente sustituido que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, que se mencionará en (xviii) a continuación, un grupo formilo y similares, específicamente, un grupo aralquilamino C_{7-16} opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi C_{1-6} , un grupo formilamino, un grupo alquil C_{1-6} -carbonilamino opcionalmente sustituido con un grupo arilo C_{6-14} , un grupo alquilsulfonilamino C_{1-6} o un grupo amino mono- o di-sustituido con un grupo alquilo opcionalmente sustituido (específicamente, un grupo mono- o di-alquilamino C_{1-6} , tal como un grupo metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino, dietilamino y similares (particularmente, un grupo mono- o di-alquilamino C_{1-4}), un grupo piridinilmetilamino), un grupo amino cíclico (por ejemplo, un grupo amino cíclico de 5 a 8 miembros que contiene opcionalmente, además de un átomo de nitrógeno, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y similares (por ejemplo, un grupo piperidino, piperidino, piperazino, morfolino y similares), un grupo alcoxi-carbonilamino (por ejemplo, un grupo alcoxycarbonilamino C_{1-6} , tal como un grupo etoxycarbonilamino, etc., y similares), un grupo aril-carbonilamino (por ejemplo, un grupo aril-carbonilamino C_{6-14} , tal como un grupo benzilamino et c., y similares), un grupo alcoxycarbonil-carbonilamino, un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonil-alquil C_{1-6} -carbonilamino, un heterociclo no aromático de 5 a 8 miembros que tiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno-grupo carbonilamino),

(vii) un grupo alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo y similares, que está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo alquilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo hidroxilo, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi, un grupo aralquilo opcionalmente sustituido, un grupo alquilcarbonilamino, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo alcoxycarbonilamino, un grupo alcoxycarbonilcarbonilamino, un grupo alquilcarbonilo, un grupo heterocíclico, un grupo heterociclo-carbonilamino, un grupo ureido opcionalmente sustituido, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo alquil C_{1-6} -carbonilo, un grupo alquiltio, un grupo alaminocarbonilo opcionalmente sustituido, un grupo arilcarbonilamino opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo arilcarbonilo, un grupo N-alquil-N-aralquilamino, un grupo aralquiltio, un grupo azida y similares),

Más específicamente se usan

(a) un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo y similares, un grupo cicloalquilo (por ejemplo, un grupo cicloalquilo C_{3-8} , tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc., y similares),

(b) un grupo alquilo C_{1-6} halogenado o un grupo cicloalquilo C_{3-8} halogenado (por ejemplo, clorometilo, difluorometilo, triclorometilo, trifluorometilo, 2-bromoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo y similares),

(c) un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo cicloalquilo C_{3-8} , cada uno sustituido con un grupo amino (por ejemplo, un grupo aminometilo, 2-aminoetilo y similares),

(d) un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo cicloalquilo C_{3-8} , cada uno sustituido con un grupo mono- o di-alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, un grupo metilaminometilo, dimetilaminometilo, 2-metilaminoetilo, 2-dimetilaminoetilo y similares),

(e) un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo cicloalquilo C_{3-8} , cada uno sustituido con un grupo carboxilo (por ejemplo, un grupo carboximetilo, carboxietilo y similares),

(f) un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo cicloalquilo C_{3-8} , cada uno sustituido con un grupo alcoxycarbonil C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo, un grupo metoxycarboniletilo, etoxycarboniletilo, terc-butoxycarboniletilo y similares),

(g) un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo cicloalquilo C_{3-8} , cada uno sustituido con un grupo hidroxilo (por ejemplo, un grupo hidroximetilo, hidroxietilo y similares),

- (h) un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo cicloalquilo C₃₋₈, cada uno sustituido con un grupo arilo C₆₋₁₄, que puede tener un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo formilo, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo alcóxicarbonilo C₁₋₆, un grupo amino, un grupo mono o dialquilamino C₁₋₆ y similares (por ejemplo, bencilo y similares),
- 5 (i) un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo cicloalquilo C₃₋₈, cada uno sustituido con un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoximetilo, metoxietilo y similares),
- (j) un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo cicloalquilo C₃₋₈, cada uno sustituido con un grupo aralquilo C₇₋₁₆, que puede tener un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo formilo, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo alcóxicarbonilo C₁₋₆, un grupo amino, un grupo mono o di-
10 alquilamino C₁₋₆ y similares (por ejemplo, benciloximetilo y similares),
- (k) un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo cicloalquilo C₃₋₈, cada uno sustituido con un grupo alquil C₁₋₆-carbonilamino (por ejemplo, acetilaminometilo, acetilaminoetilo y similares),
- (l) un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo cicloalquilo C₃₋₈, cada uno sustituido con un grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfonilaminometilo y similares),
- 15 (m) un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo cicloalquilo C₃₋₈, cada uno sustituido con un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilamino (por ejemplo, un grupo etoxycarbonilaminoetilo, terc-butoxycarbonilaminoetilo y similares),
- (n) un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo cicloalquilo C₃₋₈, cada uno sustituido con un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonil-carbonilamino (por ejemplo, un grupo metoxycarbonilcarbonilaminometilo y similares),
- (o) un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo cicloalquilo C₃₋₈, cada uno sustituido con un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo (por
20 ejemplo, un grupo acetiloximetilo y similares),
- (p) un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo cicloalquilo C₃₋₈, cada uno sustituido con un grupo heterocíclico (por ejemplo, un grupo heterocíclico aromático de 3 a 12 miembros, preferiblemente de 5 ó 6 miembros, que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, tal como furilo, tienilo, pirrolilo y similares, un grupo heterocíclico no
25 aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre) (por ejemplo, un grupo 2-furilmetilo y similares)
- (q) un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo cicloalquilo C₃₋₈, cada uno sustituido con un grupo heterocíclico (por ejemplo, un grupo heterocíclico aromático de 3 a 12 miembros, preferiblemente de 5 ó 6 miembros, que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre)-grupo
30 carbonilamino,
- (r) un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo cicloalquilo C₃₋₈, cada uno sustituido con (1) alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado, (2) cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente halogenado, (3) un grupo ureido opcionalmente sustituido con un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido que se
35 mencionará en (viii) a continuación),
- (s) un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo cicloalquilo C₃₋₈ sustituido con un grupo nitro (por ejemplo, nitrometilo, 2-nitroetilo, etc.),
40
- (t) un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo cicloalquilo C₃₋₈ sustituido con un grupo ciano (por ejemplo, cianometilo, 2-cianoetilo, etc.),
- (u) un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo cicloalquilo C₃₋₈ sustituido con un alquil C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, acetilmetilo, etc.),
- 45 (v) un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo cicloalquilo C₃₋₈ sustituido con un alquiltio C₁₋₆ (por ejemplo, metiltio etc.),
- (w) un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo cicloalquilo C₃₋₈ sustituido con un aril C₆₋₁₄-aminocarbonilo o opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo (por ejemplo, fenilaminocarbonilmetilo, etc.),
- (x) un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo cicloalquilo C₃₋₈ sustituido con un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilamino opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo o alcoxi C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, benzoilaminometilo, etc.),
- 50 (y) un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo cicloalquilo C₃₋₈ sustituido con un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo (por ejemplo, fenoximetilo, etc.),

(z) un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo cicloalquilo C₃₋₈ sustituido con un grupo aril C₆₋₁₄-carboniloxi opcionalmente sustituido con hidroxialquilo C₁₋₆ (por ejemplo, benzoiloximetilo, etc.),

(aa) un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo cicloalquilo C₃₋₈ sustituido con un grupo N-alquil C₁₋₆-N-aralquilamino C₇₋₁₄ (por ejemplo, N-bencil-N-metilaminometilo, etc.),

- 5 (bb) un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo cicloalquilo C₃₋₈ sustituido con un grupo aralquiltio C₇₋₁₆ (por ejemplo, benciltiometilo, etc.),

(ee) un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo cicloalquilo C₃₋₈ sustituido con un grupo azida (por ejemplo, azidometilo, etc.), y similares,

- 10 (viii) un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado, tal como metilo, etilo, trifluorometilo y similares, un grupo formilo, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, un grupo amino, un grupo mono o di-alquilamino C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilamino, un grupo carbamoilo, un grupo alquil C₁₋₆-carbamoilo, un grupo arilo C₆₋₁₄, un grupo alquilenodioxo C₁₋₃, un grupo alquil C₁₋₆-ureido y similares, y similares),

- 20 (ix) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo, un grupo formilo, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, amino, un grupo mono o di-alquilamino C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilamino, un grupo carbamoilo, un grupo alquil C₁₋₆-carbamoilo, un grupo arilo C₆₋₁₄, un grupo cicloalquilo C₃₋₇, un grupo aralquilo C₇₋₁₆, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, que puede estar sustituido con un grupo alcoxi C₁₋₆ o un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, que puede tener un grupo carboxilo o un grupo carbonilo; y un grupo arilcarbonilo C₆₋₁₄ y similares),

- 30 (x) un grupo oxo sustituido (por ejemplo, un grupo aralquilo C₇₋₁₆ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo carboxilo, un grupo alquilo C₁₋₆ que tiene opcionalmente un grupo carboxilo, un grupo alcoxi C₁₋₆ que tiene opcionalmente un grupo carboxilo, un grupo formilo, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo amino, un grupo mono o di-alquilamino C₁₋₆, un grupo alcocarbonilo C₁₋₆, un grupo carbamoilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, un grupo amino-sulfonilamino que tiene opcionalmente un grupo alcocarbonilo C₁₋₆ y un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, alquilenodioxo C₁₋₃ y arilo C₆₋₁₄, y similares), un grupo ariloxi C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo ariloxi C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo hidroxilo; un grupo nitro; un grupo carboxilo; un grupo alquilo C₁₋₆ que tiene opcionalmente un grupo carboxilo; un grupo alcoxi C₁₋₆ que tiene opcionalmente un grupo carboxilo; un grupo formilo; un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo; un grupo amino; un grupo mono o di-alquilamino C₁₋₆; un grupo alcocarbonilo C₁₋₆; un grupo carbamoilo; un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, que puede tener hidroxilo o alcoxi C₁₋₆; un grupo amino-sulfonilamino que tiene opcionalmente un grupo alcocarbonilo C₁₋₆; y un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y similares, tal como un grupo fenoxi, naftiloxi y similares, y similares), un grupo aminocarboniloxi, un grupo mono- o di-alquilamino-carboniloxi (por ejemplo, un grupo mono- o di-alquilamino C₁₋₆-carboniloxi, tal como metilaminocarboniloxi, etilaminocarboniloxi, diaminocarboniloxi, y similares), un grupo formiloxi, un grupo alquilcarboniloxi (por ejemplo, un grupo alquil C₁₋₆-carboniloxi, tal como acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi, etc., y similares), un grupo mono- o di-alquilamino C₁₋₆-tiocarboniloxi, un grupo heterocíclico-oxi (un grupo heterocíclico es, por ejemplo, un grupo heterocíclico aromático de 3 a 12 miembros, preferiblemente de 5 ó 6 miembros, que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, tal como furilo, tienilo, pirrolilo y similares, un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y similares),

(xi) un grupo carboxilo,

(xii) un grupo carbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo alcoxi-carbonilo (por ejemplo, un grupo

- alcoxi C₁₋₆-carbonilo, tal como un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, etc., y similares), un grupo aralquiloxi-carbonilo (por ejemplo, un grupo aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilo, tal como un grupo benciloxycarbonilo, etc., y similares), un grupo ariloxi-carbonilo (por ejemplo, un grupo ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo, tal como un grupo fenoxicarbonilo, etc., y similares), un grupo alquilcarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo ariloxi C₆₋₁₄ (por ejemplo, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, tal como metilcarbonilo, etilcarbonilo, butilcarbonilo y similares, y similares), un grupo cicloalquilcarbonilo (por ejemplo, un grupo cicloalquil C₃₋₈-carbonilo, tal como un grupo ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo y similares, y similares), un grupo aril-carbonilo (por ejemplo, un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo, tal como benzóilo y similares, y similares), un grupo aralquil-carbonilo (por ejemplo, un grupo aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, tal como bencilcarbonilo y similares, y similares), un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonil-carbonilo, un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonil-alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre-grupo carbonilo, un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre-grupo carbonilo, un heterociclo aromático alcoxi C₁₋₆ de 5 ó 6 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre-grupo carbonilo, un heterociclo no aromático alcoxi C₁₋₆ de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre-grupo carbonilo),
- (xiii) un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo carbamoilo, un grupo tiocarbamoilo, un grupo mono- o di-alquil-carbamoilo (por ejemplo, un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, tal como un grupo metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, propilcarbamoilo, butilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, dibutilcarbamoilo y similares), un grupo mono- o di-aralquil-carbamoilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo o alcoxi C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, un grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoilo, tal como bencilcarbamoilo y similares) y similares),
- (xiv) un grupo tiol,
- (xv) un grupo tiol que tiene un sustituyente (por ejemplo, un grupo alquiltio C₁₋₆ opcionalmente halogenado, un grupo aralquiltio C₇₋₁₆, un grupo heterociclo-tio aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo C₁₋₆-tio),
- (xvi) un grupo sulfonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ (por ejemplo, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, tal como metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo y similares, y similares), un grupo cicloalquilsulfonilo (por ejemplo, un grupo cicloalquilsulfonilo C₃₋₈, tal como ciclopentilsulfonilo, ciclohexilsulfonilo y similares, y similares), un grupo arilsulfonilo (por ejemplo, un grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄, tal como fenilsulfonilo, naftilsulfonilo y similares, y similares), un grupo aralquilsulfonilo (por ejemplo, un grupo aralquilsulfonilo C₇₋₁₅, tal como bencilsulfonilo y similares, y similares)),
- (xvii) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado, tal como metilo, etilo, trifluorometilo y similares, un grupo formilo, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, un grupo amino, un grupo mono o di-alquilamino C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilamino, un grupo carbamoilo, un grupo alquil C₁₋₆-carbamoilo, un grupo arilo C₆₋₁₄, un grupo alquilenodioxo C₁₋₃, un grupo ariloxi C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno y similares, y similares) que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (incluyendo un grupo amino cíclico de 5 a 8 miembros que contiene opcionalmente, además de un átomo de nitrógeno, de 1 a 3 heteroátomos, tales como un átomo de azufre, un átomo de oxígeno y similares, por ejemplo, piperidino, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, piperidilo, tetrahidropirano, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo y similares),
- (xviii) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, un grupo alquilo C₃₋₆ opcionalmente halogenado, tal como metilo, etilo, trifluorometilo y similares, un grupo formilo, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, un grupo amino, un grupo mono o di-alquilamino C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilamino, un grupo carbamoilo, un grupo alquil C₁₋₆-carbamoilo, un grupo arilo C₆₋₁₄, un grupo alquilenodioxo C₁₋₃, un grupo ariloxi C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno y similares, y similares) que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (por ejemplo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isooxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, furazanilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y similares),

(xix) un grupo ureido opcionalmente sustituido (por ejemplo, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre (1) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, (2) cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente halogenado y (3) un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido (por ejemplo, opcionalmente sustituido con el grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido del punto (viii) que se ha mencionado anteriormente),

5 (xx) un grupo oxo y similares.

Como el sustituyente preferible que puede mencionarse, el "heterociclo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido" representado por el anillo A (anillo A') puede tener, por ejemplo,

(i) un átomo de halógeno,

(ii) un grupo ciano,

10 (iii) un grupo hidroxilo,

(iv) un grupo nitro,

(v) un grupo amino opcionalmente sustituido (un grupo mono- o di-alquilamino C_{1-6} , un grupo aralquilamino C_{7-16} opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi C_{1-6} , un grupo alquil C_{1-6} -carbonilamino opcionalmente sustituido con un grupo arilo C_{6-14} y un grupo alquilsulfonilamino C_{1-6} , etc.),

15 (vi) un grupo alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C_{1-6} y un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y similares),

20 (vii) un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C_{1-6} y un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y similares),

25 (viii) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo cicloalquilo C_{3-7} , un grupo aralquilo C_{7-16} , un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, que puede tener un grupo carboxilo, y un grupo arilcarbonilo C_{6-14} y similares),

30 (ix) un grupo aralquilo C_{7-16} opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo aralquilo C_{7-16} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo carboxilo, un grupo alquilo C_{1-6} que tiene opcionalmente un grupo carboxilo, un grupo alcoxi C_{1-6} que tiene opcionalmente un grupo carboxilo, un grupo amino, un grupo alcocarbonilo C_{1-6} , un grupo carbamoilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, un grupo amino-sulfonilamino que tiene opcionalmente un grupo alcocarbonilo C_{1-6} y un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y similares),

(x) un grupo tiol,

40 (xi) un grupo alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado,

(xii) un grupo aralquiltio C_{7-16} ,

(xiii) un heterociclo aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo tio de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre,

45 (xiv) un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo C_{1-6} -tio

(xv) un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} ,

(xvi) un grupo carbamoilo,

(xvii) un grupo mono- o di-alquilamino C_{1-6} -tiocarbonilo,

50 (xviii) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno,

(xix) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, y similares.

Los sustituyentes más preferibles que el anillo B (anillo B') opcionalmente tiene incluyen, por ejemplo, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁₋₆ y un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre), un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado, un grupo mono- o di-alquilamino C₁₋₆, un grupo alquiltio C₁₋₆ opcionalmente halogenado, un grupo nitro, un grupo ciano y similares.

- 10 De estos, se prefieren particularmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado y un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado y similares.

El sustituyente del anillo B (anillo B') puede estar presente en cualquier posición sustituible en el anillo, y cuando están presentes dos o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y, el número de los mismos puede ser aproximadamente 0-4. El número de sustituyentes es preferiblemente aproximadamente 0-3.

- 15 Cuando el anillo A tiene un átomo de nitrógeno, puede formar una sal de amonio cuaternario, por ejemplo, una sal puede formarse con un anión, tal como un ión de halógeno (por ejemplo, Cl⁻, Br⁻, I⁻ y similares), un ión de ácido sulfúrico, un ión hidroxilo y similares.

(2) "Anillo B (Anillo B')"

- 20 El anillo B es un homociclo monocíclico opcionalmente sustituido o un heterociclo monocíclico opcionalmente sustituido, y el anillo B' es un homociclo opcionalmente sustituido o un heterociclo opcionalmente sustituido.

Como el "homociclo monocíclico (hidrocarburo monocíclico que comprende átomos de carbono)" representado por el anillo B, puede mencionarse, por ejemplo, un hidrocarburo monocíclico de 3 a 10 miembros, preferiblemente de 5 a 9 miembros, más preferiblemente un hidrocarburo monocíclico de 5 ó 6 miembros y similares y, específicamente, por ejemplo, se usan benceno, cicloalcano C₃₋₁₀ (por ejemplo, ciclopropano).

- 25 Como sustituyentes preferibles que pueden mencionarse el "homociclo o el heterociclo" representados por el anillo B (anillo B') pueden tener, por ejemplo,

(i) un átomo de halógeno,

(ii) un grupo ciano,

(iii) un grupo hidroxilo,

- 30 (iv) un grupo nitro,

(v) un grupo amino opcionalmente sustituido (por ejemplo, (a) un grupo mono- o di-alquilamino C₁₋₆, (b) un grupo aralquilamino C₇₋₁₆ opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi C₁₋₆, (c) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilamino opcionalmente sustituido con un grupo arilo C₆₋₁₄, (d) un grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆ t (e) un grupo aralquil C₇₋₁₆-carbonilamino, etc.),

- 35 (vi) un grupo alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con (a) un átomo de halógeno, (b) un grupo alcoxi C₁₋₆, (c) un sustituyente seleccionado entre un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, (d) aralquilo C₇₋₁₆ opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, alquil C₁₋₆-aminocarbonilo, un grupo ciano, halógeno o carboxil-alquilo C₁₋₆, (e) aril C₆₋₁₄-aminocarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo o alcoxi C₁₋₆-carbonilo, (f) aril C₆₋₁₄-carbonilamino opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo o alcoxi C₁₋₆-carbonilo, (g) arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, (h) aril C₆₋₁₄-carboniloxi opcionalmente sustituido con hidroxil-alquilo C₁₋₆, (i) N-alquil C₁₋₆-N-aralquilamino C₇₋₁₆, (j) N-alquil C₁₋₆-carbonil-N-aralquil C₇₋₁₆-amino, (k) aralquiltio C₇₋₁₆, (l) un grupo azida, (m) un grupo ciano, (n) alcoxi C₁₋₆-carbonilo, (o) un grupo hidroxilo y similares),

- 45 (vii) un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁₋₆, uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, un grupo carboxilo y similares),

(viii) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) un grupo hidroxilo, (c) un grupo cicloalquilo C₃₋₇, (d) un grupo aralquilo C₇₋₁₆, (e) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene,

además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, (f) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, que puede tener un grupo carboxi o un grupo carbonilo, y (g) un grupo arilcarbonilo C₆₋₁₄ y similares),

(ix) un grupo aralquiloxi opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo aralquiloxi C₇₋₁₆ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo carboxilo, un grupo alquilo C₁₋₆ que tiene opcionalmente un grupo carboxilo, un grupo alcoxi C₁₋₆ que tiene opcionalmente un grupo carboxilo, un grupo amino, un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₆, un grupo carbamoilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, un grupo amino-sulfonilamino que tiene opcionalmente un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₆ y un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y similares)

(x) un grupo ariloxi opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo ariloxi C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) un grupo ciano, (c) un grupo carboxilo, (d) un grupo alquilo C₁₋₆ que tiene opcionalmente un grupo carboxilo, (e) un grupo alcoxi C₁₋₆ que tiene opcionalmente un grupo carboxilo, (f) un grupo amino, (g) un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₆, (h) un grupo carbamoilo, (i) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, que puede tener hidroxilo o alcoxi C₁₋₆, (j) un grupo amino-sulfonilamino que tiene opcionalmente un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₆ y (k) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y similares),

(xi) un grupo tiol,

(xii) un grupo alquiltio C₁₋₆ opcionalmente halogenado,

(xiii) un grupo aralquiltio C₇₋₁₆,

(xiv) un heterociclo aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo tio de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre,

(xv) un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo C₁₋₆-tio

(xvi) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆,

(xvii) un grupo carbamoilo,

(xviii) un grupo mono- o di-alquilamino C₁₋₆-tiocarbonilo,

(xix) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno,

(xx) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, y similares,

(xxi) un grupo aralquil C₇₋₁₆-carbamoilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo o un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₆,

(xxii) un grupo oxo y similares.

Los sustituyentes más preferidos que el anillo B opcionalmente tiene incluyen, por ejemplo, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁₋₆, uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, un aralquiloxi C₇₋₁₆ opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, un aril C₆₋₁₄-aminocarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, aril C₆₋₁₄-carbonilamino opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, un ariloxi C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo y similares), un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado, un grupo mono- o di-alquilamino C₁₋₆, un grupo alquiltio C₁₋₆ opcionalmente halogenado, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo aralquiloxi opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo aralquiloxi C₇₋₁₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo carboxilo, un grupo alquilo C₁₋₆ que tiene opcionalmente un grupo carboxilo, un grupo alcoxi C₁₋₆ que tiene opcionalmente un grupo carboxilo, un grupo amino, un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₆, un grupo carbamoilo, un grupo heterocíclico aromático de 5

a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, un grupo amino-sulfonilamino que tiene opcionalmente un grupo alcóxicarbonilo C₁₋₆ y un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y similares), un grupo ariloxi opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo ariloxi C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo carboxilo, un grupo alcoxilo C₁₋₆ que tiene opcionalmente un grupo carboxilo, un grupo amino, un grupo alcóxicarbonilo C₁₋₆, un grupo carbamoilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, un grupo amino-sulfonilamino que tiene opcionalmente un grupo alcóxicarbonilo C₁₋₆ y un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y similares), un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₇₋₁₆ opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo y un grupo amino opcionalmente sustituido con un aralquilo C₇₋₁₆-carbonilo y similares.

De estos, se prefieren de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado, un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con un aralquilo C₇₋₁₆ opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con un aril C₆₋₁₄-aminocarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con un aril C₆₋₁₄-carbonilamino opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con un ariloxi C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, un grupo alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado, un grupo aralquilo C₇₋₁₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo aralquilo C₇₋₁₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo carboxilo, un grupo alquilo C₁₋₆ que tiene opcionalmente un grupo carboxilo, un grupo alcoxilo C₁₋₆ que tiene opcionalmente un grupo carboxilo, un grupo amino, un grupo alcóxicarbonilo C₁₋₆, un grupo carbamoilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, un grupo amino-sulfonilamino que tiene opcionalmente un grupo alcóxicarbonilo C₁₋₆ y un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y similares), un grupo ariloxi opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo ariloxi C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo carboxilo, un grupo alquilo C₁₋₆ que tiene opcionalmente un grupo carboxilo, un grupo alcoxilo C₁₋₆ que tiene opcionalmente un grupo carboxilo, un grupo amino, un grupo alcóxicarbonilo C₁₋₆, un grupo carbamoilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, un grupo amino-sulfonilamino que tiene opcionalmente un grupo alcóxicarbonilo C₁₋₆ y un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y similares), un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido con un aralquilo C₇₋₁₆ opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo y un grupo amino opcionalmente sustituido con un aralquilo C₇₋₁₆-carbonilo y similares.

Particularmente, se prefieren de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo alquilo C₁₋₆, (2) un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con un aralquilo C₇₋₁₆ opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, (3) un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con un aril C₆₋₁₄-aminocarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, (4) un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con un aril C₆₋₁₄-carbonilamino opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, (5) un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con un ariloxi C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, (6) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, (7) un grupo aralquilo C₇₋₁₆ opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, (8) un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, (9) un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido con un aralquilo C₇₋₁₆ opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, (10) un grupo amino opcionalmente sustituido con un aralquilo C₇₋₁₆-carbonilo y (11) un átomo de halógeno y similares.

El sustituyente del anillo B puede estar presente en cualquier posición sustituible en el anillo, y cuando están presentes dos o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y, el número de los mismos puede ser aproximadamente 0-4. El número de los sustituyentes es preferiblemente aproximadamente 0-3.

55 Cuando el anillo B tiene un átomo de nitrógeno, puede formar una sal de amonio cuaternario y, por ejemplo, puede formarse una sal con un anión, tal como un ión de halógeno (por ejemplo, Cl⁻, Br⁻, I⁻ y similares), un ión de ácido sulfúrico, un ión hidroxilo y similares.

(3) R¹, R²

R¹ es un átomo de hidrógeno y R² es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido.

60 Como el "grupo hidrocarburo" del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" representado por R² puede

mencionarse, por ejemplo, un grupo alquilo, un grupo alquenoilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo y similares. Es preferiblemente un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo o un grupo arilo, y particularmente preferiblemente un grupo alquilo.

- 5 Como el "grupo alquilo", se usa uno lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y preferiblemente, se usa, por ejemplo, un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo y similares.

Como el "grupo alquenoilo", se usa por ejemplo, un grupo alquenoilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, tal como etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, sec-butenilo y similares, y preferiblemente, por ejemplo, se usa un grupo alquenoilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, tales como etenilo, propenilo, isopropenilo y similares.

- 10 Como el "grupo alquinilo", se usa, por ejemplo, un grupo alquinilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, tal como etinilo, propinilo, butinilo, isobutinilo y similares, y preferiblemente, se usa, por ejemplo, un grupo alquinilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, tal como etinilo, propinilo y similares.

- 15 Como el "grupo cicloalquilo", se usa, por ejemplo, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares, y preferiblemente, se usa, por ejemplo, un grupo cicloalquilo C₃₋₆, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

Como el "grupo arilo", se usa, por ejemplo, un grupo arilo que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, tal como fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo y similares, y preferiblemente, se usa, por ejemplo, un grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono, tal como fenilo, naftilo y similares.

- 20 Como los sustituyentes que pueden mencionarse, el "grupo hidrocarburo" representado por R² opcionalmente tiene, específicamente,

(i) un átomo de halógeno,

(ii) un grupo ciano,

(iii) un grupo hidroxilo,

- 25 (iv) el grupo amino opcionalmente sustituido que se ha mencionado anteriormente (al igual que el "grupo amino opcionalmente sustituido" que el "anillo B opcionalmente sustituido" opcionalmente tiene),

(v) el grupo alquilo opcionalmente sustituido que se ha mencionado anteriormente (al igual que el "grupo alquilo opcionalmente sustituido" que el "anillo B opcionalmente sustituido" opcionalmente tiene),

(vi) el grupo aralquilo opcionalmente sustituido que se ha mencionado anteriormente (al igual que el "grupo aralquilo opcionalmente sustituido" que el "anillo B opcionalmente sustituido" opcionalmente tiene)

- 30 (vii) el grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido que se ha mencionado anteriormente (al igual que el "grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido" que el "anillo B opcionalmente sustituido" opcionalmente tiene),

(viii) el grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido que se ha mencionado anteriormente (al igual que el "grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido" que el "anillo B opcionalmente sustituido" opcionalmente tiene),

(ix) un grupo tiol,

- 35 (x) un grupo alquiltio C₁₋₆,

(xi) un grupo aralquiltio C₇₋₁₆,

(xii) un heterociclo aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo tio de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre,

- 40 (xiii) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆,

(xiv) un grupo carbamoilo,

(xv) un grupo mono- o di-alquilamino C₁₋₆-tiocarbonilo,

(xvi) el grupo mono- o di-C₁₋₆ alquilcarbamoil-tio que se ha mencionado anteriormente,

(xvii) un grupo nitro,

- 45 (xviii) un grupo carboxilo,

(xix) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo y

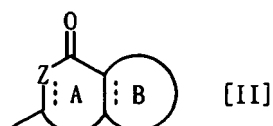
(xx) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo y similares.

Como R², es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido.

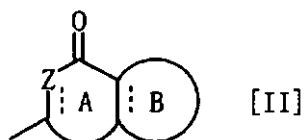
- 5 Como el "grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido", se usan, por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con el sustituyente que se ha mencionado anteriormente del "grupo alquilo opcionalmente sustituido" (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo) y similares.

Como R², se prefiere particularmente un átomo de hidrógeno.

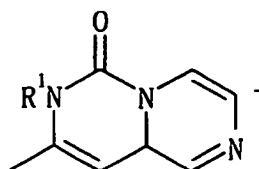
Como la estructura parcial representada por la fórmula

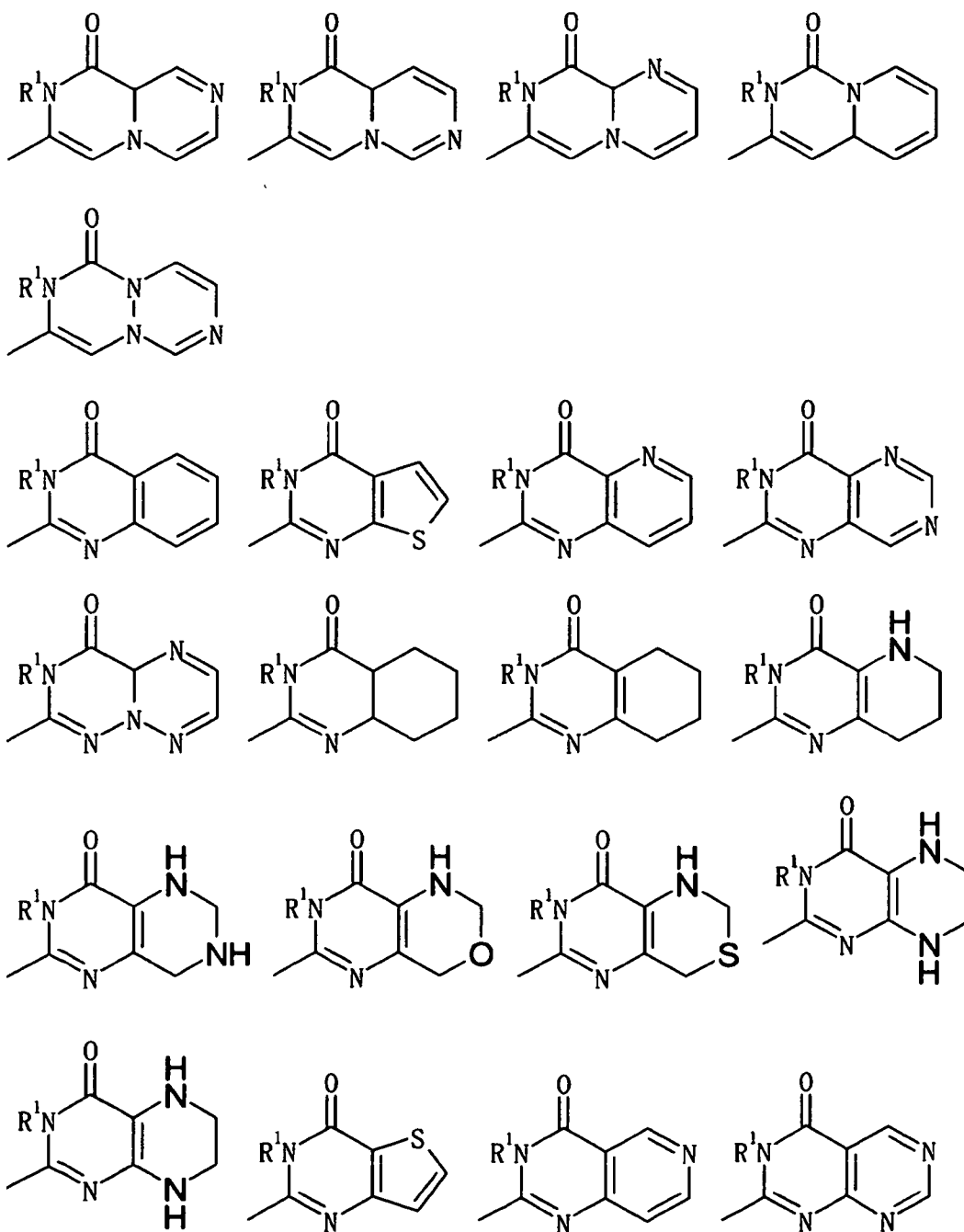


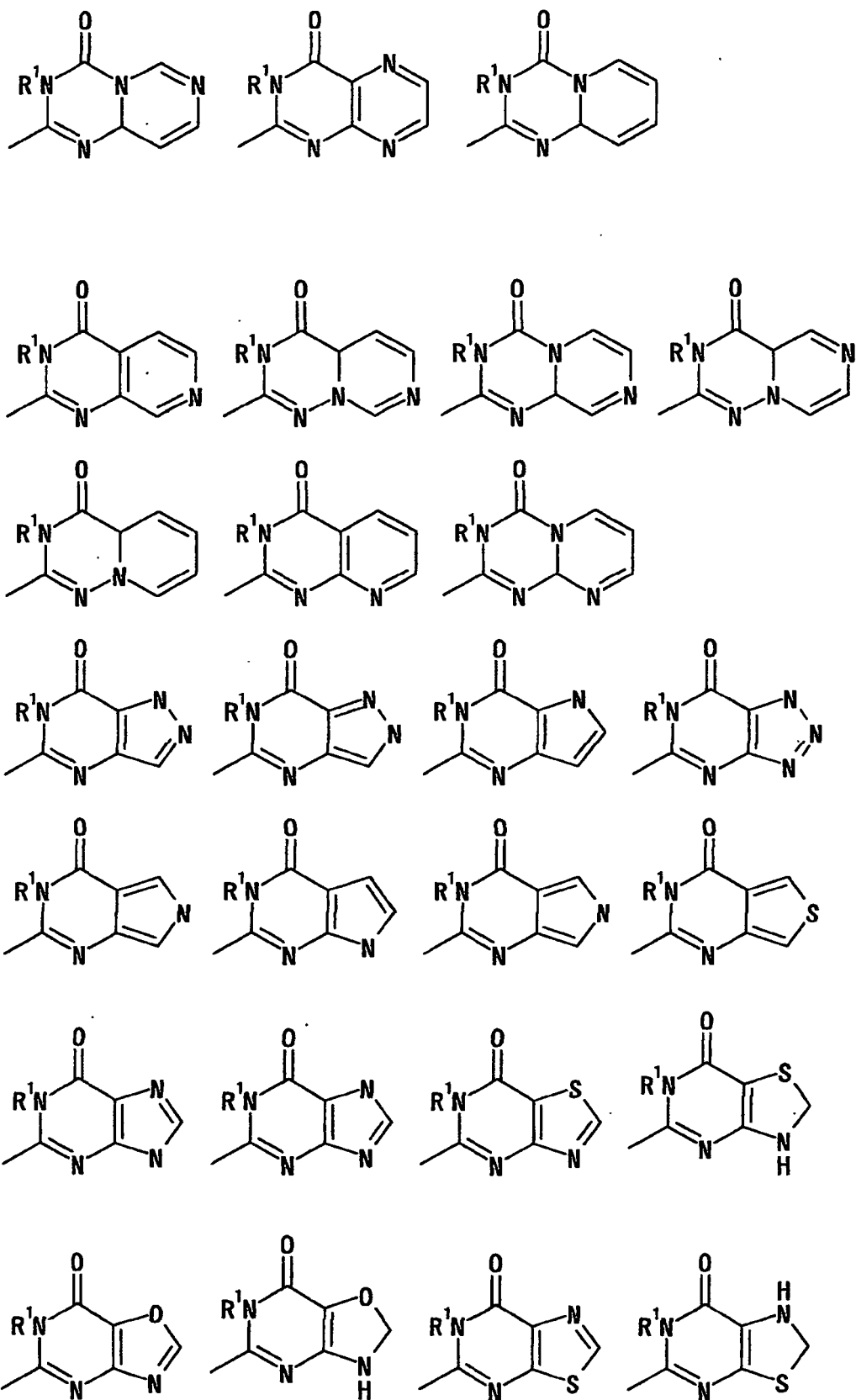
- 10 a la que se refieren el anillo A y el anillo B que se han mencionado anteriormente, o como la estructura parcial representada por la fórmula

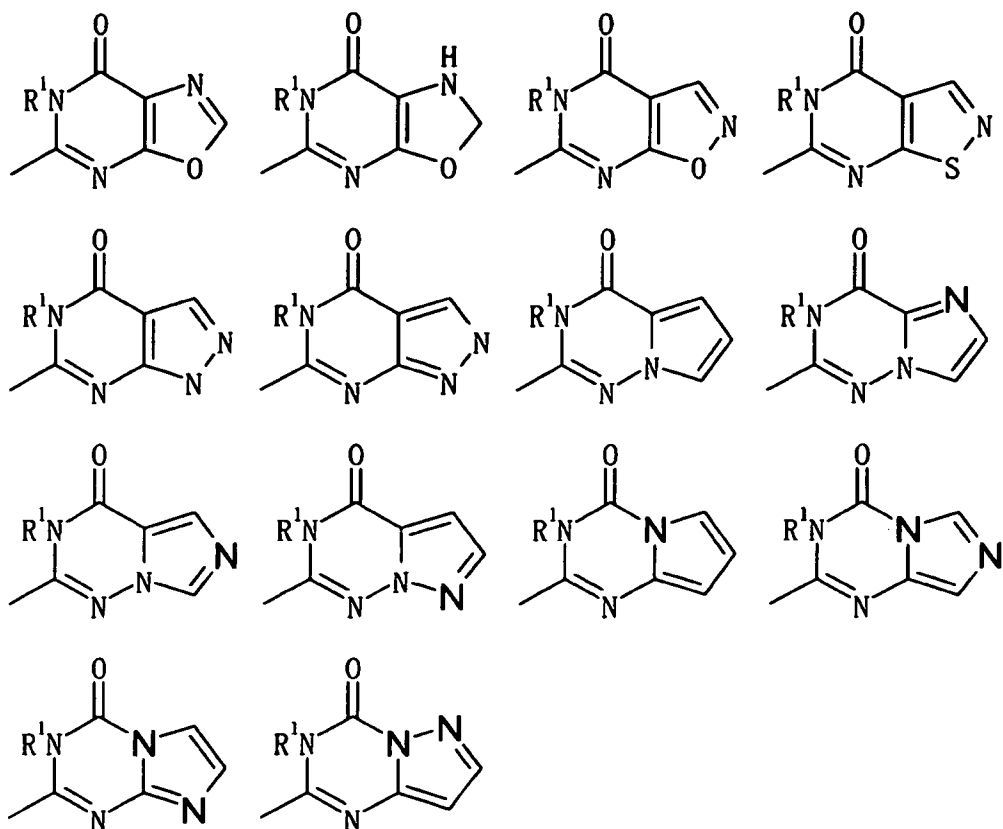


- 15 a la que se refieren el anillo A' y el anillo B' que se han mencionado anteriormente, se usa una en la que las realizaciones preferibles que se han mencionado anteriormente del anillo A, el anillo B y Z que se han mencionado anteriormente se combinan, o una en la que las realizaciones preferibles que se han mencionado anteriormente del anillo A', el anillo B' y Z que se han mencionado anteriormente se combinan. Particularmente, se prefieren



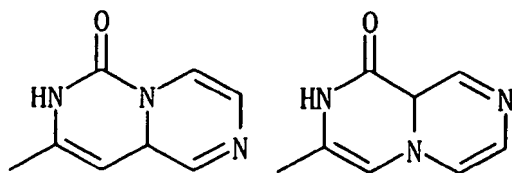


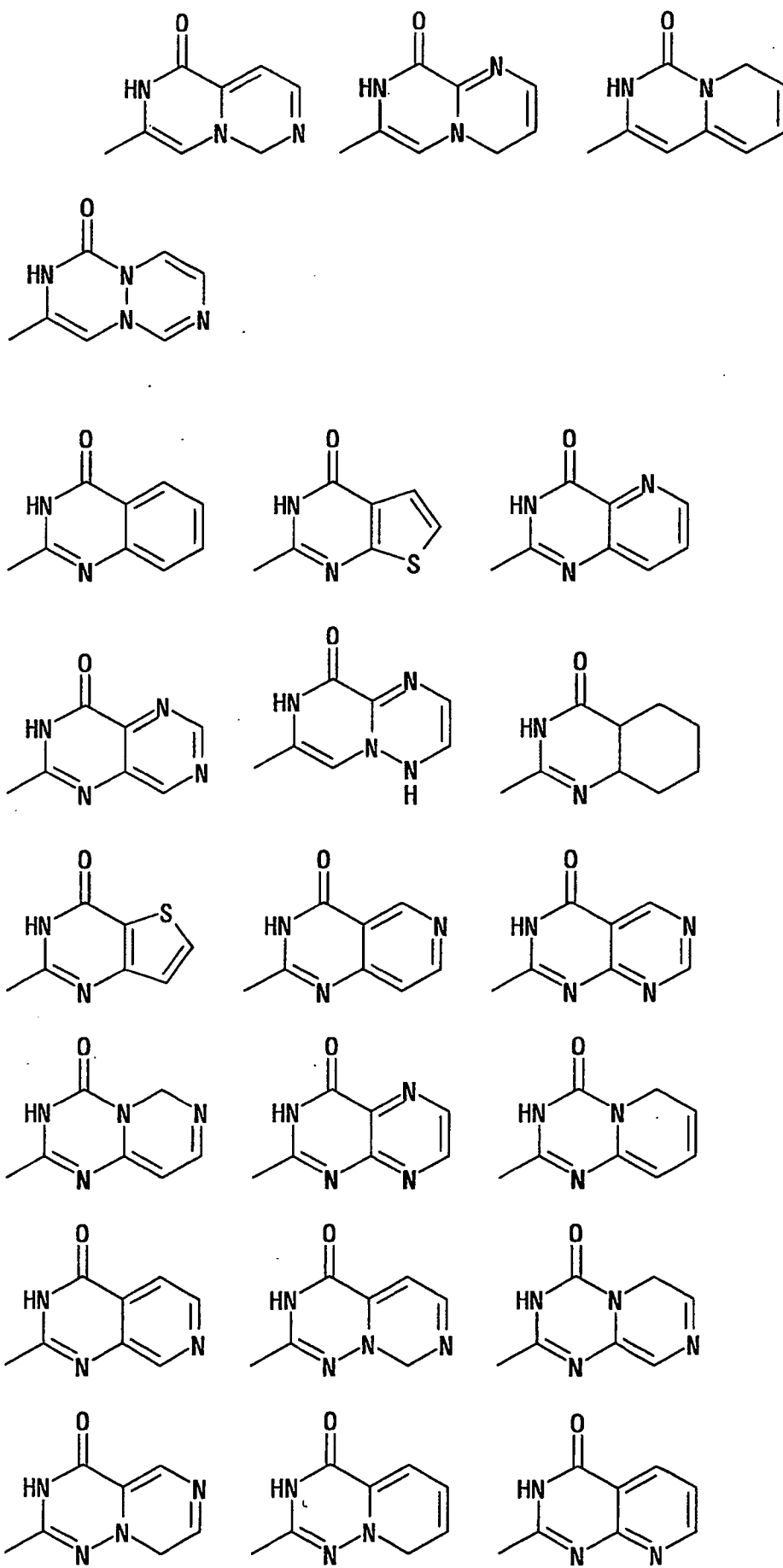


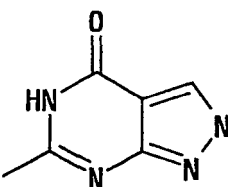
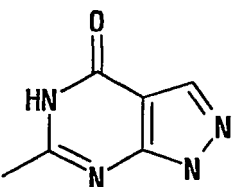
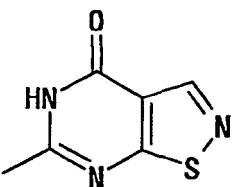
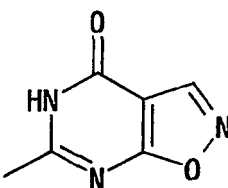
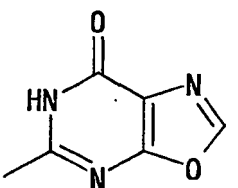
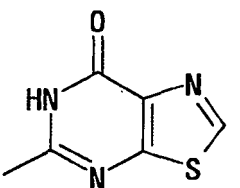
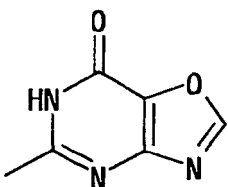
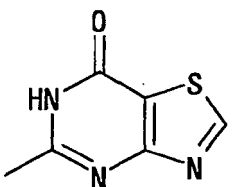
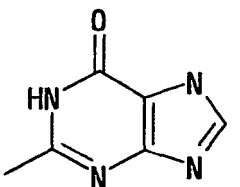
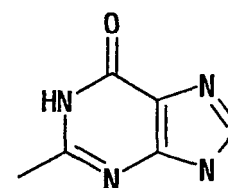
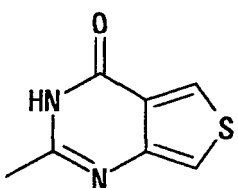
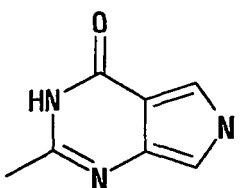
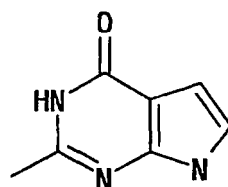
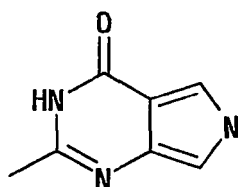
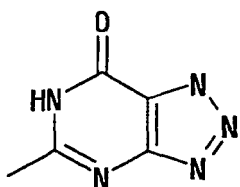
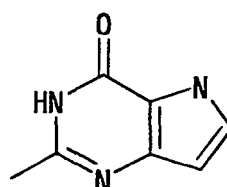
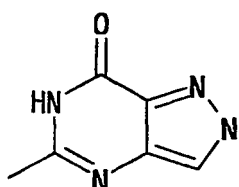
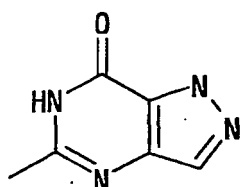
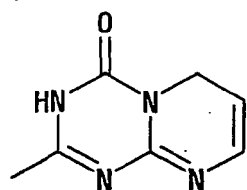


y similares.

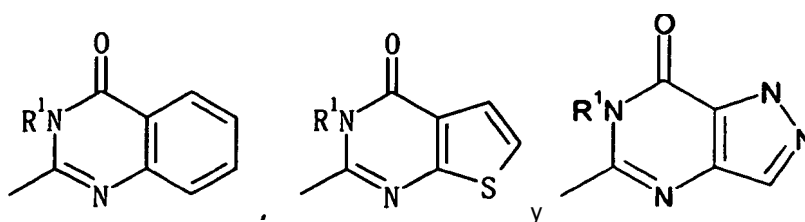
Más específicamente, se prefieren las fórmulas



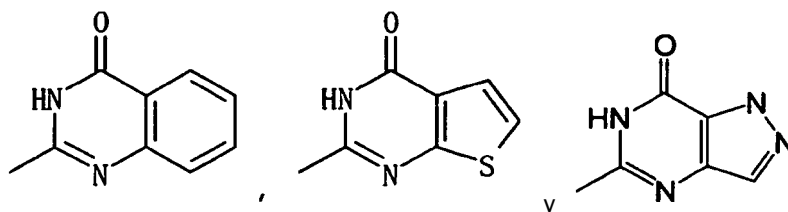




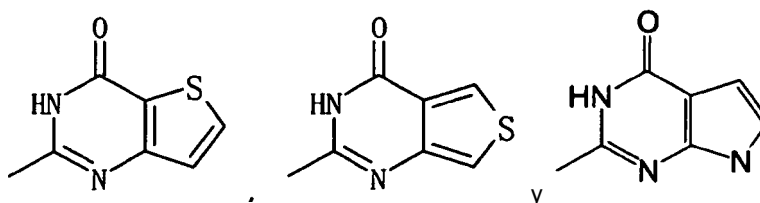
y similares. Sobre todo, se prefieren



en las que R¹ es un átomo de hidrógeno, y se prefieren particularmente

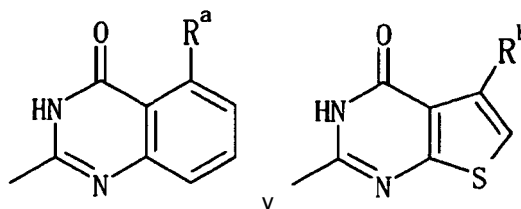


Además, también son realizaciones particularmente preferidas



5

Como las realizaciones particularmente preferidas, pueden mencionarse



en las que cada uno de Rᵃ y Rᵇ es un (1) un grupo alquilo C₁₋₆, (2) un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con un C₇₋₁₆ aralquilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxi, (3) un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con un aril C₆₋₁₄-aminocarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxi, (4) un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con un aril C₆₋₁₄-carbonilamino opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, (5) un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con un arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con un grupo carboxi, (6) un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, (7) un grupo aralquilo C₇₋₁₆ opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, (8) un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, (9) un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido con un aralquilo C₇₋₁₆ opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo o (10) un grupo amino opcionalmente sustituido con un aralquilo C₇₋₁₆-carbonilo.

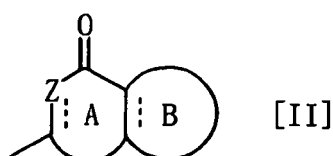
10

15

(4) "X" e "Y"

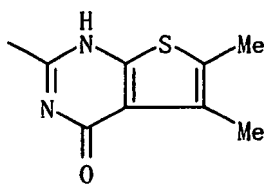
X es un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

Cuando la estructura parcial representada por



20

en la fórmula [I] es



X es un separador opcionalmente sustituido que tiene 1, 3 ó 4 átomos de carbono.

Como el tipo del enlace, pueden mencionarse un doble enlace y un triple enlace, además de un enlace sencillo.

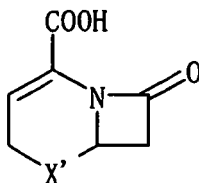
5 Como el "grupo alquileo C₁₋₆" del "grupo alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido" representado por X, específicamente, $-(CR_{X1}R_{X2})_w-$ representado por un grupo hidrocarburo alifático (en el que R_{X1} y R_{X2} son el mismo o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o el mismo o diferentes sustituyentes, y w es un número entero de 1 a 6 para "X"),

10 Como el "sustituyente" del "grupo alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido" representado por X, pueden mencionarse, por ejemplo, aquellos similares al "sustituyente" del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" representado por el R² que se ha mencionado anteriormente y similares, así como un grupo oxo, un grupo tioxo y similares. Cuando está presente un sustituyente, el sustituyente es preferiblemente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno, (2) un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre i) un átomo de halógeno, ii) un grupo alcoxi C₁₋₆, iii) un grupo nitro, iv) un grupo ciano, v) un grupo hidroxilo, vi) un grupo amino, vii) un grupo mono- o di-alquilamino C₁₋₆, viii) un grupo carboxilo, ix) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo y x) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, (3) un grupo nitro, (4) un grupo ciano, (5) un grupo hidroxilo, (6) un grupo amino, (7) un grupo mono- o di-alquilamino C₁₋₆, (8) un grupo carboxilo, (9) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo y (10) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo y similares, o un grupo oxo o un grupo tioxo.

20 De los que se ha mencionado anteriormente, como X, se prefiere, por ejemplo, el separador opcionalmente sustituido que se ha mencionado anteriormente representado por la fórmula $-(CH_2)_n-X^1-(CH_2)_m-$ [X¹ es CH₂, cada uno de n y m es un número entero de 0 a 3, n+m<6] o un grupo alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. De estos, se prefiere un grupo alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (particularmente un grupo metileno), y se prefiere particularmente un grupo alquileo C₁₋₆ sin sustituir (particularmente un grupo metileno).

(5) "Anillo C (Anillo C')"

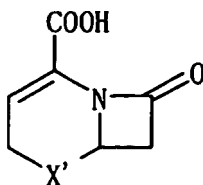
25 El anillo C es (1) un homociclo opcionalmente sustituido o (2) un heterociclo opcionalmente sustituido distinto de un anillo representado por la fórmula



(X' es S, O, SO o CH₂), y el anillo C' es un homociclo o heterociclo opcionalmente sustituido.

30 Como el "homociclo" representado por el anillo C o el anillo C', se usan aquellos similares a los ilustrados por el "homociclo" que se ha mencionado anteriormente representado por el anillo B'. De estos, se prefieren homociclos de 6 miembros, tales como un anillo de benceno, un anillo ciclohexeno y similares, y se prefieren particularmente un anillo de benceno y similares.

35 Como el "heterociclo" representado por el anillo C, se usa, por ejemplo, un heterociclo de 3 a 12 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, un átomo de oxígeno y similares (específicamente, un heterociclo monocíclico, un heterociclo condensado aromático ilustrado para el anillo B'), preferiblemente un heterociclo de 3 a 9 miembros, preferiblemente de 5 a 9 miembros, más preferiblemente de 5 ó 6 miembros, que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 átomos de nitrógeno, que es distinto de un anillo representado por la fórmula



(X' es S, O, S O o C H₂). E específicamente, pueden mencionarse p iridina, pi razina, p irimidina, piridazina, pi rrol, imidazol, pirazol, triazol, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, piperidina, piperazina, triazina, tetrahidropiridina, dihidropiridina, t etrahidropirazina, t etrahidropirimidina, t etrahidropiridazina, dihidropirrol, dihidroimidazol, dihidropirazol, hexahidropirimidina, hexahidropiridazina, t iazol, i sotiazol, oxazol, i soxazol, o xazolina, oxazolidina, tiazina, o xazina, m orfolina, di hidrotiazol, di hidroisotiazol, di hidrooxazol, dihidroisoxazol, t etrahidrotiazol, tetrahidroisotiazol, tetrahidrooxazol, tetrahidroisoxazol, furano, tiofeno, pirano, dioxano, dihidropirano, dihidrotiofeno, dihidrofurano, tetrahidrotiofeno, t etrahidrofurano, t etrahidropirano, b enzofurano, b enzotiofeno, indol, bencimidazol, benzoxazol, coumarina, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina, ftalazina, naftiridina, acridina, tiantreno, fenoxazina, fenotiazina, purina, xantina, xanteno, pteridina y similares.

Como el "heterociclo" representado por el anillo C', se usan aquellos similares al "heterociclo" representado por el anillo B que se ha mencionado anteriormente.

De los que se han mencionado anteriormente, como anillo C o anillo C', pueden mencionarse, por ejemplo, (i) un heterociclo que contiene nitrógeno de 6 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, 1 ó 2 átomos de nitrógeno (por ejemplo, un anillo piridina, pirazina y similares) o (ii) un heterociclo que contiene azufre aromático de 5 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, un átomo de azufre (por ejemplo, un anillo tiofeno y similares) y similares, dando preferencia particular a un anillo piridina.

Como el sustituyente que el anillo C (anillo C') puede tener se usan aquellos similares a los sustituyentes que el anillo B que se ha mencionado anteriormente puede tener. De estos, se prefieren

(i) un átomo de halógeno,

(ii) un grupo ciano,

(iii) un grupo formilo,

(vi) un grupo amino opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo amino opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo y similares), alquilsulfonilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, etoxycarbonilo y similares), alcoxi C₁₋₆-carbonil-carbonilo, alcoxi C₁₋₆-carbonil-alquil C₁₋₆-carbonilo y un heterociclo no aromático de 5 a 8 miembros que tiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno-carbonilo; un grupo amino mono- o di-sustituido con un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo mono- o di-alquilamino C₁₋₆, tal como un grupo metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino, dietilamino y similares (particularmente, un grupo mono- o di-alquilamino C₁₋₄); un grupo formilamino, un grupo pirimidinilmetilamino y similares), un grupo amino cíclico (por ejemplo, un grupo amino cíclico de 5 a 8 miembros que contiene opcionalmente, además de un átomo de nitrógeno, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre similares (por ejemplo, un grupo pirrolidino, piperidino, morfolino y similares) y similares), un grupo aril-carbonilamino (por ejemplo, un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilamino, tal como un grupo benzoilamino y similares, y similares), un grupo alquilsulfonilamino (por ejemplo, un grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆, tal como un grupo metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, propilsulfonilamino y similares, y similares),

(v) un grupo alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo alquilo o un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo alquilamino, un grupo carbonilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo hidroxilo, un grupo arilo, un grupo alcoxi, un grupo aralquilo, un grupo alquilcarbonilamino, un grupo alcoxycarbonilamino, un grupo alquilcarboniloxi, un grupo heterocíclico, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo ureido, un grupo alquilureido y un grupo heterociclo-carbonilamino y similares, y similares),

más específicamente, se prefieren

(a) un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo y similares o un grupo cicloalquilo (por ejemplo, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares, y similares),

(b) un grupo alquilo C₁₋₆ halogenado o un grupo cicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo, clorometilo, difluorometilo, triclorometilo, trifluorometilo, 2-bromoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo y similares),

(c) un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo cicloalquilo C₃₋₈, cada uno sustituido con un grupo amino (por ejemplo, un grupo aminometilo, 2-aminoetilo y similares),

- (d) un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo cicloalquilo C₃₋₈, cada uno sustituido con un grupo mono- o di-alquilamino C₁₋₆ (por ejemplo, un grupo metilaminometilo, dimetilaminometilo, 2-metilaminoetilo, 2-dimetilaminoetilo y similares),
- (e) un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo cicloalquilo C₃₋₈, cada uno sustituido con un grupo carboxilo (por ejemplo, un grupo carboximetilo, carboxietilo y similares),
- 5 (f) un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo cicloalquilo C₃₋₈, cada uno sustituido con un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, un grupo metoxycarboniletilo, etoxycarboniletilo, terc-butoxycarboniletilo y similares),
- (g) un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo cicloalquilo C₃₋₈, cada uno sustituido con un grupo hidroxilo (por ejemplo, un grupo hidroximetilo, hidroxietilo y similares),
- 10 (h) un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo cicloalquilo C₃₋₈, cada uno sustituido con un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, bencilo y similares),
- (i) un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo cicloalquilo C₃₋₈, cada uno sustituido con un grupo alcoxi C₁₋₆,
- (j) un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo cicloalquilo C₃₋₈, cada uno sustituido con un grupo aralquilo C₇₋₁₆ (por ejemplo, benciloximetilo y similares),
- 15 (k) un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo cicloalquilo C₃₋₈, cada uno sustituido con un grupo alquil C₁₋₆-carbonilamino (por ejemplo, acetilaminometilo, acetilaminoetilo y similares),
- (l) un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo cicloalquilo C₃₋₈, cada uno sustituido con un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilamino (por ejemplo, un grupo etoxycarbonilaminoetilo, terc-butoxycarbonilaminoetilo y similares),
- (m) un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo cicloalquilo C₃₋₈, cada uno sustituido con un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, un grupo acetiloximetilo y similares),
- 20 (n) un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo cicloalquilo C₃₋₈, cada uno sustituido con un grupo heterocíclico (por ejemplo, un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, tal como furilo, tienilo, pirrolilo y similares) (por ejemplo, un grupo 2-furilmetilo y similares),
- (o) un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo cicloalquilo C₃₋₈, cada uno sustituido con un grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆,
- 25 (p) un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo cicloalquilo C₃₋₈, cada uno sustituido con un grupo ureido,
- (q) un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo cicloalquilo C₃₋₈, cada uno sustituido con un grupo alquil C₁₋₆-ureido,
- (r) un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo cicloalquilo C₃₋₈, cada uno sustituido con un grupo heterocíclico (por ejemplo, un grupo heterocíclico aromático de 3 a 12 miembros, preferiblemente de 5 ó 6 miembros, que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, tal como furilo, tienilo, pirrolilo y similares, un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre)-grupo carbonilamino y similares,
- 30 (vi) un grupo arilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo amino que tiene opcionalmente alcoxi C₁₋₆-carbonilo, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo carboxilo, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado, tal como metilo, etilo, trifluorometilo y similares y un grupo alquil C₁₋₆-ureido),
- 35 (vii) un grupo aralquilo C₇₋₁₆ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆,
- (viii) un grupo alcoxi opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, carboxilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y un grupo carbamoilo que tiene opcionalmente alquilo C₁₋₆ y similares),
- 40 (ix) un grupo ariloxi (por ejemplo, un grupo ariloxi C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y alcoxi C₁₋₆ y similares), un grupo aralquilo (por ejemplo, un grupo aralquilo C₇₋₁₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, alcoxi C₁₋₆, alquilenodioxo C₁₋₃ y arilo C₆₋₁₄ y similares), un grupo oxo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en
- 45
- 50

- un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, un grupo formiloxi, un grupo aminocarboniloxi, un grupo mono- o di-alquilamino-carboniloxi (por ejemplo, un grupo mono- o di-alquilamino C₁₋₆-carboniloxi, tal como metilaminocarboniloxi, etilaminocarboniloxi, dimetilaminocarboniloxi, un grupo dietilamino-carboniloxi y similares, y similares), un grupo alquilcarboniloxi (por ejemplo, un grupo alquil C₁₋₆-carboniloxi, tal como acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi y similares, y similares), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido,
- (x) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, que está opcionalmente sustituido con ariloxi C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno (por ejemplo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, furazanilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y similares),
- (xi) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros opcionalmente sustituido que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre (que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre, por ejemplo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado, tal como metilo, etilo, trifluorometilo y similares, un grupo formilo, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilamino, un grupo carbamoilo, un grupo alquil C₁₋₆-carbamoilo, un grupo arilo C₆₋₁₄, un grupo alquilenodioxo C₁₋₃, un grupo ariloxi C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno y similares, y similares) (por ejemplo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, piperidilo, tetrahidropirranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo y similares),
- (xii) un grupo tiol opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo alquiltio opcionalmente halogenado (por ejemplo, un grupo alquiltio C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, tal como flúor, cloro y similares, tal como metiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio y similares (particularmente un grupo alquiltio C₁₋₄) y similares)),
- (xiii) un grupo carboxilo,
- (xiv) un grupo carbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo alcoxi-carbonilo (por ejemplo, un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, tal como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, butoxycarbonilo, un grupo isobutoxycarbonilo y similares, y similares), un grupo aralquilo-carbonilo (por ejemplo, un grupo aralquilo C₇₋₁₆-carbonilo, tal como un grupo benciloxycarbonilo y similares, y similares), un grupo ariloxi-carbonilo (por ejemplo, un grupo ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo, tal como un grupo fenoxycarbonilo y similares, y similares), un grupo alquilcarbonilo (por ejemplo, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, tal como metilcarbonilo, etilcarbonilo, butilcarbonilo y similares, y similares), un grupo cicloalquilcarbonilo (por ejemplo, un grupo cicloalquil C₃₋₈-carbonilo, tal como ciclopentilcarbonilo, un grupo ciclohexilcarbonilo y similares, y similares), un grupo aril-carbonilo (por ejemplo, un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo, tal como un grupo benzoilo y similares, y similares),
- (xv) un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo tiocarbamoilo, un grupo mono- o di-alquil-carbamoilo (por ejemplo, un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, tal como metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, propilcarbamoilo, butilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, un grupo dibutilcarbamoilo y similares, y similares)),
- (xvi) un grupo sulfonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo alquilsulfonilo (por ejemplo, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, tal como metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo propilsulfonilo y similares, y similares), un grupo cicloalquilsulfonilo (por ejemplo, un grupo cicloalquilsulfonilo C₃₋₈, tal como ciclohexilsulfonilo y similares, y similares), un grupo arilsulfonilo (por ejemplo, un grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄, tal como fenilsulfonilo, un grupo naftilsulfonilo y similares, y similares), un grupo aralquilsulfonilo (por ejemplo, un grupo aralquilsulfonilo C₇₋₁₅, tal como un grupo bencilsulfonilo y similares, y similares)),
- (xvii) un grupo alquil C₁₋₆-ureido (por ejemplo, metilureido),
- (xviii) un grupo nitro
- y similares,
- además, se prefieren
- (i) un átomo de halógeno,
- (ii) un grupo ciano,
- (iii) un grupo amino opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo amino opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆ que tiene opcionalmente alcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carbonilo, alquilsulfonilo

C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, alcoxi C₁₋₆-carbonil-carbonilo, alcoxi C₁₋₆-carbonil-alquil C₁₋₆-carbonilo y un heterociclo no aromático de 5 a 8 miembros que tiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno-carbonilo; un grupo mono- o di-alquilamino C₁₋₆),

5 (iv) un grupo alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, amino, alquil C₁₋₆-carbonilamino, C₁₋₆ alquilsulfonilamino, un heterociclo no aromático de 5 a 8 miembros que tiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno-carbonilamino, alcoxi C₁₋₆-carbonil-carbonilamino, un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno y alquil C₁₋₆-ureido),

(v) un grupo arilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, amino que tiene opcionalmente alcoxi C₁₋₆-carbonilo, alcoxi C₁₋₆, carboxilo y alquil C₁₋₆-ureido),

(vi) un grupo aralquilo C₇₋₁₆ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆,

15 (vii) un grupo alcoxi opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, carboxilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y un grupo carbamoilo que tiene opcionalmente alquilo C₁₋₆ y similares),

(viii) un grupo ariloxi opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo ariloxi C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y alcoxi C₁₋₆ y similares),

25 (ix) un grupo aralquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo aralquilo C₇₋₁₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, alcoxi C₁₋₆, alquilenodioxo C₁₋₃ y arilo C₆₋₁₄ y similares),

30 (x) un grupo oxo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre,

(xi) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, que está opcionalmente sustituido con ariloxi C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno,

35 (xii) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre,

(xiii) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo,

(xiv) un grupo alquiltio opcionalmente halogenado,

(xv) un grupo nitro

40 y similares.

Como el sustituyente que el anillo C (anillo C') puede tener, se prefieren, por ejemplo, un átomo de halógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, amino, alquil C₁₋₆-carbonilamino, C₁₋₆ alquilsulfonilamino, un heterociclo no aromático de 5 a 8 miembros que tiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno-carbonilamino, alcoxi C₁₋₆-carbonil-carbonilamino, un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno y alquil C₁₋₆-ureido), un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado, un grupo mono- o di-alquilamino C₁₋₆, un grupo alquiltio C₁₋₆ opcionalmente halogenado, un grupo nitro, un grupo ciano y similares.

50 De estos, son más preferibles, particularmente, de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado y un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado, y similares.

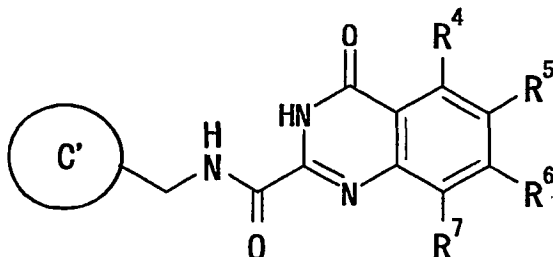
El sustituyente del anillo C o el anillo C' puede estar presente en cualquier posición sustituible en el anillo, y cuando están presentes dos o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y, el número de los

misimos puede ser aproximadamente 0-4. El número de los sustituyentes es preferiblemente aproximadamente 0-3.

Cuando el anillo C o el anillo C' tiene un átomo de nitrógeno, puede formar una sal de amonio cuaternario y, por ejemplo, puede formarse una sal con un anión, tal como un ión de halógeno (por ejemplo, Cl⁻, Br⁻, I⁻ y similares), un ión de ácido sulfúrico, un ión hidroxilo y similares.

- 5 Como un compuesto representado por la fórmula [I] o [I'], se usa preferiblemente un compuesto en el que las realizaciones preferibles de cada símbolo que se ha mencionado anteriormente se combinan opcionalmente. De estos,

(1-1) un compuesto representado por la fórmula



- 10 en la que cada uno de R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es

- (i) un átomo de hidrógeno,
- (ii) un átomo de halógeno,
- (iii) un grupo ciano,
- (iv) un grupo hidroxilo,

- 15 (v) un grupo amino opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo aralquilo C₇₋₁₆ opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi C₁₋₆, (b) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido con un grupo ariloxi C₆₋₁₄ y (c) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆,

- 20 (vi) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) un grupo alcoxi C₁₋₆, (c) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y (d) un aralquilo C₇₋₁₆ opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo,

(vii) un grupo arilo C₆₋₁₄,

- 25 (viii) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) un grupo hidroxilo, (c) un grupo cicloalquilo C₃₋₇, (d) un grupo aralquilo C₇₋₁₆, (e) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que tiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, (f) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, que opcionalmente tienen un grupo carboxi, y (g) un grupo arilcarbonilo C₆₋₁₄,

- 30 (ix) un grupo aralquilo C₇₋₁₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) un grupo ciano, (c) un grupo carboxilo, (d) un grupo alquilo C₁₋₆ que tiene opcionalmente un grupo carboxilo, (e) un grupo alcoxi C₁₋₆ que tiene opcionalmente un grupo carboxilo, (f) un grupo amino, (g) un grupo alcóxicarbonilo C₁₋₆, (h) un grupo carbamoilo, (i) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, (j) un grupo amino-sulfonilamino que tiene opcionalmente un grupo alcóxicarbonilo C₁₋₆ y (k) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre,

- 40 (x) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,

(xi) un grupo tiol,

(xii) un grupo alquiltio C₁₋₆,

- (xiii) un grupo aralquiltio C₇₋₁₆
- (xiv) un heterociclo aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo tio de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre,
- 5 (xv) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆,
- (xvi) un grupo carbamoilo,
- (xvii) un grupo mono- o di-alquilamino C₁₋₆-tiocarbonilo,
- (xviii) un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo C₁₋₆-tio,
- (xix) un grupo nitro o
- 10 (xx) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,
- El anillo C' es un anillo arilo C₆₋₁₄ o un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre
- 15 (i) un átomo de halógeno,
- (ii) un grupo ciano,
- (iii) un grupo amino opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre (a) alquilo C₁₋₆ que tiene opcionalmente alcoxi C₁₋₆, (b) alquil C₁₋₆-carbonilo, (c) alquilsulfonilo C₁₋₆, (d) alcoxi C₁₋₆-carbonilo, (e) alcoxi C₁₋₆-carbonil-carbonilo, (f) alcoxi C₁₋₆-carbonil-alquil C₁₋₆-carbonilo y (g) un heterociclo no aromático de 5 a 8 miembros que tiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno-carbonilo,
- 20 (iv) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) alquil C₁₋₆-carbonilamino, (c) alquilsulfonilamino C₁₋₆, (d) un heterociclo no aromático de 5 a 8 miembros que tiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno-carbonilamino, (e) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonil-carbonilamino, (f) un heterociclo aromático de 5 a 8 miembros que tiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno-carbonilamino y (g) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,
- 25 (v) un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) amino que tiene opcionalmente alcoxi C₁₋₆-carbonilo, (c) alcoxi C₁₋₆ y (d) carboxilo,
- (vi) un grupo aralquilo C₇₋₁₆ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆,
- (vii) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) alcoxi C₁₋₆, (c) alquil C₁₋₆-carbonilo, (d) carboxilo, (e) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, (f) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno y (g) carbamoilo que tiene opcionalmente alquilo C₁₋₆,
- 35 (viii) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno y (b) alcoxi C₁₋₆,
- (ix) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) amino que tiene opcionalmente alcoxi C₁₋₆-carbonilo, (c) alcoxi C₁₋₆ y (d) carboxilo,
- (x) un grupo aralquilo C₇₋₁₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) alcoxi C₁₋₆, (c) alquilenodioxo C₁₋₃ y (d) arilo C₆₋₁₄,
- 45 (xi) un grupo oxo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,
- (xii) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre opcionalmente sustituido con ariloxi C₆₋₁₄ que tiene opcionalmente un átomo de halógeno,
- 50

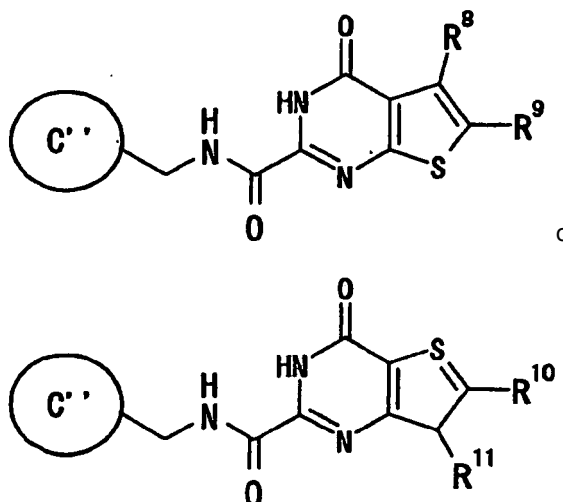
(xiii) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,

(xiv) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo y

(xv) un grupo alquileido C₁₋₆

- 5 con la condición de que cuando R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son átomos de hidrógeno, el anillo C' es un anillo aromático o un heterociclo que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, que tiene el sustituyente o los sustituyentes que se han mencionado anteriormente, o

(1-2) un compuesto representado por la fórmula



10

en la que cada uno de R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ es

(i) un átomo de hidrógeno,

(ii) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con aralquilo C₇₋₁₆ que tiene opcionalmente carboxilo, aril C₆₋₁₄-aminocarbonilo que tiene opcionalmente un grupo carboxilo o aril C₆₋₁₄-carbonilamino que tiene opcionalmente carboxilo,

15

(iii) un grupo arilo C₆₋₁₄ que tiene opcionalmente carboxilo,

(iv) un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido con aralquilo C₇₋₁₆ que tiene opcionalmente carboxilo o

(v) un grupo amino opcionalmente sustituido con aralquilcarbonilo C₇₋₁₆, y

El anillo C' es

- 20 (i) un anillo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) alcoxi C₁₋₆ que tiene opcionalmente un heterociclo no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno o un átomo de halógeno, (c) alquilo C₁₋₆ que tiene opcionalmente un átomo de halógeno o alquilo C₁₋₆, o

- 25 (ii) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, que está opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi C₁₋₆ que tiene opcionalmente un heterociclo no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre,

y adicionalmente,

- 30 (2) se usan preferiblemente compuestos de los Ejemplos 1-415 y similares.

(6) Tautomería

Además, el compuesto representado por la fórmula [I] y una sal del mismo producen tautómeros, pero cualquier tautómero se incluye en la presente invención, y un compuesto representado por la fórmula [I] y una sal del mismo pueden ser cualquier solvato, hidrato, no solvato y no hidrato.

(7) A partir de los compuestos que tienen diversas estructuras producidas por las combinaciones que se han mencionado anteriormente se excluyen N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil) amino]-2-hidroxipropil)-5,6-dimetil-4-oxo-1,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida y 6-cloro-N-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)-4-oxo-1,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida.

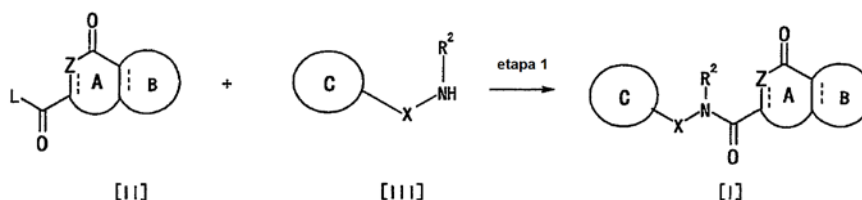
- 5 Además, la presente invención proporciona métodos de producción de un compuesto representado por la fórmula [I] o una sal del mismo.

Un compuesto representado por la fórmula [I] o una sal del mismo y un compuesto de partida del mismo puede producirse mediante un método conocido *per se*, por ejemplo, un método mostrado en el siguiente esquema y similares. A continuación, "temperatura ambiente" generalmente significa de 0 a 30 °C y cada símbolo en las fórmulas químicas estructurales descritas en el esquema significa como se ha definido anteriormente a menos que se indique otra cosa. Los compuestos en las fórmulas incluyen realizaciones que forman una sal, y como tal sal pueden mencionarse, por ejemplo, las similares a la sal del compuesto [I] y similares.

Los compuestos obtenidos en las etapas respectivas pueden usarse en forma de una mezcla de reacción o como un producto en bruto para la siguiente reacción. También pueden aislarse de la mezcla de reacción mediante métodos convencionales, y pueden purificarse fácilmente mediante medios de separación, tales como recristalización, destilación, cromatografía y similares.

A continuación, se muestra el esquema de reacción. Cuando un compuesto en la fórmula está disponible en el mercado, el producto disponible en el mercado puede usarse tal cual.

[Esquema 1]



en el que L es un grupo saliente, y los demás símbolos son como se han definido anteriormente.

(Etapla 1)

El compuesto [II] se amida con el compuesto [III] para dar el compuesto [I].

Aquí, como el grupo saliente representado por L en el compuesto representado por la fórmula [II], puede mencionarse, por ejemplo, un grupo alcoxi (un grupo alcoxi C₁₋₁₆ tal como metoxi, etoxi y similares), un grupo aralquiloxi opcionalmente sustituido (un grupo aralquiloxi C₇₋₁₆ opcionalmente sustituido con un grupo nitro, tal como un grupo bencilo, un grupo p-nitrobenciloxi y similares), un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno (por ejemplo, cloro, bromo, yodo y similares), un grupo sulfoniloxi sustituido (por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₆ sulfoniloxi o un grupo arilo C₆₋₁₄ sulfoniloxi opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, tal como metanosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi y similares), un grupo aciloxi (un grupo alcaniloxi C₁₋₆ o un grupo arilcarboniloxi C₆₋₁₄, tal como acetoxi, benzoiloxi y similares), un grupo oxo sustituido con un anillo hetero o un grupo arilo (succinimida, benzotriazol, quinolina, 4-nitrofenilo y similares), y similares. En esta reacción, un compuesto representado por la fórmula [III] o una sal del mismo se usa en una cantidad de 1-10 mol, preferiblemente 1-5 mol, por 1 mol de un compuesto representado por la fórmula [II] o una sal del mismo.

En esta reacción, como un disolvente de reacción, se usan, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol y similares, éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano y similares, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno y similares, ésteres, tales como acetato de etilo y similares, hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo, diclorometano y similares, nitrilos, tales como acetonitrilo y similares, amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido y similares, y similares solos o como un disolvente mixto de dos o más tipos de los mismos.

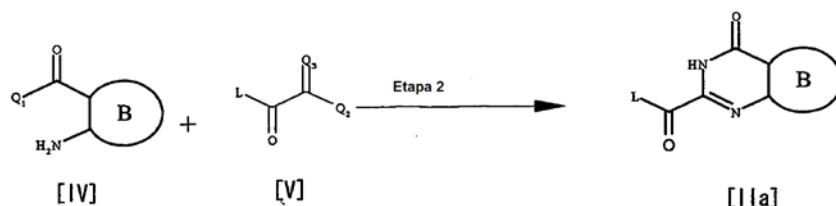
En esta reacción, además, la reacción puede realizarse ventajosamente añadiendo una base. Como tal base, puede usarse, por ejemplo, una base inorgánica (hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico y similares, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, tales como hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico y similares, carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio y similares, hidruros de metales alcalinos, tales como hidruro sódico, hidruro potásico y similares, amidas de metales alcalinos, tales como amida sódica y similares, alcóxidos, tales como metóxido sódico, etóxido sódico y similares y similares), una base orgánica (aminas alifáticas, tales como trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina y similares, aminas aromáticas, tales como piridina y similares, y similares) y similares. Aunque la cantidad de la base que se va a usar varía dependiendo del tipo de compuesto, y el disolvente que se va a usar, y otras condiciones de reacción, es generalmente 0,1-10 mol, preferiblemente 0,2-5 mol, por 1 mol de un compuesto

representado por la fórmula [II] o una sal del mismo. La reacción se realiza generalmente en el intervalo de temperatura de -50°C a 200°C , preferiblemente de -20°C a 150°C , y, aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del tipo de compuesto, la temperatura de la reacción y similares, es aproximadamente 1-96 h, preferiblemente 1-48 h.

- 5 Un compuesto representado por la fórmula [II] o una sal del mismo puede producirse fácilmente mediante un método conocido *per se* o un método análogo al mismo. Por ejemplo, 4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-carboxilato de etilo es un compuesto conocido descrito en J. Org. Chem. Vol. 27, págs. 4672-4674 (1962).

Cuando el anillo A es un anillo de pirimidina, el compuesto puede obtenerse de acuerdo con el método descrito en el siguiente esquema.

10 [Esquema 2]



en el que cada uno de Q_1 y Q_2 es un grupo alcoxi, un grupo hidroxilo o un grupo amino, Q_3 es un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno, y los demás símbolos son como se han definido anteriormente.

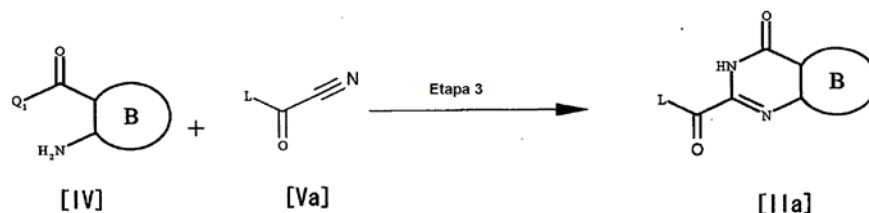
- 15 Como el grupo alcoxi representado por Q_1 o Q_2 , se usa un grupo alcoxi C_{1-6} , tal como metoxi, etoxi y similares y similares.

(Etapa 2)

Cuando Q_1 es NH_2 , el compuesto objetivo puede producirse a partir del compuesto [IV] y el compuesto [V] de acuerdo con un método conocido *per se*. Aquí, un compuesto representado por la fórmula [V] o una sal del mismo puede usarse en una cantidad de 1-10 mol, preferiblemente 1-5 mol, por 1 mol de un compuesto representado por la fórmula [IV] o una sal del mismo, y como disolvente, pueden usarse aquellos similares a los ilustrados para la Etapa 1 que se ha mencionado anteriormente.

- 20

[Esquema 3]



en el que cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

- 25 (Etapa 3)

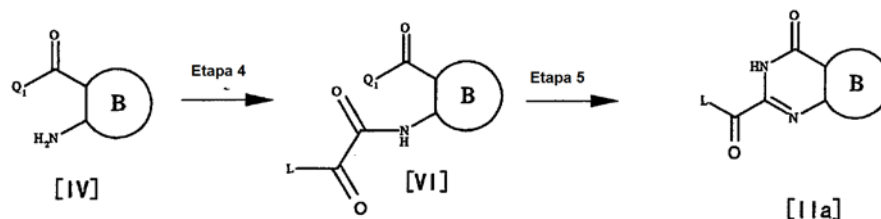
Un compuesto en el que Q_1 es alcoxi puede producirse a partir del compuesto [IV] y el compuesto [Va] de acuerdo con un método conocido *per se*. Aquí, un compuesto representado por la fórmula [Va] o una sal del mismo puede usarse en una cantidad de 1-10 mol, preferiblemente 1-5 mol, por 1 mol de un compuesto representado por la fórmula [IV] o una sal del mismo. Como el disolvente, pueden usarse aquellos similares a los ilustrados por la Etapa 1 que se ha mencionado anteriormente.

- 30

En esta reacción, además, la reacción puede realizarse ventajosamente añadiendo un ácido. Como tal ácido, pueden mencionarse, por ejemplo, ácidos inorgánicos (ácido clorhídrico, ácido bromico, ácido sulfúrico y similares), ácidos orgánicos (ácidos carboxílicos alifáticos, tales como ácido acético, ácido trifluoroacético y similares, y similares) y similares. Aunque la cantidad del ácido que se va a usar varía dependiendo del tipo de compuesto y el disolvente que se va a usar, y otras condiciones de reacción, es generalmente 0,1-50 mol, preferiblemente 0,5-10 mol, por 1 mol de un compuesto representado por la fórmula [IV] o una sal del mismo. La reacción se realiza generalmente en el intervalo de temperatura de -50°C a 200°C , preferiblemente de -20°C a 150°C y, aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del tipo de compuesto, la temperatura de la reacción y similares, es aproximadamente 1-96 h, preferiblemente 1-48 h.

- 35

[Esquema 4]



en el que cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

(Etapa 4 y Etapa 5)

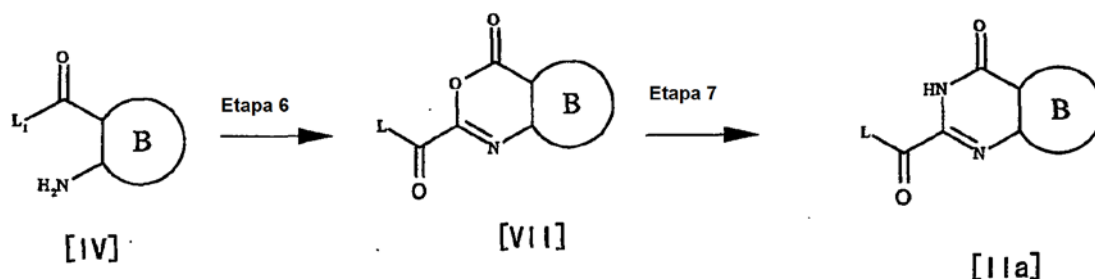
- 5 El compuesto objetivo puede producirse acilando el grupo amino del compuesto [IV], y ciclando el compuesto obtenido [VI] en presencia de un ácido o base. Como el disolvente para la reacción de acilación del compuesto [IV] al compuesto [VI], puede usarse aquellos similares a los ilustrados para las etapas que se han mencionado anteriormente.

- 10 En esta reacción, además, la reacción puede realizarse ventajosamente añadiendo una base. Como tal base, pueden usarse aquellas similares a las ilustradas para la Etapa 1 que se ha mencionado anteriormente. Aunque la cantidad de la base que se va a usar varía dependiendo del tipo de compuesto y el disolvente que se va a usar, y otras condiciones de reacción, es generalmente 0,1-10 mol, preferiblemente 0,2-5 mol, por 1 mol de un compuesto representado por la fórmula [IV] o un análogo del mismo. La reacción se realiza generalmente en el intervalo de temperatura de -50°C a 200°C , preferiblemente de -20°C a 150°C y, aun que el tiempo de reacción varía dependiendo del tipo de compuesto, la temperatura de la reacción y similares, es aproximadamente 1-96 h, preferiblemente 1-48 h.

Como el disolvente para la reacción de ciclación del compuesto [VI] al compuesto [IIa], puede usarse aquellos similares a los ilustrados para la Etapa 1 que se ha mencionado anteriormente.

- 20 En esta reacción, además, la reacción puede realizarse ventajosamente añadiendo un ácido. Como tal ácido, pueden usarse aquellos similares a los ilustrados para la Etapa 3 que se ha mencionado anteriormente. Aunque la cantidad del ácido que se va a usar varía dependiendo del tipo de compuesto y el disolvente que se va a usar, y otras condiciones de reacción, es generalmente 0,1-50 mol, preferiblemente 0,5-10 mol, por 1 mol de un compuesto representado por la fórmula [VI] o un análogo del mismo. La reacción se realiza generalmente en el intervalo de temperatura de -50°C a 200°C , preferiblemente de -20°C a 150°C . Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del tipo de compuesto, la temperatura de la reacción y similares, es aproximadamente 1-96 h, preferiblemente 1-48 h.

[Esquema 5]



en el que cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

- 30 (Etapa 6 y Etapa 7)

Quando L_1 es OH, el compuesto [IV] se cicla para dar un compuesto del anillo de oxazina [VII], y el compuesto [VII] se trata con amoníaco y sal de amonio para dar el compuesto [IIa]. Como el disolvente para la reacción de ciclación de oxazina del compuesto [IV] al compuesto [VII], pueden usarse aquellos similares a los ilustrados para la Etapa 1 que se ha mencionado anteriormente.

- 35 En esta reacción, además, la reacción puede realizarse ventajosamente añadiendo una base. Como tal base, pueden usarse aquellas similares a las ilustradas para la Etapa 1 que se ha mencionado anteriormente. Aunque la cantidad de la base que se va a usar varía dependiendo del tipo de compuesto y el disolvente que se va a usar, y

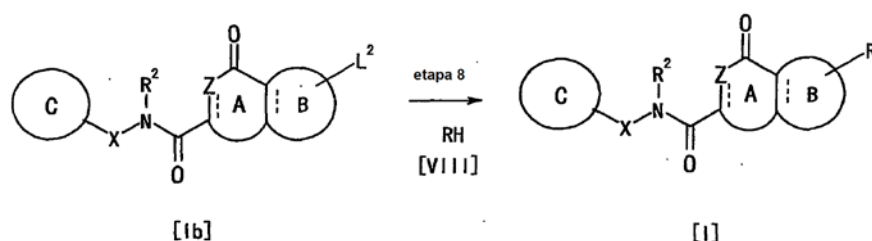
otras condiciones de reacción, es generalmente 0,1-10 mol, preferiblemente 0,2-5 mol, por 1 mol de un compuesto representado por la fórmula [IV] o una sal del mismo. La reacción puede realizarse generalmente en el intervalo de temperatura de -50 °C a 200 °C, preferiblemente de -20 °C a 150 °C. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del tipo de compuesto, la temperatura de la reacción y similares, es aproximadamente 1-96 h,

Como el disolvente para la reacción para dar un compuesto de pirimidina condensado [IIa] del compuesto [VII], pueden usarse aquellos similares a los ilustrados para la Etapa 1 que se ha mencionado anteriormente.

En esta reacción, además, la reacción puede realizarse ventajosamente añadiendo una base. Como tal base, pueden usarse aquellas similares a las ilustradas para la Etapa 1 que se ha mencionado anteriormente.

- 10 En la producción del compuesto [I], cuando el anillo B tiene un grupo saliente L^2 , el compuesto también puede producirse mediante una reacción de sustitución nucleófila.

[Esquema 6]



en el que L^2 es un grupo saliente, R es un sustituyente cuyo anillo B opcionalmente tiene, y los demás símbolos son como se han definido anteriormente.

(Etapa 8)

Como el grupo saliente L^2 , puede mencionarse un átomo de halógeno (flúor, cloro, bromo o yodo y similares), un grupo alcoxi (un grupo alcoxi C_{1-6} , tal como metoxi, etoxi y similares), un grupo acilo (un grupo alcanóilo C_{1-6} o un grupo arilcarbonilo C_{6-14} , tal como acetilo, benzoilo y similares) y similares. Como el agente nucleófilo, puede usarse una amina, un alcóxido y un agente nucleófilo de carbono.

En esta reacción, un compuesto representado por la fórmula [VIII] o una sal del mismo puede usarse en una cantidad de 1-10 mol, preferiblemente 1-5 mol, por 1 mol de un compuesto representado por la fórmula [Ib] o una sal del mismo. Como un disolvente de reacción, pueden usarse aquellos similares a los ilustrados en las etapas que se han mencionado anteriormente.

En esta reacción, además, la reacción puede realizarse ventajosamente añadiendo una base. Como tal base, pueden usarse aquellas similares a las ilustradas para la Etapa 1 que se ha mencionado anteriormente. Aunque la cantidad de la base que se va a usar varía dependiendo del tipo de compuesto y el disolvente que se va a usar, y otras condiciones de reacción, es generalmente 0,1-10 mol, preferiblemente 0,2-5 mol, por 1 mol de un compuesto representado por la fórmula [VIII] o una sal del mismo. La reacción se realiza generalmente en el intervalo de temperatura de -50 °C a 200 °C, preferiblemente de -20 °C a 150 °C. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del tipo de compuesto, la temperatura de la reacción y similares, es aproximadamente 1-96 h, preferiblemente 1-48 h.

La reacción se realiza generalmente en el intervalo de temperatura de -50 °C a 200 °C, preferiblemente de -20 °C a 150 °C. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del tipo de compuesto, la temperatura de la reacción y similares, es aproximadamente 1-96 h, preferiblemente 1-48 h.

En cada una de las reacciones que se han mencionado anteriormente, cuando los compuestos de partida tienen un grupo amino, un grupo carboxilo o un grupo hidroxilo como un sustituyente, tales grupos pueden estar protegidos con los grupos protectores que se usan generalmente en la química de péptidos y similares. En tal caso, si es necesario, dichos grupos protectores pueden eliminarse para obtener los compuestos objeto después de las reacciones. Dichos grupos protectores pueden introducirse o eliminarse mediante métodos conocidos *per se*, tales como el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed. (1999), editado por Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, publicado por Wiley-Interscience, o un método análogo al mismo.

Las reacciones que se han mencionado anteriormente pueden combinarse adicionalmente con uno o más de una reacción de hidrólisis conocida, una reacción de desprotección, una reacción de acilación, una reacción de alquilación, una reacción de oxidación, una reacción de ciclación, una reacción de alargamiento de cadena de carbono y una reacción de intercambio de sustituyentes a petición, mediante los cuales también puede producirse el compuesto [I].

El compuesto [I] puede aislarse y purificarse mediante métodos conocidos, tales como, transferencia de fase, concentración, extracción del disolvente, fraccionamiento, conversión líquida, cristalización, recristalización, cromatografía y similares.

- 5 Cuando el compuesto (I) se obtiene en forma de un compuesto libre, puede convertirse en una sal objeto mediante un método conocido *per se* o un método análogo al mismo, y por el contrario, cuando se obtiene en forma de una sal, puede convertirse en una forma libre o una sal objeto diferente mediante un método conocido *per se* o un método análogo al mismo.

- 10 Como la sal del compuesto [I], pueden mencionarse, por ejemplo, una sal metálica, una sal de amonio, sales con base orgánica, sales con ácido inorgánico, sales con ácido orgánico, sales con un aminoácido básico o ácido y similares. Como ejemplos preferibles de una sal metálica, pueden mencionarse, por ejemplo, sales de metales alcalinos, tales como sal sódica, sal potásica y similares, sales de metales alcalinotérreos, tales como sal cálcica, sal de magnesio, sal de bario y similares; sal de aluminio y similares. Como ejemplos preferibles de sales con base orgánica, pueden mencionarse, por ejemplo, sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2, 6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, dicitohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina y similares.
- 15 Como ejemplos preferibles de sales con ácido inorgánico, pueden mencionarse, por ejemplo, sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares. Como ejemplos preferibles de sales con aminoácido básico, pueden mencionarse, por ejemplo, sales con arginina, lisina, ornitina y similares. Como ejemplos preferibles de sales con aminoácido ácido, pueden mencionarse, por ejemplo, sales con ácido aspártico, ácido glutámico y similares. De estos, se prefieren sales farmacéuticamente aceptables. Cuando, por
- 20 ejemplo, el compuesto tiene un grupo ácido funcional en el mismo, pueden mencionarse sales inorgánicas, tales como sales de metales alcalinos (por ejemplo, sal sódica, sal potásica, etc.), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sal cálcica, sal de magnesio, sal de bario, etc.) y similares, sal de amonio y similares, y cuando el compuesto tiene un grupo funcional básico en el mismo, pueden mencionarse, por ejemplo, sales con ácido inorgánico, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares,
- 25 y sales con ácido orgánico, tales como ácido acético, ácido fólico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

El compuesto [I] o una sal del mismo de la presente invención (en lo sucesivo en la presente memoria abreviado como compuesto [I]) tienen una actividad inhibidora de MMP superior, particularmente una actividad inhibidora de MMP-13.

- 30 Además, el compuesto [I] de la presente invención muestra baja toxicidad y es inocuo.

- Por consiguiente, el compuesto [I] de la presente invención tiene acción inhibidora de MMP superior, particularmente acción inhibidora de MMP-13, es útil como un fármaco inocuo para la profilaxis o el tratamiento de todas las enfermedades asociadas a la MMP, tales como artropatías (por ejemplo, osteoartritis, artritis reumatoide (reumatismo articular) y similares), osteoporosis, cáncer (por ejemplo, tumor y similar tal como tumores primarios,
- 35 metastásicos o recurrentes tales como cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer de estómago, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal (cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer anal), cáncer de esófago, cáncer duodenal, cáncer de cabeza y cuello (cáncer lingual, cáncer faríngeo, cáncer laríngeo), tumor cerebral, schwannoma, cáncer no microcítico pulmonar, carcinoma microcítico pulmonar, cáncer hepático, cáncer renal, cáncer del tracto biliar, cáncer uterino (cáncer endometrial, cáncer de cuello uterino), cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer de piel, angioma, linfoma maligno, melanoma maligno, cáncer tiroideo, osteoncos, angiofibroma,
- 40 sarcoma de la retina, cáncer de pene, tumor sólido pediátrico, sarcoma de Kaposi, sarcoma de Kaposi causado por SIDA, tumor del seno maxilar, histiocitoma fibroso, leiomioma, rabdomiosarcoma, liposarcoma, histerioma, osteoblastoma, osteosarcoma, condrosarcoma, mesotelioma canceroso, leucemia y similares), enfermedades periodontales, cáncer corneal, úlcera crónica, reabsorción ósea patológica (enfermedad de Paget y similar), nefritis,
- 45 angiogénesis, aneurisma, arterioesclerosis, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cirrosis hepática, enfermedades autoinmunes (enfermedad de Crohn, enfermedad de Sjögren y similar), infiltración o metástasis de cáncer y similar, en mamíferos (por ejemplo, ratones, ratas, hamsters, conejos, gatos, perros, bovinos, oveja, monos, seres humanos, etc.) o como un anticonceptivo, particularmente como un fármaco para la profilaxis o tratamiento de osteoartritis o artritis reumatoide.

- 50 Las preparaciones farmacéuticas que comprenden el compuesto [I] de la presente invención pueden estar en cualquiera de las preparaciones sólidas de polvos, gránulos, comprimidos, cápsulas y similar, y en cualquier forma líquida de jarabes, emulsiones, inyecciones y similar.

- Las preparaciones farmacéuticas de la presente invención pueden producirse mediante cualquiera de los métodos convencionales, por ejemplo, mezclado, amasado, granulación, formación de comprimidos, recubrimiento,
- 55 esterilización, emulsificación, etc., de acuerdo con las formas de las preparaciones que vayan a producirse. Para la producción de tales preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, puede hacerse referencia a cada uno de los elementos del General Principles para preparaciones farmacéuticas en la Farmacopea Japonesa. Además, las preparaciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse en una preparación de liberación sostenida que contiene ingredientes activos y compuestos poliméricos biodegradables. La preparación de liberación
- 60 sostenida puede producirse de acuerdo con el método descrito en el documento JP-A-9-263545.

En las preparaciones farmacéuticas de la presente invención, el contenido del compuesto [I] varía dependiendo de la forma de la preparación, pero generalmente es aproximadamente de 0,01 a 100% en peso, preferentemente aproximadamente de 0,1 a 50% en peso, más preferentemente de 0,5 a 20% en peso, del peso total de la preparación.

- 5 Cuando el compuesto [I] de la presente invención se usa como las preparaciones farmacéuticas mencionadas anteriormente, este puede usarse en so litario o mezclado con un transportador adecuado, farmacológicamente aceptable, tales como excipientes (por ejemplo, almidón, lactosa, sacarosa, carbonato cálcico, fosfato cálcico, etc.), aglutinantes (por ejemplo, almidón, goma arábica, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa cristalina, ácido algínico, gelatina, polivinilpirrolidona, etc.), lubricantes (por ejemplo, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, etc.), disgregantes (por ejemplo, carboximetilcelulosa cálcica, talco, etc.), diluyentes (por ejemplo, agua para inyección, solución salina fisiológica, etc.) y, si se desea, con aditivos (por ejemplo, estabilizante, conservante, colorante, fragancia, auxiliar de disolución, emulsificante, tampón, agente isotónico, etc.) y similares mediante métodos convencionales. El compuesto puede formularse en preparaciones sólidas tales como polvo, gránulos finos, gránulos, comprimidos, cápsulas, etc., o en preparaciones líquidas tales como inyección, etc., y puede administrarse por vía oral o por vía parenteral. Además, el compuesto [I] puede administrarse en forma de una formulación para la administración local o directamente en la parte enferma que tiene una artropatía. En el último caso, se prefiere la inyección. El compuesto [I] también puede administrarse como una formulación parenteral para la administración local (por ejemplo, una formulación para inyección por vía intramuscular, subcutánea, intraórgano y en el sitio (cerca de una articulación), como una forma sólida tal como un implante, gránulo, polvo, como una forma líquida tal como suspensión, una pomada, etc.).

- Por ejemplo, puede obtenerse una formulación práctica para inyección mezclando el compuesto [I] con un dispersante (por ejemplo, un tensioactivo tal como Tween 80, HCO-60, etc., carboximetilcelulosa, alginato sódico, polisacárido tal como ácido hialurónico, polisorbato, etc.), un conservante (por ejemplo, metilparabeno, propilparabeno, etc.), un agente isotónico (por ejemplo, cloruro sódico, manitol, sorbitol, glucosa, etc.), un tampón (por ejemplo, carbonato cálcico, etc.), un agente ajustador de pH (por ejemplo, fosfato sódico, fosfato potásico, etc.) y similar, en una suspensión acuosa. Además, la formulación así obtenida se prepara en una formulación que prácticamente puede usarse para inyección dispersándola con un aceite de origen vegetal tal como aceite de sésamo o aceite de maíz o con una mezcla de los mismos con fosfolípidos tal como lecitina o con triglicéridos de cadena media (por ejemplo, Miglyol 812, etc.) como en una suspensión en aceite.

- 30 En particular, cuando tal administración se administra directamente en la cavidad articular de un paciente que padece una artropatía para administración local, la formulación puede producirse dispersando el compuesto [I] en una preparación de ácido hialurónico para inyección (por ejemplo, producto por Kaken Pharmaceutical Co., Ltd.; Arts) como medio de dispersión. El ácido hialurónico usado en el medio de dispersión puede ser una sal no tóxica del mismo y los ejemplos incluyen una sal metálica alcalina tal como sodio, potasio y similar o una sal metálica alcalinotérrica tal como magnesio, calcio y similar, prefiriéndose particularmente una sal de sodio. El peso molecular del ácido hialurónico o de una sal no tóxica del mismo es aproximadamente de 200.000 a aproximadamente 5.000.000 (medido por el método de viscosidad), preferentemente de aproximadamente 500.000 a aproximadamente 3.000.000 y más preferentemente de aproximadamente 700.000 a 2.500.000.

- 40 En esta dispersión la concentración final del ácido hialurónico o del hialuronato sódico es adecuadamente menor de 1% (P/V) en cuanto a viscosidad para facilitar los efectos relacionados con las diversas manipulaciones, administración y similares, preferentemente de aproximadamente 0,02 a menos de 1%, e incluso más preferentemente de aproximadamente 0,1 al 1% (P/V).

- El medio de dispersión puede contener un agente ajustador de pH, anestésicos locales, antibióticos, un agente solubilizante, un agente isotónico, un agente antiadsorción, glucosaminoglucano, polisacáridos y similares mediante un método de por sí conocido. Los ejemplos preferidos incluyen manitol, sorbitol, sal de mesa, glicina, acetato amónico o una proteína acuosa que puede administrarse en los fluidos corporales sin presentar ninguna actividad farmacológica sustancial. El glucosaminoglucano incluye ácido hialurónico, condroitina, condroitin sulfato A, condroitin sulfato C, dermatan sulfato, heparina, heparan sulfato, quetarán sulfato y similares. El polisacárido incluye un polisacárido ácido tal como ácido algínico.

- 50 La proteína acuosa mencionada anteriormente puede ser cualquiera que sea soluble en agua, una solución salina fisiológica o un tampón y los ejemplos incluyen albúmina de suero humana, globulina de suero humana, colágeno, gelatina y similares. El agente ajustador de pH incluye, por ejemplo, glicina, acetato amónico, ácido cítrico, ácido clorhídrico, hidróxido sódico y similares. El anestésico local incluye, por ejemplo, clorobutanol, hidrocloruro de xilocaína y similar. El antibiótico incluye, por ejemplo, gentamicina y similar. El agente solubilizante incluye, por ejemplo, glicerina, polietilenglicol 400 y similar. El agente isotónico incluye, por ejemplo, manitol, sorbitol, cloruro de sodio y similar. El agente antiadsorción incluye, por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitán y similar.

- Adicionalmente, cuando el medio de dispersión contiene una proteína acuosa, el contenido de la proteína acuosa en la preparación para una dosis sencilla es preferentemente de 0,05 a 50 mg, más preferentemente de 0,5 a 20 mg e incluso más preferentemente de 0,75 a 100 mg. Tal preparación puede contener ácido fosfórico o una sal del mismo (por ejemplo, fosfato sódico, fosfato potásico, etc.).

Cuando una preparación para inyección contiene ácido fosfórico o una sal del mismo, la concentración de fosfato sódico o de fosfato potásico en la preparación para inyección es de aproximadamente 0,1 mM a 500 mM y preferentemente de aproximadamente 1 mM a 100 mM.

La esterilización de una preparación puede realizarse llevando a cabo todo el proceso de producción en condiciones asépticas, esterilizando con rayos γ , añadiendo un conservante y similar, sin estar particularmente limitado.

El agente profiláctico y terapéutico de la invención puede usarse en combinación con otros agentes. Por ejemplo, cuando el compuesto [I] se usa como un agente terapéutico para enfermedades articulares, este puede usarse en combinación con (i) un inhibidor de ciclooxigenasa (inhibidor de Cox-I o de Cox-II), (ii) un fármaco antiinflamatorio modificador de la enfermedad e inmunosupresor, (iii) una formulación biológica, (iv) un agente analgésico y antiinflamatorio, (v) un agente terapéutico para enfermedades óseas, (vi) un inhibidor de p38MAP quinasa y/o un inhibidor de la producción de TNF- α o (vii) un inhibidor de c-JUN N-terminal quinasa (JNK). Además, cuando el compuesto [I] se usa como un agente anticanceroso, este puede usarse en combinación con (viii) otros agentes anticancerosos.

(i) Un inhibidor de ciclooxigenasa (inhibidor de Cox-I o de Cox-II) incluye, por ejemplo, un derivado del ácido salicílico tal como Celecoxib, Rofecoxib, aspirina y similares, Diclofenaco, Indometacina, Loxoprofeno y similares.

(ii) Un fármaco antiinflamatorio modificador de la enfermedad e inmunosupresor incluye, por ejemplo, metotrexato, leflunomid, prograf, sulfasalazina, D-penicilamina, un agente metálico oral, un agente controlador de la diferenciación de linfocitos T y similar.

(iii) una formulación biológica incluye, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal (por ejemplo, anticuerpo anti-TNF- α , anticuerpo anti-IL-12, anticuerpo anti-IL-6, anticuerpo anti-ICAM-1, anticuerpo anti-CD4, etc.), receptores solubles (por ejemplo, receptor soluble de TNF- α , etc.), ligandos proteicos (antagonista de receptores de IL-1, etc.) y similares.

(iv) Un agente analgésico y antiinflamatorio incluye, por ejemplo, analgésicos centralmente activos (por ejemplo, morfina, codeína, pentazocina, etc.), esteroideos (por ejemplo, prednisolona, hidrocortisona, metilprednisolona, dexametasona, betametasona, etc.), enzimas antiinflamatorias (por ejemplo, bromelaina, lisozima, proctasa, etc.) y similares.

(v) Un agente terapéutico para enfermedades óseas (por ejemplo fractura ósea, refractura, osteoporosis, osteomalacia, enfermedad de Paget, mielitis espástica, artritis reumatoide crónica, destrucción de tejidos articulares en gonartrosis modificada y sus enfermedades análogas, etc.) incluye, por ejemplo, una preparación de calcio (por ejemplo carbonato cálcico, etc.), una preparación de calcitonina, una preparación de vitamina D (por ejemplo, alfacalcidol, etc.), hormonas sexuales (por ejemplo, estrógeno, estradiol, etc.), prostaglandina A₁, bisfosfonatos, isoflavonas, compuestos de flúor (por ejemplo, fluoruro sódico, etc.), vitamina K₂, proteínas morfogénicas óseas (BMP), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento de transformación (TGF- β), factores de crecimiento 1 y 2 similares a insulina (IGF-1 y -2), hormona paratiroidea (PTH) y similares.

(vi) Un inhibidor de la p38MAP quinasa y/o un inhibidor de la producción de TNF- α incluyen los compuestos descritos en las publicaciones, por ejemplo, de los documentos WO98/57966, WO98/56377, WO98/25619, WO98/07425, WO98/06715, US5739143, WO97/35855, WO97/33883, WO97/32583, WO97/25048, WO97/25046, WO96/10143, WO96/21654, WO95/07922, WO00/09525, WO99/17776, WO99/01131, WO98/28292, WO97/25047, WO97/25045, US5658903, WO96/21452, WO99/18942, US5756499, US5864036, US6046208, US5716955, US5811549, US5670527, US5969184, WO00/31072, WO00/31063, WO00/20402, WO00/18738, WO00/17175, WO00/12497, WO00/12074, WO00/07991, WO00/07980, WO00/02561, US6096711, WO99/64400, WO99/61440, WO99/59959, WO99/58523, WO99/58502, WO99/57101, WO99/32111, WO99/32110, WO99/26657, WO99/20624, WO99/18942, WO99/15164, WO99/00357, WO98/52940, WO98/52937, WO98/52558, WO98/06715, WO97/22256, WO96/21452, WO00/43366, WO00/42003, WO00/42002, WO00/41698, WO00/41505, WO00/40243, WO00/34303, WO00/25791, WO00/17204, WO00/10563, US6080546, WO99/61426, WO99/32463, WO99/32121, WO99/17776, WO98/28292, WO98/27098, WO98/25619, WO98/20868, WO97/35855, WO97/32583, WO97/25048, WO97/25047, WO97/25046, WO97/25045, US5658903, WO96/40143, WO96/21654, WO00/55153, WO00/55120, WO00/26209, US6046208, US5756499, US5864036, JP-A-2000-86657, WO99/59960, WO99/218S9, WO99/03837, WO99/01449, WO99/01136, WO99/01130, US5905089, WO98/57966, WO98/52941, WO98/47899, WO98/07425, WO97/33883, WO00/42213, WO99/58128, WO00/04025, WO00/40235, WO00/31106, WO97/46228, WO00/59904, WO00/42003, WO00/42002, WO00/41698, WO00/10563, WO00/64894, WO99/61426, WO99/32463, US6002008, WO98/43960, WO98/27098, WO97/35856, WO97/35855, WO96/22985 y JP-A-61-145167.

(vii) Un inhibidor de JNK incluye los compuestos descritos, por ejemplo, en las publicaciones de los documentos WO00/35906, WO00/35909, WO00/35921, WO00/64872, WO00/75118 y WO02/62792.

(viii) Un agente anticanceroso incluye, por ejemplo, 6-O-(N-cloroacetilcarbamoyl)fumagilol, bleomicina, metotrexato, actinomicina D, mitomicina C, daunorubicina, doxorrubicina, neocarzinostatina, citarabina, fluorouracilo,

tetrahidrofuril-5-fluorouracilo, pi cibaniil, l entinan, l evamisol, best atina, azi mexona, gl itilitina, hi drocloruro d e doxorubicina, hidrocloruro de acrarubicina, hidrocloruro de bleomicina, sulfato de hepromicina, sulfato de vincristina, sulfato de vinblastina, h idrocloruro d e i rinotecan, ci clofosfamida, m elfalan, busulfan, t iotepa, hi drocloruro d e procarbazona, cisplatino, azatioprina, m ercaptopurina, t egafur, ca rmofur, ci tarabina, m etil t estosterona, áci do propiónico t estosterona, ena ntato de t estosterona, m epitiostan, f osfestrol, ace tato d e cl ormadinona, ace tato d e leuporelina, acetato de buserelina y similares.

Quando se usa en combinación, el intervalo de administración para el compuesto [I] y el fármaco de combinación no está particularmente limitado. El compuesto [I] o una composición farmacéutica del mismo, y el profármaco para combinación o una composición farmacéutica de los mismos, puede administrarse a un sujeto de administración bien simultánea o con un intervalo de tiempo. La dosis del fármaco para combinación puede determinarse para estar de acuerdo con la dosis clínicamente usada y puede seleccionarse adecuadamente de acuerdo con el sujeto de administración, la vía de administración, el tipo de enfermedad, organización y similar.

La forma de administración para la combinación no está particularmente limitada, y el compuesto [I] y el fármaco para la combinación pueden combinarse en el momento de la administración. Tal forma de administración incluye, por ejemplo, (1) administración de una preparación sencilla que puede obtenerse formulando simultáneamente el compuesto [I] o una composición farmacéutica del mismo con el fármaco para combinación o una composición farmacéutica del mismo; (2) administración si múltánea mediante una vía de administración idéntica de dos preparaciones que pueden obtenerse formulando por separado el compuesto [I] o una composición farmacéutica del mismo y el fármaco para combinación o una composición farmacéutica del mismo; (3) administración con un intervalo de tiempo mediante una vía de administración idéntica de dos preparaciones que pueden obtenerse formulando por separado formulando el compuesto [I] o una composición farmacéutica del mismo con el fármaco para combinación o una composición farmacéutica del mismo; (4) administración si múltánea mediante vías de administración diferentes de dos preparaciones que pueden obtenerse formulando por separado el compuesto [I] o una composición farmacéutica del mismo con el fármaco para combinación o una composición farmacéutica del mismo; (5) administración con un intervalo de tiempo por vías de administración diferentes de dos preparaciones que pueden obtenerse formulando por separado el compuesto [I] o una composición farmacéutica del mismo con el fármaco para la combinación o una composición farmacéutica del mismo (por ejemplo, administración en el orden del compuesto [I] o una composición farmacéutica del mismo y después el fármaco para combinación o una composición farmacéutica del mismo o administración en el orden inverso) y similar.

La proporción de mezcla para el compuesto [I] con el fármaco para combinación en la combinación de la presente invención puede seleccionarse apropiadamente de acuerdo con el sujeto de administración, con la vía de administración, con el tipo de enfermedad y similar.

Por ejemplo, el contenido del compuesto [I] presente en la combinación de la presente invención puede variar dependiendo del tipo de preparación, pero típicamente es de aproximadamente 0,01 al 100% en peso, preferentemente aproximadamente del 0,1 a aproximadamente el 50% en peso y más preferentemente aproximadamente del 0,5 a aproximadamente el 20% en peso, con respecto a la preparación completa.

El contenido del fármaco para combinación presente en la combinación de la presente invención puede variar dependiendo del tipo de preparación, pero es típicamente de aproximadamente 0,01 al 100% en peso, preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50% en peso y más preferentemente aproximadamente del 0,5 a aproximadamente el 20% en peso, con respecto a la preparación completa.

El contenido de un aditivo, tal como un transportador, presente en la combinación de la presente invención puede variar dependiendo del tipo de preparación, pero es típicamente de aproximadamente el 1 al 99,99% en peso y preferentemente de aproximadamente el 10 al 90% en peso, con respecto a la preparación completa.

Quando el compuesto [I] y el fármaco para combinación se formulan cada uno por separado, pueden usarse los mismos contenidos.

La dosis puede variar dependiendo del tipo del compuesto [I] o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, de la vía de administración, de los síntomas, de la edad del paciente, pero en el caso de administración por vía oral a un paciente adulto que padece osteoartritis, por ejemplo, la dosis diaria del compuesto [I] por kg de peso corporal es de aproximadamente 0,005 a 50 mg, preferentemente de aproximadamente 0,05 a 10 mg, y más preferentemente de aproximadamente 0,2 a 4 mg, que puede administrarse en partes de 1 a 3 veces.

Quando la composición farmacéutica de la presente invención es una formulación de liberación sostenida, la dosis puede variar dependiendo del tipo y contenido del compuesto [I], del tipo de formulación, de la duración de la liberación del fármaco, del sujeto animal de administración (por ejemplo, mamíferos tales como seres humanos, rata, ratón, gato, perro, conejo, ganado, cerdo, etc.) y propósito de la administración, pero en el caso de administración parenteral, la cantidad liberada de la preparación es preferentemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg del compuesto [I] a la semana.

La dosis para un fármaco para combinación, puede ajustarse a cualquier nivel de dentro del ámbito de que no se produzcan efectos secundarios. La dosis diaria para un fármaco para combinación puede variar dependiendo del

grado de los síntomas, de la edad, del sexo, del peso corporal y de la sensibilidad del sujeto de administración, del tiempo e intervalo de administración, de las propiedades, de la formulación, del tipo de preparación farmacéutica, del tipo de ingrediente activo y similar y puede no estar particularmente limitada. Sin embargo, la dosis del fármaco, por ejemplo, en administración oral a un mamífero, es típicamente de aproximadamente 0,001 a 2000 mg, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 500 mg, y más preferentemente de aproximadamente 0,1 a 100 mg por kg de peso corporal, que se administra típicamente en partes de 1 a 4 veces.

Cuando un agente de la invención se administra para combinación, el compuesto [I] y un fármaco para combinación pueden administrarse simultáneamente; primero puede administrarse un fármaco para combinación, seguido por el compuesto [I]; o el compuesto [I] puede administrarse primero, seguido por un fármaco para combinación. Cuando la administración se realiza con un intervalo de tiempo, el intervalo de tiempo puede variar dependiendo del componente eficaz que vaya a administrarse, de la formulación, de la vía de administración y similar. Por ejemplo, cuando un fármaco para combinación se administra en primer lugar, el compuesto [I] puede administrarse de 1 minuto a 3 días desde el punto de administración del fármaco para combinación, preferentemente de 10 minutos a 1 día, y más preferentemente de 15 minutos a 1 hora. Cuando el compuesto [I] se administra en primer lugar, un fármaco para combinación puede administrarse de 1 minuto a 1 día desde el punto de administración del compuesto [I], preferentemente de 10 minutos a 6 horas, y más preferentemente de 15 minutos a 1 hora. La composición farmacéutica de la presente invención es baja en cuanto a toxicidad y por tanto puede usarse con seguridad. En particular, los compuestos de los Ejemplos mostrados a continuación presentan una absorbabilidad excelente cuando se administran por vía oral y por tanto pueden usarse ventajosamente como una preparación oral.

Dado que el compuesto [I] y una sal del mismo de la presente invención, tienen una acción inhibidora de MMP superior, particularmente una acción inhibidora de MMP-13, estos son útiles como fármacos inocuos para la profilaxis o tratamiento de todas las enfermedades asociadas con la MMP, tales como artropatías (por ejemplo, osteoartritis, artritis reumatoide y similar), osteoporosis, cáncer, enfermedades periodontales, úlcera corneal, úlcera crónica, reabsorción ósea patológica (enfermedad de Paget y similar), nefritis, angiogénesis, aneurisma, arterioesclerosis, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cirrosis hepática, enfermedad autoinmune (enfermedad de Crohn, enfermedad de Sjogren y similar), infiltración o metástasis de cáncer y similar o como anticonceptivos.

Ejemplos

La presente invención se explica en detalle a continuación haciendo referencia a los Ejemplos y los Ejemplos de Referencia. La presente invención no se limita en ningún modo por los ejemplos y puede cambiarse sin apartarse del alcance de la presente invención.

Se realizó una elución en cromatografía en columna en cada Ejemplo bajo la observación de un análisis por TLC (Cromatografía de Capa Fina), a menos que se indique otra cosa. El análisis por TLC se realizó usando un 60F₂₅₄ fabricado por Merck como una placa TLC. La detección se hizo mediante un detector UV o por medio de un desarrollo de color con un ácido fosfomolibdico o un reactivo de ninhidrina. Se empleó gel de Sílice 60 (tamaño de malla de 70 a 230) fabricado por Merck como gel de sílice para la cromatografía en columna. Se empleó una placa 60F₂₅₄ fabricada por Merck como placa de TLC preparativa. Una referencia a temperatura ambiente en la presente memoria típicamente se refiere a una temperatura de aproximadamente 10°C a 35 °C.

Los espectros de RMN (Resonancia Magnética Nuclear) se midieron usando un espectrómetro VARIAN modelo Gemini-200 (¹H RMN: 200 MHz o 300 MHz) o un BRUKER modelo DPX300 (¹H RMN: 300 MHz). Un patrón interno fue tetrametilsilano y todos los valores δ se representan en ppm. Las abreviaturas empleadas aquí se describen a continuación. DMF: N,N-dimetilformamida, THF: tetrahidrofurano, EtOH: etanol, DMA: N,N-dimetilacetamida, CDCl₃: cloroformo deuterado, DMSO-d₆: dimetilsulfóxido deuterado, H₂: heptanos, J: constante de acoplamiento, m: multiplete, c: cuádruplete, t: triplete, d: doblete, s: singlete, a: ancho, dd: doblete de dobletes, dc: doblete de cuádrupletes.

Ejemplo 1

N-([3-(metiloxi)fenil]metil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

A una solución de 4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo (1,42 g, 6,53 mmol) obtenida mediante un método descrito en Journal of Organic Chemistry (1978), 43(23), 4485-7, etc. en THF (25 ml) se le añadieron 3-metoxibencilamina (1,19 g, 8,71 mmol) y trietilamina (1,1 ml, 7,89 mmol), y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con carbonato potásico acuoso al 10% y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó y se concentró. Los cristales en bruto obtenidos se recrystalizaron en etanol-éter dietílico para dar el compuesto del título (1,09 g, 54%).

punto de fusión: 186-189 °C.

Los siguientes Ejemplo 2 al Ejemplo 53 excepto el Ejemplo 15 se sintetizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1.

Ejemplo 2

N-({6-[(4-fluorofenil)oxi]piridin-3-il}metil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando 1-{6-[(4-fluorofenil)oxi]piridin-3-il}metanamina (sintetizada mediante un método descrito en el documento WO 2003091242 A1, etc.) en lugar de 3-metoxibencilamina.

5 punto de fusión: 208-209 °C.

Ejemplo 3

4-oxo-N-{[4-(feniloxi)fenil]metil}-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando 4-fenoxibencilamina en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 178-179 °C.

10 **Ejemplo 4**

4-oxo-N-{[3-(feniloxi)fenil]metil}-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando 3-fenoxibencilamina en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 189-190 °C.

Ejemplo 5

15 N-(bifenil-4-ilmetil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando 4-fenilbencilamina en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 210-211 °C.

Ejemplo 6

N-(bifenil-3-ilmetil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

20 El compuesto se sintetizó usando 3-fenilbencilamina en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 175-176 °C.

Ejemplo 7

N-[(4-fluorofenil)metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando 4-fluorobencilamina en lugar de 3-metoxibencilamina.

25 punto de fusión: 211-214 °C.

Ejemplo 8

N-(bifenil-2-ilmetil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando 2-fenilbencilamina en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 182-183 °C.

30 **Ejemplo 9**

4-oxo-N-({3-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando 3-(trifluorometoxi)bencilamina en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 198-200 °C.

Ejemplo 10

35 4-oxo-N-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando 3-(trifluorometil)bencilamina en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 224-225 °C.

Ejemplo 11

N-[(3-metilfenil)metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando 3-metilbencilamina en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 184-185 °C.

5 Ejemplo 12

N-[(2-(metiloxi)fenil)metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando 2-metoxibencilamina en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 234-235 °C.

Ejemplo 13**10 N-[(2-(metiloxi)piridin-4-il)metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida**

El compuesto se sintetizó usando [(2-metoxipiridin-4-il)metil]amina (sintetizada mediante un método descrito en Journal of Medicinal Chemistry (1993), 36(15), 2362-2372) en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 186-189 °C.

Ejemplo 14**15 4-oxo-N-[(2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida**

El compuesto se sintetizó usando {(2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il)metil}amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 29 en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 169-172 °C.

Ejemplo 15**20 Hidrocloruro de N-[(3-(aminometil)fenil)metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida**

Se agitó {[3-([(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)carbonil]amino)metil]fenil}metil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (1,50 g, 3,67 mmol) obtenido en el Ejemplo 53 en cloruro de hidrógeno 4 N/acetato de etilo durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y los cristales en bruto obtenidos se recrystalizaron en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (1,25 g, 99%).

25 punto de fusión: 287-290 °C.**Ejemplo 16**

N-[(2-[(3-metil-3-(metiloxi)butil)oxi]piridin-4-il)metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando [(2-[(3-metil-3-(metiloxi)butil)oxi]piridin-4-il)metil]amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 47 en lugar de 3-metoxibencilamina.

30 punto de fusión: 166-167 °C.**Ejemplo 17**

N-[(2-[(furan-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il)metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando {(2-[(furan-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il)metil}amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 35 en lugar de 3-metoxibencilamina.

35 punto de fusión: 167-168 °C.**Ejemplo 18**

N-[(2-[(3-(metiloxi)propil)oxi]piridin-4-il)metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando [(2-[(3-(metiloxi)propil)oxi]piridin-4-il)metil]amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 45 en lugar de 3-metoxibencilamina.

40 punto de fusión: 154-155 °C.

Ejemplo 19

N-[(2-[(3-(metiloxi)propil]amino)piridin-4-il]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando 4-(aminometil)-N-[3-(metiloxi)propil]piridin-2-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 79 en lugar de 3-metoxibencilamina.

5 punto de fusión: 189-191 °C.

Ejemplo 20

4-oxo-N-[[2-(tetrahydrofurano-3-iloxi)piridin-4-il]metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando { [2-(tetrahydrofurano-3-iloxi)piridin-4-il]metil}amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 75 en lugar de 3-metoxibencilamina.

10 punto de fusión: 215-216 °C.

Ejemplo 21

N-[(2-[(3-metiloxetan-3-il)metil]oxi)piridin-4-il]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando [(2-[(3-metiloxetan-3-il)metil]oxi)piridin-4-il]metil]amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 33 en lugar de 3-metoxibencilamina.

15 punto de fusión: 196-197 °C.

Ejemplo 22

N-[(2-[(3-(etiloxi)propil]amino)piridin-4-il]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando 4-(aminometil)-N-[3-(etiloxi)propil]piridin-2-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 81 en lugar de 3-metoxibencilamina.

20 punto de fusión: 149-150 °C.

Ejemplo 23

N-[[2-[(3-[(1-metiletil)oxi]propil]amino)piridin-4-il]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando 4-(aminometil)-N-[3-[(1-metiletil)oxi]propil]piridin-2-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 83 en lugar de 3-metoxibencilamina.

25 punto de fusión: 162-163 °C.

Ejemplo 24

4-oxo-N-[[2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)piridin-4-il]metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando { [2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)piridin-4-il]metil}amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 77 en lugar de 3-metoxibencilamina.

30 punto de fusión: 255-257 °C.

Ejemplo 25

N-[(2-[(furan-2-ilmetil)oxi]piridin-4-il]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando { (2-[(furan-2-ilmetil)oxi]piridin-4-il]metil}amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 37 en lugar de 3-metoxibencilamina.

35 punto de fusión: 162-163 °C.

Ejemplo 26

4-oxo-N-[(2-[(fenilmetil)oxi]piridin-4-il]metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando {(2-[(fenilmetil)oxi]piridin-4-il]metil}amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 49 en lugar de 3-metoxibencilamina.

40 punto de fusión: 179-180 °C.

Ejemplo 27

N-({2-[(4-fluorofenil)oxi]piridin-4-il}metil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando ({2-[(4-fluorofenil)oxi]piridin-4-il}metil)amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 71 en lugar de 3-metoxibencilamina.

5 punto de fusión: 204-205 °C.

Ejemplo 28

N-({2-[(3,4-bis(metiloxi)fenil)oxi]piridin-4-il}metil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando [2-[(3,4-bis(metiloxi)fenil)oxi]piridin-4-il]metil]amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 73 en lugar de 3-metoxibencilamina.

10 punto de fusión: 190-191 °C.

Ejemplo 29

4-oxo-N-({3-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]fenil}metil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando 1-{3-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]fenil}metanamina obtenida en el Ejemplo de Referencia 85 en lugar de 3-metoxibencilamina.

15 punto de fusión: 161 °C.

Ejemplo 30

N-[(3-morfolin-4-ilfenil)metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando 1-(3-morfolin-4-ilfenil)metanamina obtenida en el Ejemplo de Referencia 94 en lugar de 3-metoxibencilamina.

20 punto de fusión: 253-254 °C.

Ejemplo 31

N-[(3-cianofenil)metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando 3-(aminometil)benzonitrilo (sintetizado mediante un método descrito en el documento FR 1582452 etc.) en lugar de 3-metoxibencilamina.

25 punto de fusión: 232 °C.

Ejemplo 32

4-oxo-N-({2-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando ({2-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 31 en lugar de 3-metoxibencilamina.

30 punto de fusión: 196-197 °C.

Ejemplo 33

4-oxo-N-({2-[(3-tienilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando ({2-[(3-tienilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 39 en lugar de 3-metoxibencilamina.

35 punto de fusión: 176-178 °C.

Ejemplo 34

N-({2-[(4-(metiloxi)fenil)metil]oxi}piridin-4-il)metil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando {2-[(4-(metiloxi)fenil)metil]oxi}piridin-4-il]metil]amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 57 en lugar de 3-metoxibencilamina.

40 punto de fusión: 192-195 °C.

Ejemplo 35

4-oxo-N-([3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzooxazin-6-il)fenil]metil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando 6-[3-(aminometil)fenil]-2H-1,4-benzooxazin-3(4H)-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 93 en lugar de 3-metoxibencilamina.

5 punto de fusión: 299-300 °C.

Ejemplo 36

N-([2-([3-(metiloxi)fenil]metil)oxi]piridin-4-il]metil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando { [2-([3-(metiloxi)fenil]metil)oxi]piridin-4-il]metil}amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 55 en lugar de 3-metoxibencilamina.

10 punto de fusión: 148-149 °C.

Ejemplo 37

N-([2-([1,3-benzodioxol-5-ilmetil)oxi]piridin-4-il]metil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando ([2-([1,3-benzodioxol-5-ilmetil)oxi]piridin-4-il]metil)amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 59 en lugar de 3-metoxibencilamina.

15 punto de fusión: 176-177 °C.

Ejemplo 38

N-([2-([3-fluorofenil]metil)oxi]piridin-4-il]metil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando [(2-([3-fluorofenil]metil)oxi]piridin-4-il]metil]amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 51 en lugar de 3-metoxibencilamina.

20 punto de fusión: 179-180 °C.

Ejemplo 39

N-([2-([4-fluorofenil]metil)oxi]piridin-4-il]metil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando [(2-([4-fluorofenil]metil)oxi]piridin-4-il]metil]amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 53 en lugar de 3-metoxibencilamina.

25 punto de fusión: 212-213 °C.

Ejemplo 40

4-oxo-N-([2-([piridin-2-ilmetil]oxi]piridin-4-il]metil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando ([2-([piridin-2-ilmetil]oxi]piridin-4-il]metil)amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 67 en lugar de 3-metoxibencilamina.

30 punto de fusión: 166-171 °C.

Ejemplo 41

4-oxo-N-([2-([piridin-3-ilmetil]oxi]piridin-4-il]metil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando ([2-([piridin-3-ilmetil]oxi]piridin-4-il]metil)amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 65 en lugar de 3-metoxibencilamina.

35 punto de fusión: 186-188 °C.

Ejemplo 42

4-oxo-N-([2-([piridin-4-ilmetil]oxi]piridin-4-il]metil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando ([2-([piridin-4-ilmetil]oxi]piridin-4-il]metil)amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 63 en lugar de 3-metoxibencilamina.

40 punto de fusión: 230-231 °C.

Ejemplo 43

N-[(2-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]oxi)piridin-4-il)metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando [(2-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]oxi)piridin-4-il)metil]amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 41 en lugar de 3-metoxibencilamina.

5 punto de fusión: 176-179 °C.

Ejemplo 44

N-[(2-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil]oxi)piridin-4-il)metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando [(2-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil]oxi)piridin-4-il)metil]amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 43 en lugar de 3-metoxibencilamina.

10 punto de fusión: 198-202 °C.

Ejemplo 45

N-[(2-[(bifenil-4-il)metil]oxi)piridin-4-il)metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando [(2-[(bifenil-4-il)metil]oxi)piridin-4-il)metil]amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 61 en lugar de 3-metoxibencilamina.

15 punto de fusión: 209-211 °C.

Ejemplo 46

N-[(2-(etiloxi)piridin-4-il)metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando [(2-(etiloxi)piridin-4-il)metil]amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 69 en lugar de 3-metoxibencilamina.

20 punto de fusión: 153-157 °C.

Ejemplo 47

N-[(4-fluoro-3-(metiloxi)fenil)metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando 4-fluoro-3-metoxibencilamina (sintetizada mediante un método descrito en el documento WO03/029224 A1) en lugar de 3-metoxibencilamina.

25 punto de fusión: 190-194 °C.

Ejemplo 48

N-(4-morfolin-4-il)butil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando 4-(4-aminobutil)morfolina (sintetizada mediante un método descrito en Journal of Medicinal Chemistry (1997), 40(24), 3915-3925) en lugar de 3-metoxibencilamina.

30 punto de fusión: 114-117 °C.

Ejemplo 49

N-(3-morfolin-4-il)propil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando N-(3-aminopropil)morfolina en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 163-164 °C.

Ejemplo 50

N-(2-[3-(metiloxi)fenil]etil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando 2-(3-metoxifenil)etilamina en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 143-148 °C.

Ejemplo 51

N-{{3-(etiloxi)fenil}metil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando hidrocloreto de 1-{{3-(etiloxi)fenil}metanamina obtenida en el Ejemplo de Referencia 87 en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 181 °C.

5 Ejemplo 52

5-{{3-(((4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)carbonil)amino)metil}fenil}oxi}pentanoato de metilo

El compuesto se sintetizó usando hidrocloreto de 5-{{3-(aminometil)fenil}oxi}pentanoato de metilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 91 en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 133-134 °C.

10 Ejemplo 53

{{3-(((4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)carbonil)amino)metil}fenil}metil}carbamato de 1,1-dimetiletilo

El compuesto se sintetizó usando N-{{3-(aminometil)bencil}carbamato de t-butilo en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 180-183 °C.

Los siguientes Ejemplos 54 a 66 se sintetizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1 a partir de 6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 7.

15

Ejemplo 54

6-fluoro-N-{{3-(metiloxi)fenil}metil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

punto de fusión: 177-179 °C.

Ejemplo 55

20 6-fluoro-N-{{2-(metiloxi)fenil}metil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando 2-metoxibencilamina en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 192-194 °C.

Ejemplo 56

6-fluoro-N-{{4-(metiloxi)fenil}metil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

25 El compuesto se sintetizó usando 4-metoxibencilamina en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 187-189 °C.

Ejemplo 57

6-fluoro-N-{{2-((furan-3-ilmetil)oxi)piridin-4-il}metil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

30 El compuesto se sintetizó usando {{2-((furan-3-ilmetil)oxi)piridin-4-il}metil}amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 35 en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 179-184 °C.

Ejemplo 58

6-fluoro-N-{{2-{{3-(metiloxi)propil}oxi}piridin-4-il}metil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

35 El compuesto se sintetizó usando {{2-{{3-(metiloxi)propil}oxi}piridin-4-il}metil}amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 45 en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 134-135 °C.

Ejemplo 59

6-fluoro-4-oxo-N-{{2-((tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi)piridin-4-il}metil}-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando {{2-((tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi)piridin-4-il}metil}amina obtenida en el Ejemplo de

Referencia 29 en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 181-183 °C.

Ejemplo 60

6-fluoro-4-oxo-N-([2-(tetrahydrofurano-3-iloxi)piridin-4-il]metil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

- 5 El compuesto se sintetizó usando { [2-(tetrahydrofurano-3-iloxi)piridin-4-il]metil}amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 75 en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 173-175 °C.

Ejemplo 61

6-fluoro-N-([2-[(4-fluorofenil)oxi]piridin-4-il]metil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

- 10 El compuesto se sintetizó usando ([2-[(4-fluorofenil)oxi]piridin-4-il]metil)amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 71 en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 216-217 °C.

Ejemplo 62

6-fluoro-4-oxo-N-([3-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]fenil]metil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

- 15 El compuesto se sintetizó usando 1-[3-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]fenil]metanamina obtenida en el Ejemplo de Referencia 85 en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 169-170 °C.

Ejemplo 63

6-fluoro-4-oxo-N-([2-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)oxi]piridin-4-il]metil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

- 20 El compuesto se sintetizó usando ([2-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)oxi]piridin-4-il]metil)amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 31 en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 180-184 °C.

Ejemplo 64

6-fluoro-N-([2-(metiloxi)piridin-4-il]metil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

- 25 El compuesto se sintetizó usando [(2-metoxipiridin-4-il]metil)amina (sintetizada mediante un método descrito en Journal of Medicinal Chemistry (1993), 36(15), 2362-2372) en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 171-173 °C.

Ejemplo 65

N-([2-(etiloxi)piridin-4-il]metil)-6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

- 30 El compuesto se sintetizó usando ([2-(etiloxi)piridin-4-il]metil)amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 69 en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 199-201 °C.

Ejemplo 66

N-([3-(etiloxi)fenil]metil)-6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

- 35 El compuesto se sintetizó usando 1-[3-(etiloxi)fenil]metanamina obtenida en el Ejemplo de Referencia 87 en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 175-176 °C.

Los siguientes Ejemplos 67 a 82 se sintetizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1 a partir de 6-(metiloxi)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 8.

Ejemplo 67

6-(metiloxi)-N-{{3-(metiloxi)fenil}metil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

punto de fusión: 174-176 °C.

Ejemplo 68

5 6-(metiloxi)-N-{{2-(metiloxi)fenil}metil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando 2-metoxibencilamina en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 223-226 °C.

Ejemplo 69

6-(metiloxi)-N-{{4-(metiloxi)fenil}metil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

10 El compuesto se sintetizó usando 4-metoxibencilamina en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 221-223 °C.

Ejemplo 70

N-{{2-{{furan-3-ilmetil}oxi}piridin-4-il}metil}-6-(metiloxi)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

15 El compuesto se sintetizó usando {{2-{{furan-3-ilmetil}oxi}piridin-4-il}metil}amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 35 en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 226-228 °C.

Ejemplo 71

6-(metiloxi)-N-{{2-{{3-(metiloxi)propil}oxi}piridin-4-il}metil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

20 El compuesto se sintetizó usando {{2-{{3-(metiloxi)propil}oxi}piridin-4-il}metil}amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 45 en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 161-163 °C.

Ejemplo 72

6-(metiloxi)-4-oxo-N-{{2-{{(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi}piridin-4-il}metil}-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

25 El compuesto se sintetizó usando {{2-{{(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi}piridin-4-il}metil}amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 29 en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 200-202 °C.

Ejemplo 73

6-(metiloxi)-4-oxo-N-{{2-{{(tetrahydrofurano-3-iloxi)piridin-4-il}metil}-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

30 El compuesto se sintetizó usando {{2-{{(tetrahydrofurano-3-iloxi)piridin-4-il}metil}amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 75 en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 214-215 °C.

Ejemplo 74

N-{{2-{{(4-fluorofenil)oxi}piridin-4-il}metil}-6-(metiloxi)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

35 El compuesto se sintetizó usando {{2-{{(4-fluorofenil)oxi}piridin-4-il}metil}amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 71 en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 206-207 °C.

Ejemplo 75

6-(metiloxi)-4-oxo-N-{{3-{{(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi}fenil}metil}-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando 1-{{3-{{(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi}fenil}metil}metanamina obtenida en el Ejemplo de

Referencia 85 en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 181 °C.

Ejemplo 76

6-(metiloxi)-4-oxo-N-({2-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

- 5 El compuesto se sintetizó usando ({2-[(tetrahydro-2H-2-pirran-4-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 31 en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 218-220 °C.

Ejemplo 77

6-(metiloxi)-4-oxo-N-({2-[(3-tienilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

- 10 El compuesto se sintetizó usando ({2-[(3-tienilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 39 en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 201-202 °C.

Ejemplo 78

N-{{2-(etiloxi)piridin-4-il}metil}-6-(metiloxi)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

- 15 El compuesto se sintetizó usando {{2-(etiloxi)piridin-4-il}metil}amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 69 en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 211-213 °C.

Ejemplo 79

N-{{3-(etiloxi)fenil}metil}-6-(metiloxi)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

- 20 El compuesto se sintetizó usando hidrocloreto de 1-{{3-(etiloxi)fenil}metanamina} obtenida en el Ejemplo de Referencia 87 en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 184-185 °C.

Ejemplo 80

3-[[{6-(metiloxi)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il}carbonil]amino]metil]benzoato de metilo

- 25 El compuesto se sintetizó usando hidrocloreto de 3-(aminometil)benzoato de metilo (sintetizado mediante un método descrito en Pharmazie (1967), 22(9), 465-70 etc.) en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 224-226 °C.

Ejemplo 81

4-[[{6-(metiloxi)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il}carbonil]amino]metil]benzoato de metilo

- 30 El compuesto se sintetizó usando hidrocloreto de 4-(aminometil)benzoato de metilo en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 232-234 °C.

Ejemplo 82

5-{{3-[[{6-(metiloxi)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il}carbonil]amino]metil}fenil}oxi)pentanoato de metilo

- 35 El compuesto se sintetizó usando hidrocloreto de 5-{{3-[[{6-(metiloxi)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il}carbonil]amino]metil}fenil}oxi)pentanoato de metilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 91 en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 141-142 °C.

Los siguientes Ejemplo 83 al Ejemplo 85 se sintetizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1, a partir del 6-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 98.

Ejemplo 83

6-cloro-N-([3-(metiloxi)fenil]metil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

punto de fusión: 203-206 °C.

Ejemplo 84

- 5 6-cloro-4-oxo-N-({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando ({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 29 en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 190-194 °C.

Ejemplo 85

- 10 6-cloro-N-([4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]metil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando 4-fluoro-3-metoxibencilamina (sintetizada mediante un método de escrito en el documento WO03/029224 A1) en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 206-208 °C.

Ejemplo 86

- 15 N-([3-(metiloxi)fenil]metil)-6-nitro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando 6-nitro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 95.

punto de fusión: 174-180 °C.

- 20 Los siguientes Ejemplo 87 al Ejemplo 89 se sintetizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1 a partir de 6-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 9,

Ejemplo 87

6-metil-N-([3-(metiloxi)fenil]metil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

punto de fusión: 175-177 °C.

Ejemplo 88

- 25 6-metil-4-oxo-N-({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando ({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 29 en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 190-192 °C.

Ejemplo 89

- 30 N-({2-[(furan-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)-6-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando ({2-[(furan-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 35 en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 171-173 °C.

- 35 Los siguientes Ejemplo 90 y el Ejemplo 91 se sintetizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1 a partir de 4-oxo-6-trifluorometil-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 10.

Ejemplo 90

4-oxo-N-({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)-6-(trifluorometil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando ({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 29 en lugar de 3-metoxibencilamina.

- 40 punto de fusión: 184-186 °C.

Ejemplo 91

N-([3-(metiloxi)fenil]metil)-4-oxo-6-(trifluorometil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

punto de fusión: 186-187 °C.

5 Los siguientes Ejemplo 92 y el Ejemplo 93 se sintetizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1 a partir de 4-oxo-6-[(trifluorometil)oxi]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 11.

Ejemplo 92

4-oxo-N-({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)-6-[(trifluorometil)oxi]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando ({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 29 en lugar de 3-metoxibencilamina.

10 punto de fusión: 195-197 °C.

Ejemplo 93

N-([3-(metiloxi)fenil]metil)-4-oxo-6-[(trifluorometil)oxi]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

punto de fusión: 156-159 °C.

15 Los siguientes Ejemplo 94 y el Ejemplo 95 se sintetizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1 a partir de 5-(metiloxi)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 12.

Ejemplo 94

5-(metiloxi)-N-([3-(metiloxi)fenil]metil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

punto de fusión: 188-190 °C.

Ejemplo 95

20 5-(metiloxi)-4-oxo-N-({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando ({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 29 en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 189-192 °C.

25 Los siguientes Ejemplo 96 y el Ejemplo 97 se sintetizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1 a partir de 7-(metiloxi)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 13.

Ejemplo 96

7-(metiloxi)-N-([3-(metiloxi)fenil]metil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

punto de fusión: 228-230 °C.

Ejemplo 97

30 7-(metiloxi)-4-oxo-N-({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando ({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 29 en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 208-210 °C.

35 Los siguientes Ejemplo 98 y el Ejemplo 99 se sintetizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1 a partir de 8-(metiloxi)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 14.

Ejemplo 98

8-(metiloxi)-N-([3-(metiloxi)fenil]metil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

punto de fusión: 238-239 °C.

Ejemplo 99

40 8-(metiloxi)-4-oxo-N-({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando ({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 29 en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 194-196 °C.

- 5 Los siguientes Ejemplo 100 y el Ejemplo 101 se sintetizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1 a partir de 6-amino-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 96.

Ejemplo 100

6-amino-N-([3-(metiloxi)fenil]metil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

punto de fusión: 223-225 °C.

Ejemplo 101

- 10 6-amino-4-oxo-N-({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando ({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 29 en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 250-252 °C.

- 15 Los siguientes Ejemplo 102 y el Ejemplo 103 se sintetizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1 a partir de 4-oxo-6-[(fenilmetil)oxi]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 15.

Ejemplo 102

N-([3-(metiloxi)fenil]metil)-4-oxo-6-[(fenilmetil)oxi]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

punto de fusión: 179-182 °C.

Ejemplo 103

- 20 4-oxo-6-[(fenilmetil)oxi]-N-({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando ({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 29 en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 204-206 °C.

- 25 Los siguientes Ejemplo 104 y el Ejemplo 105 se sintetizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1 a partir de 6-yodo-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 16.

Ejemplo 104

6-yodo-N-([3-(metiloxi)fenil]metil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

punto de fusión: 219-220 °C.

Ejemplo 105

- 30 6-yodo-4-oxo-N-({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando ({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 29 en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 204-207 °C.

- 35 El Ejemplo 106 y el Ejemplo 107 se sintetizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1 a partir de 4-oxo-5-[(2-feniletil)oxi]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 19.

Ejemplo 106

N-([3-(metiloxi)fenil]metil)-4-oxo-5-[(2-feniletil)oxi]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

punto de fusión: 150-151 °C.

Ejemplo 107

- 40 4-oxo-5-[(2-feniletil)oxi]-N-({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando ({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 29 en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 172-174 °C.

- 5 El Ejemplo 108 y el Ejemplo 109 se sintetizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1 a partir de 5-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 17.

Ejemplo 108

5-metil-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

punto de fusión: 150-152 °C.

Ejemplo 109

- 10 5-metil-4-oxo-N-({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando ({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 29 en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 164-165 °C.

- 15 El Ejemplo 110 al Ejemplo 112 se sintetizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1 a partir de 5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 18.

Ejemplo 110

5-fluoro-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

punto de fusión: 159-161 °C.

Ejemplo 111

- 20 5-fluoro-4-oxo-N-({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando ({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 29 en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 187-189 °C.

Ejemplo 112

- 25 5-fluoro-N-[[2-(metiloxi)piridin-4-il]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando [(2-metoxipiridin-4-il)metil]amina (sintetizada mediante un método descrito en Journal of Medicinal Chemistry (1993), 36(15), 2362-2372) en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 189-191 °C.

- 30 El Ejemplo 113 al Ejemplo 115 se sintetizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1 a partir de 5,6-difluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 22.

Ejemplo 113

5,6-difluoro-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

punto de fusión: 189-191 °C.

Ejemplo 114

- 35 5,6-difluoro-4-oxo-N-({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando ({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 29 en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 198-199 °C.

Ejemplo 115

- 40 5,6-difluoro-N-[[2-(metiloxi)piridin-4-il]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando [(2-metoxipiridin-4-il)metil]amina (sintetizada mediante un método descrito en Journal of Medicinal Chemistry (1993), 36(15), 2362-2372) en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 214-216 °C.

- 5 El Ejemplo 116 y el Ejemplo 117 se sintetizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1 a partir de 6-(morfolin-4-ilmetil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 20.

Ejemplo 116

N-([3-(metiloxi)fenil]metil)-6-(morfolin-4-ilmetil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

punto de fusión: 126-129 °C.

Ejemplo 117

- 10 6-(morfolin-4-ilmetil)-4-oxo-N-({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando ({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 29 en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 186-189 °C.

Ejemplo 118

- 15 6-[(metiloxi)metil]-4-oxo-N-({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 en forma de un polvo de color blanco a partir de 6-[(metiloxi)metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 21, usando ({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 29 en lugar de 3-metoxibencilamina.

- 20 punto de fusión: 132-134 °C.

El Ejemplo 119 y el Ejemplo 120 se sintetizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1 a partir de 6-ciano-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 23.

Ejemplo 119

6-ciano-4-oxo-N-({2-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

- 25 El compuesto se sintetizó usando ({2-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 31 en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 218-222 °C.

Ejemplo 120

6-ciano-N-([4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]metil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

- 30 El compuesto se sintetizó usando 4-fluoro-3-metoxibencilamina (sintetizada mediante un método descrito en el documento WO03/029224 A1) en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 242-244 °C.

Ejemplo 121

2-([6,7-bis(metiloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)quinazolin-4(3H)-ona

- 35 A una suspensión de ácido 4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxílico (150 mg, 0,788 mmol) obtenida mediante un método descrito en Journal of Medicinal Chemistry (1979), 22(1), 44-8, etc. en THF (4 ml) se le añadieron cloruro de oxalilo (103 µl, 1,18 mmol) y DMF (una gota) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se suspendió de nuevo en THF (4 ml), se añadieron hidrocloreto de 6,7-bis(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (136 mg, 0,946 mmol) y trietilamina (241 µl, 1,73 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo, se lavó 3 veces con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título (8,2 mg, 2,8%) en forma de un sólido incoloro.
- 40

punto de fusión: 104-105 °C.

Ejemplo 122

2-[(4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]quinazolin-4(3H)-ona

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 121 usando 4-fenilpiperidina en lugar de hidrocloreuro de 6,7-bis(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

5 punto de fusión: 151-152 °C.

Ejemplo 123

2-[(4-fenilpiperazin-1-il)carbonil]quinazolin-4(3H)-ona

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 121 usando 1-fenilpiperazina en lugar de hidrocloreuro de 6,7-bis(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

10 punto de fusión: 217-218 °C.

Ejemplo 124

2-[(4-(feniloxi)piperidin-1-il)carbonil]quinazolin-4(3H)-ona

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 121 usando 4-fenoxi-piperidina en lugar de hidrocloreuro de 6,7-bis(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

15 punto de fusión: 154-155 °C.

Ejemplo 125

N-({3-[(metilsulfonyl)amino]fenil}metil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

20 A una solución de N-[(3-aminofenil)metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida (100 mg, 0,340 mmol) obtenida en el Ejemplo 227 en THF (2 ml) se le añadieron cloruro de metanosulfonyl (31,6 µl) y trietilamina (56,8 µl, 0,408 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se seccó sobre sulfato sódico anhidro. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida y los cristales obtenidos se recrystalizaron en acetato de etilo para dar el compuesto del título (112 mg, 88%) en forma de un polvo de color blanco.

25 punto de fusión: 240-248 °C.

Ejemplo 126

N-[(3-[(metilamino)carbonil]amino]fenil)metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 125 a partir de N-[(3-aminofenil)metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida obtenida en el Ejemplo 227 e isocianato de metilo.

30 punto de fusión: 331-332 °C.

Ejemplo 127

N-[(3-(acetilamino)fenil)metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 125 a partir de N-[(3-aminofenil)metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida obtenida en el Ejemplo 227 y cloruro de acetilo.

35 punto de fusión: 260-265 °C.

Ejemplo 128

oxo{3-[(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)carbonil]amino}metil}fenil}amino}acetato de metilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 125 a partir de N-[(3-aminofenil)metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida obtenida en el Ejemplo 227 y cloro(oxo)acetato de metilo.

40 punto de fusión: 228-229 °C.

Ejemplo 129

3-oxo-3-[(3-[(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)carbonil]amino}metil}fenil}amino}propanoato de metilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 125 a partir de N-[(3-aminofenil)metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida obtenida en el Ejemplo 227 y 3-cloro-3-oxopropionato de metilo.

punto de fusión: 211-212 °C.

Ejemplo 130

- 5 [3-({(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)carbonil}amino)metil}fenil]carbamato de metilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 125 a partir de N-[(3-aminofenil)metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida obtenida en el Ejemplo 227 y cloroformiato de metilo.

punto de fusión: 262-263 °C.

Ejemplo 131

- 10 N-[(3-({(metilsulfonil)amino)metil}fenil)metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 125 a partir de hidrocloreto de N-[(3-(aminometil)fenil)metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida obtenida en el Ejemplo 15 y cloruro de metanosulfonilo.

punto de fusión: 194 °C.

- 15 **Ejemplo 132**

N-[(3-({(metilamino)carbonil}amino)metil}fenil)metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 125 a partir de hidrocloreto de N-[(3-(aminometil)fenil)metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida obtenida en el Ejemplo 15 e isocianato de metilo.

punto de fusión: 228-229 °C.

- 20 **Ejemplo 133**

N-[(3-({(acetilamino)metil}fenil)metil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 125 a partir de hidrocloreto de N-[(3-(aminometil)fenil)metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida obtenida en el Ejemplo 15 y cloruro de acetilo.

punto de fusión: 242-257 °C.

- 25 **Ejemplo 134**

oxo-[(3-({(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)carbonil}amino)metil}fenil)metil]amino)acetato de metilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 125 a partir de hidrocloreto de N-[(3-(aminometil)fenil)metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida obtenida en el Ejemplo 15 y cloro(oxo)acetato de metilo.

- 30 punto de fusión: 193-194 °C.

Ejemplo 135

4-oxo-N-[(3-({(tetrahydrofurano-3-ilcarbonil)amino}fenil)metil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

- 35 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 125 a partir de N-[(3-aminofenil)metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida obtenida en el Ejemplo 227 y cloruro de tetrahydrofurano-3-carbonilo (sintetizado mediante un método descrito en Chemische Berichte (1988), 121(3), 485-92, etc.).

punto de fusión: 225 °C.

Ejemplo 136

N-[(3-({(furan-3-ilcarbonil)amino}fenil)metil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

- 40 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 125 a partir de N-[(3-aminofenil)metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida obtenida en el Ejemplo 227 y cloruro de furan-3-carbonilo (sintetizado mediante el método descrito en la patente de Estados Unidos N° 3.551.571).

punto de fusión: 249 °C.

Ejemplo 137

4-oxo-N-[(3-[(tetrahydrofurano-3-ilcarbonil)amino]metil]fenil]metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

- 5 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 125 a partir de hidrocloreto de N-[(3-(aminometil)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida obtenida en el Ejemplo 15 y cloruro de tetrahydrofurano-3-carbonilo (sintetizado mediante un método descrito en Chemische Berichte (1988), 121(3), 485-92, etc.).

punto de fusión: 189-190 °C.

Ejemplo 138

N-[(3-[(furan-3-ilcarbonil)amino]metil]fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

- 10 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 125 a partir de hidrocloreto de N-[(3-(aminometil)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida obtenida en el Ejemplo 15 y cloruro de furan-3-carbonilo (sintetizado mediante un método descrito en la patente de Estados Unidos N° 3.551.571).

punto de fusión: 227-228 °C.

Ejemplo 139

- 15 N-[(3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-6-(propanoilamino)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

- A una solución de 6-amino-N-[(3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida (120 mg, 370 mmol) obtenida en el Ejemplo 100 y trietilamina (60 µl) en THF (15 ml) se le añadió cloruro de propionilo (0,04 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, 20 hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo obtenido se recristalizó en acetato de etilo-éter dietílico para dar el compuesto del título (83 mg, 59%).

punto de fusión: 222-223 °C.

Los siguientes Ejemplo 140 al Ejemplo 143 se sintetizaron de la misma manera que en el Ejemplo 139.

Ejemplo 140

- 25 6-(acetilamino)-N-[(3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando cloruro de acetilo en lugar de cloruro de propionilo.

punto de fusión: 209-210 °C.

Ejemplo 141

N-[(3-(metiloxi)fenil]metil]-6-[(metilsulfonil)amino]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

- 30 El compuesto se sintetizó usando cloruro de metilsulfonilo en lugar de cloruro de propionilo.

punto de fusión: 245-248 °C.

Ejemplo 142

6-[(metilsulfonil)amino]-4-oxo-N-({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

- 35 El compuesto se sintetizó usando 6-amino-4-oxo-N-({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida obtenida en el Ejemplo 101 en lugar de 6-amino-N-[(3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida y cloruro de metilsulfonilo en lugar de cloruro de propionilo.

punto de fusión: 198-201 °C.

Ejemplo 143

- 40 N-[(3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-6-[(feniloxi)acetil]amino-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando cloruro de fenoxiacetilo en lugar de cloruro de propionilo.

punto de fusión: 207-209 °C.

Ejemplo 144

6-hidroxi-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

A una suspensión de N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-6-[(fenilmetil)oxi]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida (2,00 g, 4,81 mmol) obtenida en el Ejemplo 102 en THF (50 ml)-metanol (20 ml) se le añadió paladio al 10% sobre carbono (500 mg) en una atmósfera de hidrógeno (1 atm), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El material insoluble se retiró por filtración, y la mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (1,60 g, 100%). Una parte de los cristales en bruto (150 mg) se recrystalizó en etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (129 mg).

punto de fusión: 268-271 °C.

Ejemplo 145

6-(etiloxi)-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

A una solución de 6-hidroxi-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida (120 mg, 368 µmol) obtenida en el Ejemplo 144 en THF (3 ml)-DMF (1 ml) se le añadieron carbonato de cesio (120 mg, 368 µmol) y yoduro de etilo (29 µl, 368 µmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron de nuevo carbonato de cesio (120 mg, 368 µmol) y yoduro de etilo (58 µl, 736 µmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada. Después del secado sobre sulfato sódico anhidro, la capa se concentró, y el residuo concentrado obtenido se purificó por HPLC preparativa. Los cristales en bruto obtenidos se recrystalizaron en etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (27 mg, 21%).

punto de fusión: 163-165 °C.

Ejemplo 146

6-ciano-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

A una suspensión de 6-yodo-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida (1,00 g, 2,30 mmol) obtenida en el Ejemplo 104 y cianuro de cinc (148 mg, 1,26 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (132 mg, 115 µmol) y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante 3 h. Después de dejarla enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo concentrado obtenido se suspendió en acetato de etilo, y el material insoluble se recogió por filtración para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (537 mg, 70%). Una parte de los cristales en bruto (200 mg) se recrystalizaron en etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (193 mg).

punto de fusión: 206-208 °C.

Ejemplo 147

6-ciano-4-oxo-N-({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

A una suspensión de 6-yodo-4-oxo-N-({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida (500 mg, 988 µmol) obtenida en el Ejemplo 105 y cianuro de cinc (63,8 mg, 543 µmol) en DMF (5 ml) se le añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (57,1 mg, 49,4 µmol), y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante 3 h. Después de dejarla enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo concentrado obtenido se disolvió en acetato de etilo-THF, y la solución se lavó con agua y salmuera saturada. La solución se seccó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y los cristales en bruto obtenidos se recrystalizaron en etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (141 mg, 35%).

punto de fusión: 230-233 °C.

Ejemplo 148

4-oxo-N²-({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)-3,4-dihidroquinazolin-2,6-dicarboxamida

Se disolvió 6-ciano-4-oxo-N-({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida (240 mg, 593 µmol) obtenida en el Ejemplo 147 en ácido sulfúrico conc. (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se agitó con calentamiento a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo, y se basificó con hidrogenocarbonato sódico. Después de la extracción con un disolvente mixto de acetato de etilo-THF, la mezcla se lavó con salmuera saturada. Después del secado sobre sulfato sódico anhidro, la mezcla se concentró. Los cristales en bruto obtenidos se recrystalizaron en etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (154 mg, 61%).

punto de fusión: 237-239 °C.

Ejemplo 149

N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-6-[[[3-(metiloxi)fenil]metil]amino]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

- 5 Una solución de 6-(bromometil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo (300 mg, 964 µmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 20, 3-metoxibencilamina (529 mg, 3,86 mmol) en DMF (6 ml) se agitó con calentamiento a 90 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadieron acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 N. El material insoluble precipitado se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo. El sólido obtenido se suspendió en hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y, después del secado sobre sulfato sódico anhidro, la mezcla se concentró. Los cristales en bruto obtenidos se recrystalizaron en etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (125 mg, 28%).

punto de fusión: 134-136 °C.

Ejemplo 150

N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-6-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

- 15 A una suspensión de 6-yodo-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida (300 mg, 689 µmol) obtenida en el Ejemplo 104, ácido fenilborónico (126 mg, 1,03 mmol) y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (515 µl, 1,03 mmol) en tolueno (3 ml)-etanol (1 ml) se le añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (16 mg, 14 µmol), y la mezcla se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 6 h. Se añadieron de nuevo ácido fenilborónico (41 mg, 340 µmol), una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (515 µl, 1,03 mmol) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (16 mg, 14 µmol), y la mezcla se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 12 h. Después de dejarla enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo concentrado obtenido se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y, después del secado sobre sulfato sódico anhidro, la capa orgánica se concentró. Los cristales en bruto obtenidos se recrystalizaron en etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (170 mg, 64%).

punto de fusión: 202-204 °C.

Ejemplo 151

N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-6-(1,3-tiazol-2-iltio)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

- 30 Una solución de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (1320 mg, 14 µmol) y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfina)xanteno (16 mg, 28 µmol) en tolueno (6 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 5 min. A esta mezcla se le añadieron 6-yodo-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida (300 mg, 689 µmol) obtenida en el Ejemplo 104, 2-mercaptotiazol (81 mg, 689 µmol) y terc-butirato potásico (240 mg, 2,14 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 100 °C durante 4 h. Después de dejarla enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo concentrado obtenido se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y, después del secado sobre sulfato sódico anhidro, la capa orgánica se concentró. El residuo concentrado obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50-83%/hexano), y se recrystalizó en etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (63,5 mg, 21%).

punto de fusión: 170-172 °C.

40 Ejemplo 152

tiocarbamato de O-{2-[[[3-(metiloxi)fenil]metil]amino]carbonil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il}dimetilo

- 45 A una solución de 6-hidroxi-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida (500 mg, 1,54 mmol) obtenida en el Ejemplo 144 y cloruro de N,N-dimetiltiocarbamoilo (380 mg, 3,08 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (345 mg, 3,08 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml) en refrigeración con hielo. El material insoluble precipitado se recogió por filtración y el sólido se lavó con agua, etanol y éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (608 mg, 96%).

punto de fusión: 207-209 °C.

Ejemplo 153

- 50 tiocarbamato de S-{2-[[[3-(metiloxi)fenil]metil]amino]carbonil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il}dimetilo

Una mezcla de tiocarbamato de O-{2-[[3-(metiloxi)fenil]metil]amino}carbonil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il]dimetilo (540 mg, 1,31 mmol) obtenido en el Ejemplo 152 y N,N-dietilanilina (5 ml) se agitó con calentamiento a 210 °C durante 7 h. Después de dejarla enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 3 N (30 ml). El material insoluble precipitado se recogió por filtración y el sólido se lavó con agua, etanol y éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color gris pálido (440 mg, 82%).

punto de fusión: 171-173 °C.

Ejemplo 154

6-mercapto-N-{[3-(metiloxi)fenil]metil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

A una suspensión de tiocarbamato de S-{2-[[3-(metiloxi)fenil]metil]amino}carbonil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il]dimetilo (380 mg, 921 µmol) obtenido en el Ejemplo 153 en metanol (10 ml) se le añadió hidróxido potásico (259 mg, 4,61 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Después de dejarla enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo concentrado se disolvió en agua. La mezcla se acidificó (pH 2-3) con ácido clorhídrico 1 N, y se extrajo con un disolvente mixto de acetato de etilo-THF. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y, después del secado sobre sulfato sódico anhidro, la capa orgánica se concentró. El residuo concentrado obtenido se cristalizó en etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (300 mg, 95%).

punto de fusión: 170-172 °C.

Ejemplo 155

N-{[3-(metiloxi)fenil]metil}-6-(metiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

A una solución de 6-mercapto-N-{[3-(metiloxi)fenil]metil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida (270 mg, 791 µmol) obtenida en el Ejemplo 154 y yoduro de metilo (49 µl, 791 µmol) en THF (5 ml) se le añadió trietilamina (110 µl, 791 µmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y, después del secado sobre sulfato sódico anhidro, la capa orgánica se concentró. El residuo concentrado obtenido se cristalizó en etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (240 mg, 85%).

punto de fusión: 168-170 °C.

Ejemplo 156

N-{[3-(metiloxi)fenil]metil}-6-(metilsulfonil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

A una solución de N-{[3-(metiloxi)fenil]metil}-6-(metiltio)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida (60 mg, 170 µmol) obtenida en el Ejemplo 155 en cloroformo (2 ml) se le añadió ácido m-cloroperbenzoico (84 mg, 340 µmol) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó con calentamiento a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y, después del secado sobre sulfato sódico anhidro, la capa orgánica se concentró. El residuo concentrado obtenido se cristalizó en etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (62 mg, 95%).

punto de fusión: 186-188 °C.

Ejemplo 157

N-{[3-(metiloxi)fenil]metil}-4-oxo-6-[(2-oxo-2-feniletil)oxi]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

A una suspensión de 6-hidroxi-N-{[3-(metiloxi)fenil]metil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida (300 mg, 922 µmol) obtenida en el Ejemplo 144 y cloruro de fenacilo (201 mg, 1,01 mmol) en acetona (2 ml) se le añadió carbonato potásico (191 mg, 1,38 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 60 °C durante 2 h. Se añadió de nuevo bromuro de fenacilo (50 mg, 250 µmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo concentrado obtenido se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (144 mg, 35%).

punto de fusión: 168-169 °C.

Ejemplo 158

N-{[3-(metiloxi)fenil]metil}-4-oxo-6-(1H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

A una solución de 6-ciano-N-{[3-(metiloxi)fenil]metil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida (100 mg, 299 µmol) obtenida en el Ejemplo 146 en DMF (3 ml) se le añadieron azida sódica (97,0 mg, 1,50 mmol) y cloruro de amonio

(80,0 mg, 1,50 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 °C durante 24 h. Después de dejarla enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió agua. El material insoluble precipitado se recogió por filtración. El sólido se lavó con agua y acetato de etilo, se suspendió en etanol y se calentó a reflujo. Después de dejarlo enfriar a temperatura ambiente, el material insoluble se recogió por filtración para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (105 mg, 93%).

punto de fusión: 258-260 °C.

Ejemplo 159

N-([3-(metiloxi)fenil]metil)-4-oxo-5-[(fenilmetil)oxi]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

A una solución de alcohol bencílico (99 mg, 920 µmol) en DMA (6 ml) se le añadió hidruro sódico (al 60% en una dispersión de aceite, 122 mg, 3,06 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió 5-fluoro-N-([3-(metiloxi)fenil]metil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida (200 mg, 611 µmol) obtenida en el Ejemplo 110, y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se ajustó a pH 3-4 con ácido clorhídrico 1 N. La mezcla se extrajo con un disolvente mixto de acetato de etilo-THF. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y, después del secado sobre sulfato sódico anhidro, la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo concentrado obtenido se cristalizó en etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (207 mg, 81%).

punto de fusión: 188-190 °C.

Los siguientes Ejemplo 160 al Ejemplo 174 se sintetizaron de la misma manera que en el Ejemplo 159.

Ejemplo 160

N-([3-(metiloxi)fenil]metil)-4-oxo-5-[(3-fenilpropil)oxi]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando 3-fenilpropanol en lugar de alcohol bencílico.

punto de fusión: 165-167 °C.

Ejemplo 161

N-([3-(metiloxi)fenil]metil)-4-oxo-5-[(2-feniletil)tio]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando 2-feniletanotiol en lugar de alcohol bencílico.

punto de fusión: 178-180 °C.

Ejemplo 162

ácido 4-[(2-[(3-(metiloxi)fenil]metil)amino)carbonil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il]oxi]metil]benzoico

El compuesto se sintetizó usando ácido 4-(hidroximetil)benzoico en lugar de alcohol bencílico.

punto de fusión: 268-270 °C.

Ejemplo 163

5-[(4-fluorofenil)metil]oxi]-N-([3-(metiloxi)fenil]metil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando 4-fluorobencil alcohol en lugar de alcohol bencílico.

punto de fusión: 216-218 °C.

Ejemplo 164

N-([3-(metiloxi)fenil]metil)-5-[(4-(metiloxi)fenil]metil]oxi]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando 4-metoxibencil alcohol en lugar de alcohol bencílico.

punto de fusión: 197-199 °C.

Ejemplo 165

N-([3-(metiloxi)fenil]metil)-4-oxo-5-[(piridin-3-ilmetil)oxi]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando 3-piridinametanol en lugar de alcohol bencílico.

punto de fusión: 191-193 °C.

Ejemplo 166

ácido 3-[(2-[(3-(metiloxi)fenil)metil]amino)carbonil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)oxi)metil]benzoico

El compuesto se sintetizó usando ácido 3-(hidroximetil)benzoico en lugar de alcohol bencílico.

5 punto de fusión: 246-248 °C.

Ejemplo 167

ácido 2-[(2-[(3-(metiloxi)fenil)metil]amino)carbonil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)oxi)metil]benzoico

El compuesto se sintetizó usando ácido 2-(hidroximetil)benzoico en lugar de alcohol bencílico.

punto de fusión: 193-195 °C.

10 **Ejemplo 168**

N-[(3-(metiloxi)fenil)metil]-5-[(2-metil-2-fenilpropil)oxi]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando 2-metil-2-fenilpropan-1-ol en lugar de alcohol bencílico.

punto de fusión: 145-147 °C.

Ejemplo 169

15 5-[(2-ciclohexiletil)oxi]-N-[(3-(metiloxi)fenil)metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando 2-ciclohexiletanol en lugar de alcohol bencílico.

punto de fusión: 130-132 °C.

Ejemplo 170

N-[(3-(metiloxi)fenil)metil]-4-oxo-5-[(2-piperidin-1-iletil)oxi]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

20 El compuesto se sintetizó usando N-(2-hidroxietil)piperidina en lugar de alcohol bencílico.

punto de fusión: 225-227 °C.

Ejemplo 171

N-[(3-(metiloxi)fenil)metil]-5-[(2-morfolin-4-iletil)oxi]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando N-(2-hidroxietil)morfolina en lugar de alcohol bencílico.

25 punto de fusión: 130-132 °C.

Ejemplo 172

N-[(3-(metiloxi)fenil)metil]-4-oxo-5-[(2-[(fenilmetil)oxi]etil)oxi]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando 2-(benciloxi)etanol en lugar de alcohol bencílico.

punto de fusión: 136-138 °C.

30 **Ejemplo 173**

ácido {4-[(2-[(3-(metiloxi)fenil)metil]amino)carbonil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)oxi)metil]fenil}oxi}acético

El compuesto se sintetizó usando ácido 4-(hidroximetil)fenoxiacético en lugar de alcohol bencílico.

punto de fusión: 133-135 °C.

Ejemplo 174

35 ácido {4-[(2-[(3-(metiloxi)fenil)metil]amino)carbonil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)oxi)metil]fenil}acético

El compuesto se sintetizó usando ácido 4-(hidroximetil)fenilacético en lugar de alcohol bencílico.

punto de fusión: 215-217 °C.

Ejemplo 175

4-oxo-5-[(fenilmetil)oxi]-N-({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó de la misma manera que en el Ejemplo 159 a partir de 5-fluoro-4-oxo-N-({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida obtenida en el Ejemplo 111.

5 punto de fusión: 190-192 °C.

Los siguientes Ejemplo 176 al Ejemplo 181 se sintetizaron de la misma manera que en el Ejemplo 159 a partir de 5,6-difluoro-N-({3-(metiloxi)fenil}metil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida obtenida en el Ejemplo 113.

Ejemplo 176

6-fluoro-5-[(4-fluorofenil)metil]oxi]-N-({3-(metiloxi)fenil}metil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

10 El compuesto se sintetizó usando 4-fluorobencil alcohol en lugar de alcohol bencílico.

punto de fusión: 195-197 °C.

Ejemplo 177

ácido 4-({6-fluoro-2-[(3-(metiloxi)fenil)metil]amino)carbonil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)oxi)metil]benzoico

El compuesto se sintetizó usando ácido 4-(hidroximetil)benzoico en lugar de alcohol bencílico.

15 punto de fusión: 248-250 °C.

Ejemplo 178

6-fluoro-N-({3-(metiloxi)fenil}metil)-4-oxo-5-[(2-fenilet)oxi]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando 2-feniletanol en lugar de alcohol bencílico.

punto de fusión: 134-135 °C.

Ejemplo 179

ácido 4-[(6-fluoro-2-[(3-(metiloxi)fenil)metil]amino)carbonil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)oxi)etil]benzoico

Se añadió gota a gota una solución de 5, 6-difluoro-N-({3-(metiloxi)fenil}metil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida (500 mg, 1,45 mmol) obtenida en el Ejemplo 113 y ácido 4-(2-hidroxietil)benzoico (241 mg, 1,45 mmol) en DMA (5 ml) a una suspensión de hidruro sódico al 60% (165 mg, 4,34 mmol) en DMA (2,5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y después a 80 °C durante 1,5 h con calentamiento. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, y se añadieron gota a gota sucesivamente agua (5 ml), acetato de etilo (10 ml), ácido clorhídrico 1 N (6 ml) y hexano (10 ml). El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua y metanol. El sólido obtenido se suspendió en metanol, y la mezcla se agitó con calentamiento a 70 °C durante 30 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con metanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (501 mg, 70%).

30 punto de fusión: 227-229 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,18 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,73 (3H, s), 4,32 (2H, t, J = 6,9 Hz), 4,44 (2H, d, J = 6,0 Hz), 6,81-6,84 (1H, m), 6,89-6,92 (2H, m), 7,46 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,24 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,53 (1H, dd, J = 6,3, 4,8 Hz), 7,79 (1H, t, J = 9,6 Hz), 7,87 (2H, d, J = 8,1 Hz), 9,50 (1H, t, J = 6,3 Hz), 12,20 (1H, s a), 12,87 (1H, s a).

Ejemplo 180

6-fluoro-5-[(2-(4-fluorofenil)etil)oxi]-N-({3-(metiloxi)fenil}metil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando 2-(4-fluorofenil)etanol en lugar de alcohol bencílico.

punto de fusión: 146-148 °C.

Ejemplo 181

5-[(2-(4-aminofenil)etil)oxi]-6-fluoro-N-({3-(metiloxi)fenil}metil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando 2-(4-aminofenil)etanol en lugar de alcohol bencílico.

punto de fusión: 129-131 °C.

Los siguientes Ejemplo 182 y el Ejemplo 183 se sintetizaron de la misma manera que en el Ejemplo 159 a partir de 5,6-difluoro-4-oxo-N-({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida obtenida en el Ejemplo 114.

5 Ejemplo 182

6-fluoro-5-[(4-fluorofenil)metil]oxi-4-oxo-N-({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando 4-fluorobencil alcohol en lugar de alcohol bencílico.

punto de fusión: 183-185 °C.

10 Ejemplo 183

ácido 4-[(6-fluoro-4-oxo-2-[(2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)amino]carbonil)-3,4-dihidroquinazolin-5-il]oxi]metil]benzoico

El compuesto se sintetizó usando ácido 4-(hidroximetil)benzoico en lugar de alcohol bencílico.

punto de fusión: 263-265 °C.

15 Ejemplo 184

ácido 4-[(6-fluoro-2-[(2-(metiloxi)piridin-4-il]metil)amino]carbonil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il]oxi]metil]benzoico

El compuesto se sintetizó de la misma manera que en el Ejemplo 159 a partir de ácido 4-(hidroximetil)benzoico y 5,6-difluoro-N-({2-(metiloxi)piridin-4-il}metil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida obtenida en el Ejemplo 115.

punto de fusión: 231-233 °C.

20 Ejemplo 185

N-({3-(metiloxi)fenil}metil)-4-oxo-5-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

Una solución de 5-fluoro-N-({3-(metiloxi)fenil}metil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida (100 mg, 309 µmol) obtenida en el Ejemplo 110 y 2-feniletilamina (187 mg, 1,55 mmol) en N,N-dimetilacetamida (2 ml) se agitó con calentamiento a 80 °C durante 2 días. Se añadió 2-feniletilamina (93 mg, 770 µmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 °C durante un día. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió acetato de etilo. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 0,1 N y salmuera saturada. Después del secado sobre sulfato sódico anhidro, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo concentrado obtenido se cristalizó en etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (68 mg, 51%).

punto de fusión: 164-166 °C.

30 Ejemplo 186

6-fluoro-N-({3-(metiloxi)fenil}metil)-5-[(3-(metiloxi)fenil)metil]amino-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó de la misma manera que en el Ejemplo 185 a partir de 5,6-difluoro-N-({3-(metiloxi)fenil}metil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida obtenida en el Ejemplo 113 y 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 141-143 °C.

35 Ejemplo 187

5-[(4-cianofenil)metil]oxi-N-({3-(metiloxi)fenil}metil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

A una solución de 5-fluoro-N-({3-(metiloxi)fenil}metil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida (1,40 g, 4,28 mmol) obtenida en el Ejemplo 110 en N,N-dimetilacetamida (20 ml) se le añadió hidruro sódico (al 60% en una dispersión de aceite, 856 mg, 21,4 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió 4-yodobencil alcohol (1,50 g, 6,42 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se ajustó a pH 3-4 con ácido clorhídrico 1 N, y se diluyó con un disolvente mixto de acetato de etilo-THF. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y, después del secado sobre sulfato sódico anhidro, la capa orgánica se concentró a presión reducida para dar un polvo de color amarillo pálido (1,70 g). A una suspensión (10 ml) del polvo de color amarillo pálido que se ha mencionado anteriormente (1,14 g) y cianuro de cinc (72 mg, 610 µmol) en DMF se le añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (64 mg, 55 µmol) y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante 6 h. Después de dejarla enfriar

a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo concentrado obtenido se disolvió en acetato de etilo-THF, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. Después del secado sobre sulfato sódico anhidro, la mezcla se concentró. El residuo concentrado obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 25-50%/hexano). Los cristales en bruto obtenidos se recrystalizaron en etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (46 mg, 0,4%).

punto de fusión: 218-220 °C.

Ejemplo 188

4-[[2-[[[3-(metiloxi)fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il]oxi]metil]benzoato de etilo

A una suspensión de ácido 4-[[2-[[[3-(metiloxi)fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il]oxi]metil]benzoico (100 mg, 218 µmol) obtenido en el Ejemplo 162 y EtOH (100 µl) en THF (4 ml) se le añadieron hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (63 mg, 326 µmol) y 4-dimetilaminopiridina (2,5 mg, 21 µmol), y la mezcla se agitó a 40 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con ácido clorhídrico 0,1 N, agua y salmuera saturada. La mezcla se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado obtenido se cristalizó en etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (95 mg, 89%).

punto de fusión: 205-207 °C.

Ejemplo 189

5-[[4-(aminocarbonil)fenil]metil]oxi]-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

A una suspensión de ácido 4-[[2-[[[3-(metiloxi)fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il]oxi]metil]benzoico (100 mg, 218 µmol) obtenido en el Ejemplo 162 en THF (4 ml) se le añadieron hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (63 mg, 326 µmol) y sal 1-hidroxi-1H-benzotriazol amonio (50 mg, 326 µmol), y la mezcla se agitó a 40 °C durante 15 h. Se añadieron de nuevo hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (63 mg, 326 µmol), sal 1-hidroxi-1H-benzotriazol amonio (50 mg, 326 µmol) y DMF (2 ml), y la mezcla se agitó a 40 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con un disolvente mixto de acetato de etilo-THF, y se lavó con agua, ácido clorhídrico 0,1 N, hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y salmuera saturada. Después del secado sobre sulfato sódico anhidro, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo concentrado obtenido se cristalizó en etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (80 mg, 80%).

punto de fusión: 267-269 °C.

Ejemplo 190

5-hidroxi-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

A una solución de 2-(4-clorofenil)etanol (87 mg, 556 µmol) en DMA (5 ml) se le añadió hidruro sódico (al 60% en aceite, 92 mg, 2,32 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió 5-fluoro-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida (150 mg, 463 µmol) obtenida en el Ejemplo 110, y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se ajustó a pH 3-4 con ácido clorhídrico 1 N y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y, después del secado sobre sulfato sódico anhidro, la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo concentrado obtenido se cristalizó en etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (110 mg, 73%).

punto de fusión: 187-189 °C.

Ejemplo 191

6-fluoro-5-hidroxi-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

A una solución de 5, 6-difluoro-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida (100 mg, 290 µmol) obtenida en el Ejemplo 113 en N,N-dimetilacetamida (2 ml) se le añadió hidruro sódico (al 60% en una dispersión de aceite, 46 mg, 1,16 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió 2-feniletanol (53 mg, 430 µmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 3-4 con ácido clorhídrico 1 N y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y, después del secado sobre sulfato sódico anhidro, la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se purificó por HPLC preparativa. Los cristales en bruto obtenidos se cristalizaron en etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (25 mg, 25%).

punto de fusión: 201-203 °C.

Ejemplo 192

N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-5-({[4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]metil}oxi)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

5 A una solución de 5-[[[4-(cianofenil)metil]oxi]-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida (130 mg, 295 µmol) obtenida en el Ejemplo 187 en DMF (5 ml) se le añadieron azida sódica (96 mg, 1,48 mmol) y cloruro de amonio (79 mg, 1,48 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 100 °C durante 15 h. Se añadieron de nuevo azida sódica (96 mg, 1,48 mmol) y cloruro de amonio (79 mg, 1,48 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 100 °C durante 15 h. Después de dejarla enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadieron ácido clorhídrico 1 N y agua, y la mezcla se extrajo con un disolvente mixto de acetato de etilo-THF. La
10 capa orgánica se lavó con salmuera saturada y, después del secado sobre sulfato sódico anhidro, la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo concentrado obtenido se cristalizó en etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (100 mg, 70%).

punto de fusión: 227-229 °C.

Ejemplo 193

15 5-[(2-hidroxietil)oxi]-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

A una solución de N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-5-({[2-[(fenilmetil)oxi]etil]oxi)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida (670 mg, 1,46 mmol) obtenida en el Ejemplo 172 en THF (14 ml)-metanol (6 ml) se le añadió paladio al 10% sobre carbono (300 mg), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 18 h. El material insoluble se retiró por filtración, y la mezcla de reacción se concentró y se disolvió en metanol (20 ml). Se
20 añadió de nuevo paladio al 10% sobre carbono (300 mg), en una atmósfera de hidrógeno (3 atm), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El material insoluble se retiró por filtración, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo concentrado se cristalizó en etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (327 mg, 61%).

punto de fusión: 173-174 °C.

25 Ejemplo 194

5-[(2-hidroxietil)oxi]-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-2-carboxamida

De la misma manera que en el Ejemplo 193, el compuesto del título se obtuvo como una forma amorfa de color amarillo pálido (62 mg, 11%).

30 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,57-3,66 (2H, m), 3,67 (3H, s), 3,90-3,97 (1H, m), 4,08-4,14 (1H, m), 4,24 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,86-4,89 (1H, m), 5,19-5,24 (1H, m), 6,35 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,43 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,64-6,77 (3H, m), 7,12-7,18 (3H, m), 8,04 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,45 (1H, t, J = 5,4 Hz).

Ejemplo 195

ácido 1-[2-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)carbonil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)oxi]etil]piperidin-4-carboxílico

35 A una suspensión de 5-[(2-hidroxietil)oxi]-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida (240 mg, 650 µmol) obtenida en el Ejemplo 193 en THF (6 ml) se le añadieron trietilamina (181 µl, 1,30 mmol) y cloruro de p-toluenosulfonilo (186 mg, 975 µmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Se añadieron de nuevo trietilamina (362 µl, 2,60 mmol), cloruro de p-toluenosulfonilo (372 mg, 1,95 mmol) y DMF (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y, después del secado sobre sulfato sódico anhidro, la capa orgánica se
40 concentró a presión reducida. El residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 5-83%/hexano) para dar 4-metilbencenosulfonato de 2-[[[1-(dimetilamino)-2-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-3,9-dioxo-1,2,3,9-tetrahidroimidazo[5,1-b]quinazolin-8-il)oxi]etil] en forma de un polvo de color blanco (164 mg, 44%). A una suspensión (10 ml) del compuesto que se ha mencionado anteriormente (125 mg, 216 µmol) y isonipecotato de etilo (40 mg, 259 µmol) en acetonitrilo se le añadió N-etildiisopropilamina (75 µl, 430 µmol),
45 y la mezcla se agitó con calentamiento a 50 °C durante 12 h. Después de dejarla enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera saturada. Después del secado sobre sulfato sódico anhidro, la mezcla se concentró. El residuo concentrado obtenido se disolvió en ácido acético (4 ml). Se añadió ácido clorhídrico 6 N (0,8 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua, y la mezcla se ajustó a pH 5 con una solución acuosa
50 1 N de hidróxido sódico. El material insoluble precipitado se recogió por filtración, y el sólido se lavó con agua para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (77 mg, 74% en 2 etapas).

punto de fusión: 127-130 °C.

Ejemplo 196

[[{4-[2-({6-fluoro-2-[[{3-(metiloxi)fenil]metil}amino)carbonil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il}oxi)etil]fenil}amino)sulfonil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

Una suspensión (6 ml) de 5-[[2-(4-aminofenil)etil]oxi]-6-fluoro-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida (100 mg, 216 μ mol) obtenida en el Ejemplo 181 y [[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil][4-(dimetiliminio)piridin-1(4H)-il]sulfonil]azanida (sintetizada mediante un método descrito en Org. Lett., 2001, 3(14), 2241, etc.) (78 mg, 259 μ mol) en THF se agitó con calentamiento a 50 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 0,1 N, agua y salmuera saturada y, después del secado sobre sulfato sódico anhidro, la capa orgánica se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título como una forma amorfa de color amarillo pálido (140 mg, 100%).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,33-1,36 (9H, m), 3,05 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,73 (3H, s), 4,21-4,26 (2H, m), 4,44 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,90 (2H, s a), 6,81-6,83 (1H, m), 6,89-6,92 (2H, m), 7,09 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,21-7,29 (3H, m), 7,53 (1H, dd, J = 9,3, 4,8 Hz), 7,79 (1H, t, J = 9,6 Hz), 9,49-9,53 (1H, m), 10,15 (1H, s a), 11,15 (1H, s a), 12,15 (1H, s a).

Ejemplo 197

5-[[2-[4-[(aminosulfonil)amino]fenil]etil]oxi]-6-fluoro-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

A una solución de [[{4-[2-({6-fluoro-2-[[{3-(metiloxi)fenil]metil}amino)carbonil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il}oxi)etil]fenil}amino)sulfonil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (138 mg, 216 μ mol) obtenido en el Ejemplo 196 en acetato de etilo (2 ml)-THF (1 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se cristalizó en etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (58 mg, 50%).

punto de fusión: 204-206 °C.

Ejemplo 198

6-fluoro-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-5-[[2-[4-(5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil]etil]oxi]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

A una suspensión de 5-[[2-(4-aminofenil)etil]oxi]-6-fluoro-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida (100 mg, 216 μ mol) obtenida en el Ejemplo 181, carbazato de metilo (21 mg, 240 μ mol) y ortoformiato de trimetilo (25 mg, 240 μ mol) en metanol (3 ml) se le añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (1,6 mg, 8,6 μ mol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 50 °C durante 4 h. Se añadieron de nuevo carbazato de metilo (7 mg, 80 μ mol) y ortoformiato de trimetilo (8 mg, 80 μ mol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió una solución de metilato sódico (44 mg, 810 μ mol) en metanol (1 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento a 50 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se ajustó a pH 3-4 con ácido clorhídrico 1 N. La mezcla se extrajo con un disolvente mixto de acetato de etilo-THF. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y, después del secado sobre sulfato sódico anhidro, la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo concentrado obtenido se cristalizó en etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (99 mg, 86%).

punto de fusión: 196-198 °C.

Ejemplo 199

5-[[2-[4-(2,5-dioximidazolidin-1-il)fenil]etil]oxi]-6-fluoro-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

A una solución de isocianatoacetato de etilo (46 mg, 350 μ mol) en THF (3 ml) se le añadió 5-[[2-(4-aminofenil)etil]oxi]-6-fluoro-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida (150 mg, 324 μ mol) obtenida en el Ejemplo 181, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió de nuevo isocianatoacetato de etilo (15 mg, 110 μ mol) se le añadió de nuevo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadieron etanol (4 ml), THF (3 ml) y ácido clorhídrico 6 N (4 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el sólido precipitado se recogió por filtración, y el sólido se lavó con etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (155 mg, 88%).

punto de fusión: 181-183 °C.

Ejemplo 200

ácido {[3-({[(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)carbonil]amino}metil)fenil]oxi}acético

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 203 a partir del {[3-({[(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)carbonil]amino}metil)fenil]oxi}acetato de metilo obtenido en el Ejemplo 228.

5 punto de fusión: 223-224 °C.

Ejemplo 201

ácido 5-{{[3-({[(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)carbonil]amino}metil)fenil]oxi}pentanoico

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 203 a partir del 5-{{[3-({[(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)carbonil]amino}metil)fenil]oxi}pentanoato de metilo obtenido en el Ejemplo 52.

10 punto de fusión: 182-183 °C.

Ejemplo 202

N-[(3-{{[2-(metilamino)-2-oxoetil]oxi}fenil}metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

15 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 121 a partir del ácido {[3-({[(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)carbonil]amino}metil)fenil]oxi}acético obtenido en el Ejemplo 200 y una solución acuosa al 40% de metilamina.

punto de fusión: 201 °C.

Ejemplo 203

ácido 4-[[[6-(metiloxi)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]carbonil]amino]metil]benzoico

20 Se agitó una mezcla de 4-[[[6-(metiloxi)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]carbonil]amino]metil]benzoato de metilo (250 mg, 0,681 mmol) obtenido en el Ejemplo 81, una solución acuosa 4 N de hidróxido sódico (1 ml), THF (5 ml), MeOH (5 ml) y agua (5 ml) a 80 °C durante 30 min. El disolvente se evaporó a presión reducida, y la mezcla se extrajo con una mezcla de acetato de etilo-THF. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 N-salmuera saturada y salmuera saturada. Después del secado sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida. Los cristales en bruto obtenidos se recrystalizaron en acetato de etilo para dar el compuesto del título (232 mg, 97%)
25 en forma de un polvo de color blanco.

punto de fusión: 287-288 °C.

Ejemplo 204

ácido 3-[[[6-(metiloxi)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]carbonil]amino]metil]benzoico

30 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 203 a partir del 3-[[[6-(metiloxi)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]carbonil]amino]metil]benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo 80.

punto de fusión: 290 °C.

Ejemplo 205

ácido 5-({[3-[[[6-(metiloxi)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]carbonil]amino]metil]fenil]oxi}pentanoico

35 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 203 a partir del 5-({[3-[[[6-(metiloxi)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]carbonil]amino]metil]fenil]oxi}pentanoato de metilo obtenido en el Ejemplo 82.

punto de fusión: 218 °C.

Ejemplo 206

(-)-6-fluoro-4-oxo-N-({[2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il]metil}-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

40 Se purificó 6-fluoro-4-oxo-N-({[2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il]metil}-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida (250 mg) obtenida en el Ejemplo 59 por HPLC preparativa, el eluato que mostró un tiempo de retención más corto se concentró, se añadió hexano y se secó para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (110 mg).

Condiciones de HPLC Preparativa

Columna: CHIRALPAK AS 50 mm de DI x 500 mml (CC001)

Fase móvil: n-hexano/etanol = 1/1

Caudal: 70 ml/min

Temperatura: 26 °C.

5 Detección: UV 220 nm

1 parte de 40 mg

$[\alpha]_D^{20} = -12,9^\circ$ (c = 0,498, CHCl₃)

Ejemplo 207

(+)-6-fluoro-4-oxo-N-({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

10 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 206 en forma de un polvo de color blanco (109 mg) a partir del eluato que mostraba un tiempo de retención más largo y usando 6-fluoro-4-oxo-N-({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida (250 mg) obtenida en el Ejemplo 59.

$[\alpha]_D^{20} = +11,1^\circ$ (c = 0,481, CHCl₃)

15 Ejemplo 208

1-metil-N-({3-(metiloxi)fenil}metil)-4-oxo-1,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó de la misma manera que en el Ejemplo 1 a partir de 1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo obtenida mediante un método descrito en Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1983), 31(7), 2234-43, etc.

20 punto de fusión: 209-212 °C.

Los siguientes Ejemplo 209 y el Ejemplo 210 se sintetizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1 a partir de 4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 26.

Ejemplo 209

N-({3-(metiloxi)fenil}metil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida

25 punto de fusión: 179-182 °C.

Ejemplo 210

4-oxo-N-({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando ({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 29 en lugar de 3-metoxibencilamina.

30 punto de fusión: 163-166 °C.

Ejemplo 211

N-({4-bromo-3-(metiloxi)fenil}metil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida

35 A una solución de N-({3-(metiloxi)fenil}metil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida (281 mg, 892 μmol) obtenida en el Ejemplo 209 en cloroformo (6 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (159 mg, 892 μmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió de nuevo N-bromosuccinimida (159 mg, 892 μmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada. Después del secado sobre sulfato sódico anhidro, la capa orgánica se concentró. El residuo concentrado obtenido se purificó por HPLC preparativa y los cristales en bruto obtenidos se cristalizaron en etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (49 mg, 14%).

40

punto de fusión: 196-198 °C.

Ejemplo 212

5-metil-N-({3-(metiloxi)fenil}metil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó de la misma manera que en el Ejemplo 1 a partir de 5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenida mediante un método descrito en la patente de Estados Unidos N° 4.054.656.

punto de fusión: 148-151 °C.

5 **Ejemplo 213**

5-metil-4-oxo-N-({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó de la misma manera que en el Ejemplo 1 a partir de 5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido por el método descrito en la patente de Estados Unidos N° 4.054.656, usando la ({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 29 en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 171 °C.

Ejemplo 214

6-metil-4-oxo-N-({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó de la misma manera que en el Ejemplo 1 a partir de 6-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido mediante un método descrito en el documento BE 859818 19780417, etc., usando la ({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 29 en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 202-203 °C.

Ejemplo 215

20 5,6-dimetil-4-oxo-N-({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó de la misma manera que en el Ejemplo 1 a partir de 5,6-dimetil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido mediante un método descrito en la patente de Estados Unidos N° 4.054.656 1 9771018, et c., usando la ({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 29 en lugar de 3-metoxibencilamina.

25 punto de fusión: 183 °C.

Ejemplo 216

N-([3-(metiloxi)fenil]metil)-4-oxo-5-[[[fenilmetil)oxi]metil]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida

Etapas 1

30 Una mezcla de 5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido por el método descrito en la patente de Estados Unidos N° 4.054.656 (1,00 g, 4,20 mmol), N-bromosuccinimida (784 mg, 4,41 mmol), 2,2'-azobis-isobutironitrilo (68,9 mg, 0,420 mmol) y tetracloruro de carbono (30 ml) se calentó a reflujo con calentamiento durante 3 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se extrajo con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua (3 veces) y se lustró y se secó, después del secado sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se evaporó. Los cristales en bruto obtenidos se recrystalizaron en acetato de etilo para dar 5-(bromometil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (662 mg, 50%) en forma de un polvo de color amarillo pálido.

35 punto de fusión: 176 °C.

Etapas 2

40 A una solución de alcohol bencílico (157 µl) en THF (10 ml) se le añadió gradualmente hidruro sódico al 60% (116 mg, 3,03 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió de una vez 5-(bromometil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (400 mg, 1,26 mmol) obtenido en la Etapa 1, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 N y ácido clorhídrico 1 N-salmuera saturada y, después del secado sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se evaporó. El residuo se suspendió en éter dietílico, se filtró, se secó y se suspendió en THF (5 ml). Se añadieron cloruro de oxalilo (550 µl, 6,31 mmol) y DMF (una gota), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en una solución de EtOH-THF (1:1), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se

purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20-40%/hexano) para dar 4-oxo-5-[[[fenilmetil]oxi]metil]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (68,7 mg, 16 %) en forma de un polvo incoloro.

punto de fusión: 155-156 °C.

5 Etapa 3

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 a partir de 4-oxo-5-[[[fenilmetil]oxi]metil]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido en la Etapa 2.

punto de fusión: 145 °C.

Ejemplo 217

10 ácido4-[[[2-[[[3-(metiloxi)fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoico

A una solución de 4-(hidroximetil)benzoato de metilo (2,88 g, 17,3 mmol) en THF (35 ml) se le añadió gradualmente hidruro sódico al 60% (664 mg, 17,3 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Se añadió de una sola vez 5-(bromometil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (1,69 g, 5,33 mmol) obtenido en el Ejemplo 216, Etapa 1, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo, la mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada y, después del secado sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se evaporó. El residuo se suspendió en éter dietílico, se filtró, se secó y 690 mg (1,84 mmol) se suspendieron en THF (7 ml). Se añadieron cloruro de oxalilo (804 µl, 9,22 mmol) y DMF (una gota), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en una solución de EtOH-THF (1:1, 5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (dos veces), ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se suspendió en éter dietílico, se filtró, se secó y se agitó en EtOH (12 ml) con 1-[3-(metiloxi)fenil]metanamina (707 µl, 5,53 mmol) a 80 °C durante 12 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se extrajo con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 0,1 N (dos veces), agua y salmuera saturada. Después del secado sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se evaporó. El residuo se suspendió en éter dietílico, se filtró, se secó y se disolvió en THF-MeOH-agua (1:1:1, 45 ml). Se añadió una solución (1150 µl, 4,61 mmol) de hidróxido sódico acuoso 4 N, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N. La mezcla se extrajo con una mezcla de acetato de etilo-THF y se lavó con salmuera saturada. Después del secado sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se evaporó. Los cristales en bruto obtenidos se recrystalizaron en acetato de etilo para dar el compuesto del título (348 mg, 39%) en forma de un polvo de color blanco.

punto de fusión: 229-230 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: ppm 3,73 (3H, s), 4,41 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,74 (2H, s), 4,89 (2H, s), 6,82 (1H, dd, J = 8,5, 1,9 Hz), 6,86-6,97 (2H, m), 7,24 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,63 (1H, s), 7,93 (2H, d, J = 8,3 Hz), 9,66 (1H, t, J = 6,4 Hz), 12,51 (1H, s), 12,87 (1H, s).

Ejemplo 218

4-([4-oxo-2-[[[2-[[[tetrahidrofurano-3-ilmetil]oxi]piridin-4-il]metil]amino]carbonil]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoato de etilo

Una mezcla de ácido 4-([4-oxo-2-[[[2-[[[tetrahidrofurano-3-ilmetil]oxi]piridin-4-il]metil]amino]carbonil]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoico (100 mg, 0,182 mmol) obtenido en el Ejemplo 220, hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (46,9 mg, 0,273 mmol), N,N-dimetilpiridin-4-amina (2,2 mg, 0,018 mmol), EtOH (100 µl, 1,72 mmol) y THF (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, y la mezcla se extrajo con una mezcla de acetato de etilo-THF, y se lavó con ácido clorhídrico 0,1 N (dos veces) y salmuera saturada y, después del secado sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida. Los cristales en bruto obtenidos se recrystalizaron en acetato de etilo para dar el compuesto del título (78 mg, 74%) en forma de un polvo de color blanco.

punto de fusión: 225 °C.

Ejemplo 219

50 4-oxo-5-[[[fenilmetil]oxi]metil]-N-([2-[[[tetrahidrofurano-3-ilmetil]oxi]piridin-4-il]metil]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida

El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que en el Ejemplo 1 a partir de 4-oxo-5-[[[fenilmetil]oxi]metil]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo 216, Etapa 2,

usando ({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 29 en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 141-142 °C.

Ejemplo 220

- 5 ácido 4 -({[(4-oxo-2-({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)amino]carbonil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il}metil)oxi)metil)benzoico

El compuesto se sintetizó de la misma manera que en el Ejemplo 217, usando ({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 29, en lugar de 1-[3-(metiloxi)fenil]metanamina.

- 10 punto de fusión: 209 °C.

El Ejemplo 221 y el Ejemplo 222 se sintetizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1 a partir de 4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 27.

Ejemplo 221

N-({[3-(metiloxi)fenil]metil}-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-carboxamida

- 15 punto de fusión: 201-202 °C.

Ejemplo 222

4-oxo-N-({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando ({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 29 en lugar de 3-metoxibencilamina.

- 20 punto de fusión: 181-183 °C.

Ejemplo 223

N-({[3-(metiloxi)fenil]metil}-4-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó de la misma manera que en el Ejemplo 1 a partir de 4-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 24.

- 25 punto de fusión: 181-183 °C.

Ejemplo 224

N-({[3-(metiloxi)fenil]metil}-4-oxo-3,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó de la misma manera que en el Ejemplo 1 a partir de 4-oxo-3,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 25.

- 30 punto de fusión: 231-233 °C.

Ejemplo 225

N-({[3-(metiloxi)fenil]metil}-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-carboxamida

- 35 Una solución de ácido 1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-carboxílico (105 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 99, 3-metoxibencilamina (98 mg), 1-hidroxi-1-H-benzotriazolmonohidrato (95 mg) y hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (130 mg) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, hidrogenocarbonato sódico acuoso y salmuera saturada, se secó y se concentró. Los cristales en bruto obtenidos se lavaron con acetato de etilo para dar el compuesto del título (39 mg).

punto de fusión: 206-210 °C.

- 40 **Ejemplo 226**

1-oxo-N-({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)-1,2-dihidroisoquinolin-3-carboxamida

El compuesto se sintetizó de la misma manera que en el Ejemplo 225, usando ({2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 29 en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 208-210 °C.

Ejemplo 227

N-[(3-aminofenil)metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

5 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando 3-aminobencilamina en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 229-238 °C.

Ejemplo 228

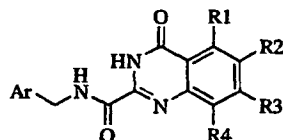
{[3-([(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)carbonil]amino)metil]fenil}oxi}acetato de metilo

10 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando hidrocloreuro de { [3-(aminometil)fenil]oxi}acetato de metilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 89 en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 154 °C.

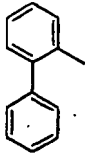
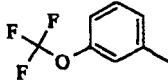
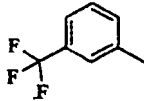
Las fórmulas estructurales de los compuestos sintetizados en los Ejemplos 1-228 se describen a continuación.

[Tabla 1]

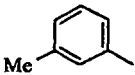
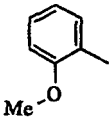
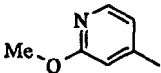
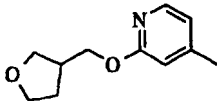
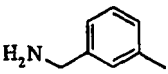
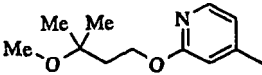
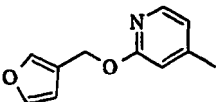
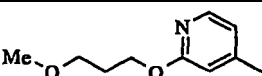


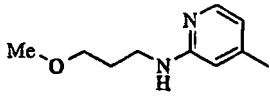
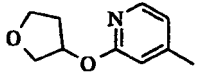
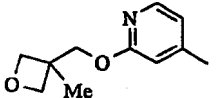
15

Ejemplo N°	Ar	R1	R2	R3	R4
1		H	H	H	H
2		H	H	H	H
3		H	H	H	H
4		H	H	H	H
5		H	H	H	H
6		H	H	H	H
7		H	H	H	H

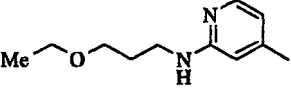
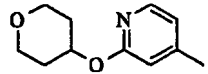
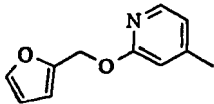
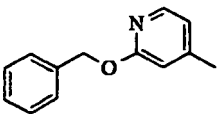
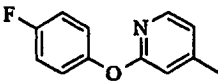
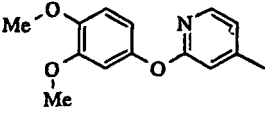
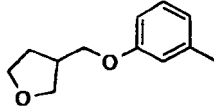
8		H	H	H	H
9		H	H	H	H
10		H	H	H	H

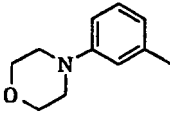
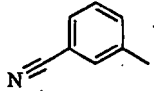
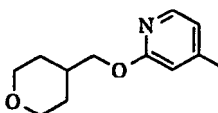
[Tabla 2]

Ejemplo N°	Ar	R1	R2	R3	R4
11		H	H	H	H
12		H	H	H	H
13		H	H	H	H
14		H	H	H	H
15		H	H	H	H
16		H	H	H	H
17		H	H	H	H
18		H	H	H	H

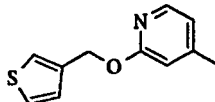
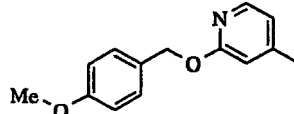
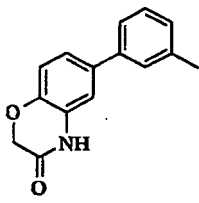
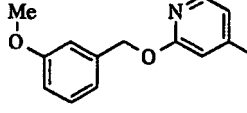
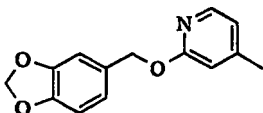
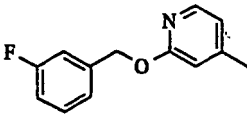
19		H	H	H	H
20		H	H	H	H
21		H	H	H	H

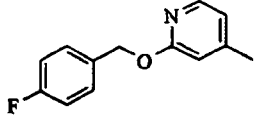
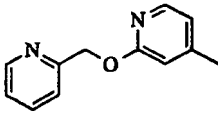
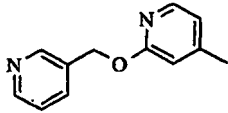
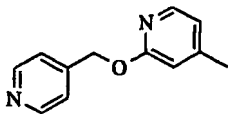
[Tabla 3]

Ejemplo N°	Ar	R1	R2	R3	R4
22		H	H	H	H
23		H	H	H	H
24		H	H	H	H
25		H	H	H	H
26		H	H	H	H
27		H	H	H	H
28		H	H	H	H
29		H	H	H	H

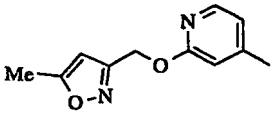
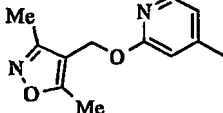
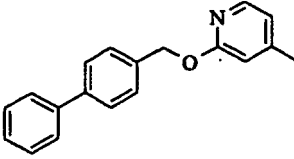
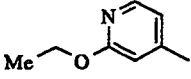
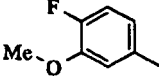
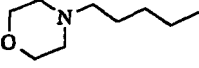
30		H	H	H	H
31		H	H	H	H
32		H	H	H	H

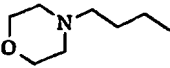
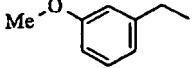
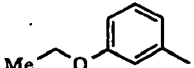
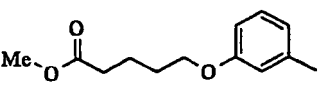
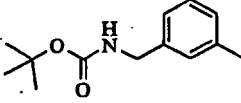
[Tabla 4]

Ejemplo N°	Ar	R1	R2	R3	R4
33		H	H	H	H
34		H	H	H	H
35		H	H	H	H
36		H	H	H	H
37		H	H	H	H
38		H	H	H	H

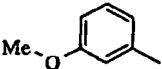
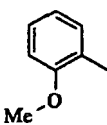
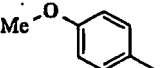
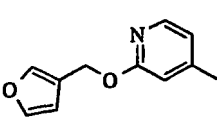
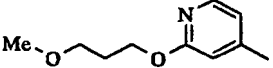
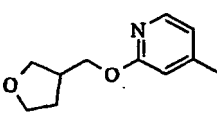
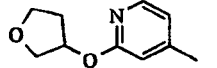
39		H	H	H	H
40		H	H	H	H
41		H	H	H	H
42		H	H	H	H

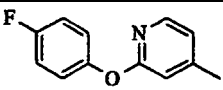
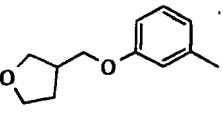
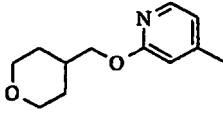
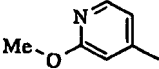
[Tabla 5]

Ejemplo N°	Ar	R1	R2	R3	R4
43		H	H	H	H
44		H	H	H	H
45		H	H	H	H
46		H	H	H	H
47		H	H	H	H
48		H	H	H	H

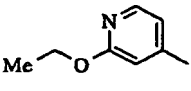
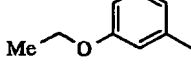
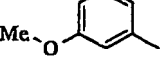
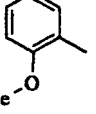
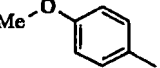
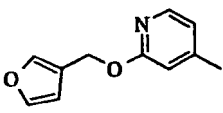
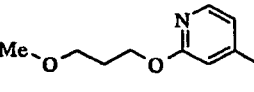
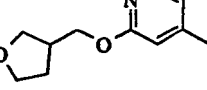
49		H	H	H	H
50		H	H	H	H
51		H	H	H	H
52		H	H	H	H
53		H	H	H	H

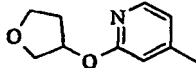
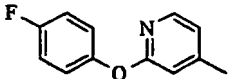
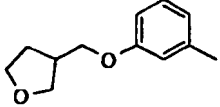
[Tabla 6]

Ejemplo N°	Ar	R1	R2	R3	R4
54		H	F	H	H
55		H	F	H	H
56		H	F	H	H
57		H	F	H	H
58		H	F	H	H
59		H	F	H	H
60		H	F	H	H

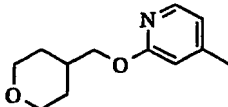
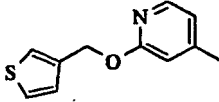
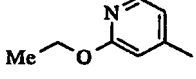
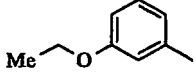
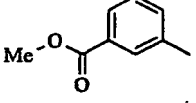
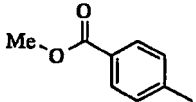
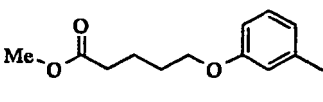
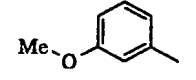
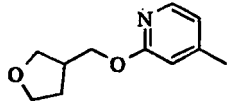
61		H	F	H	H
62		H	F	H	H
63		H	F	H	H
64		H	F	H	H

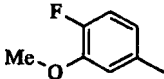
[Tabla 7]

Ejemplo N°	Ar	R1	R2	R3	R4
65		H	F	H	H
66		H	F	H	H
67		H	OMe	H	H
68		H	OMe	H	H
69		H	OMe	H	H
70		H	OMe	H	H
71		H	OMe	H	H
72		H	OMe	H	H

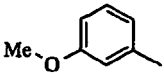
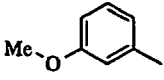
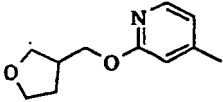
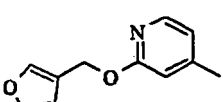
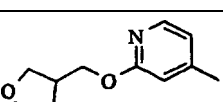
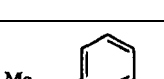
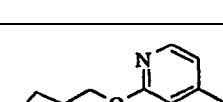
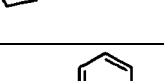
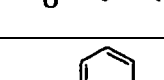
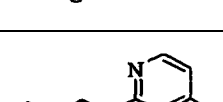
73		H	OMe	H	H
74		H	OMe	H	H
75		H	OMe	H	H

[Tabla 8]

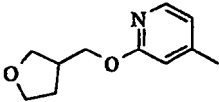
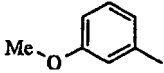
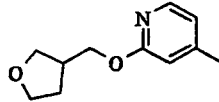
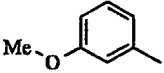
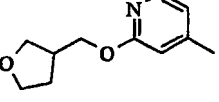
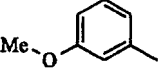
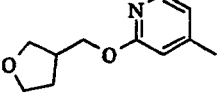
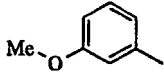
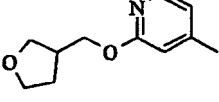
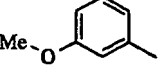
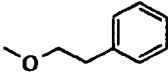
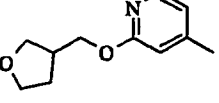
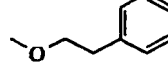
Ejemplo N°	Ar	R1	R2	R3	R4
76		H	OMe	H	H
77		H	OMe	H	H
78		H	OMe	H	H
79		H	OMe	H	H
80		H	OMe	H	H
81		H	OMe	H	H
82		H	OMe	H	H
83		H	Cl	H	H
84		H	Cl	H	H

85		H	Cl	H	H
----	---	---	----	---	---

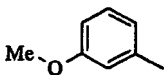
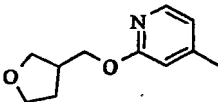
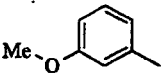
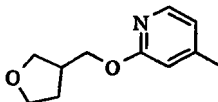
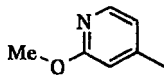
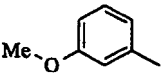
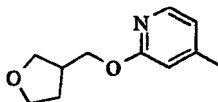
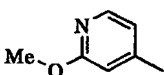
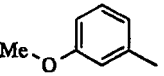
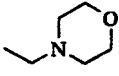
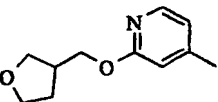
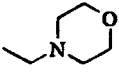
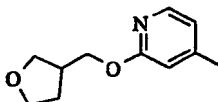
[Tabla 9]

Ejemplo N°	Ar	R1	R2	R3	R4
86		H	NO ₂	H	H
87		H	Me	H	H
88		H	Me	H	H
89		H	Me	H	H
90		H	CF ₃	H	H
91		H	CF ₃	H	H
92		H	OCF ₃	H	H
93		H	OCF ₃	H	H
94		OMe	H	H	H
95		OMe	H	H	H
96		H	H	OMe	H

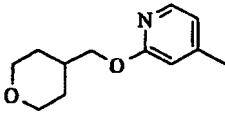
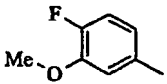
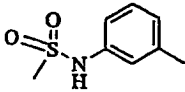
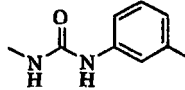
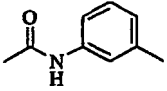
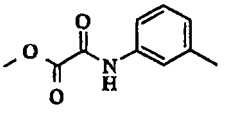
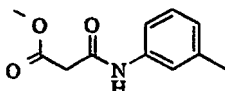
[Tabla 10]

Ejemplo N°	Ar	R1	R2	R3	R4
97		H	H	OMe	H
98		H	H	H	OMe
99		H	H	H	OMe
100		H	NH ₂	H	H
101		H	NH ₂	H	H
102		H	OCH ₂ Ph	H	H
103		H	OCH ₂ Ph	H	H
104		H	I	H	H
105		H	I	H	H
106			H	H	H
107			H	H	H

[Tabla 11]

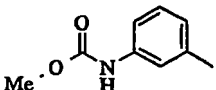
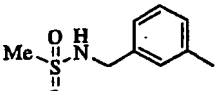
Ejemplo N°	Ar	R1	R2	R3	R4
108		Me	H	H	H
109		Me	H	H	H
110		F	H	H	H
111		F	H	H	H
112		F	H	H	H
113		F	F	H	H
114		F	F	H	H
115		F	F	H	H
116		H		H	H
117		H		H	H
118		H	CH ₂ OMe	H	H

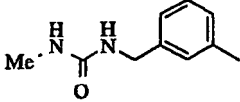
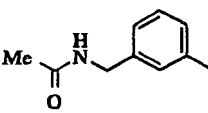
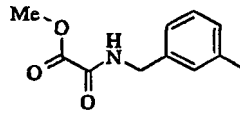
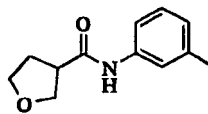
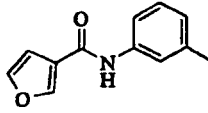
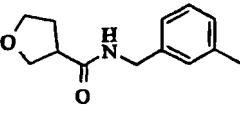
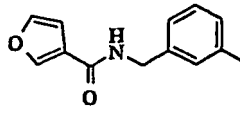
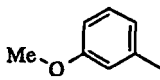
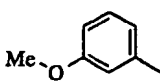
[Tabla 12]

Ejemplo N°	Ar	R1	R2	R3	R4
119		H	CN	H	H
120		H	CN	H	H
125		H	H	H	H
126		H	H	H	H
127		H	H	H	H
128		H	H	H	H
129		H	H	H	H

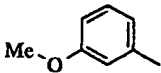
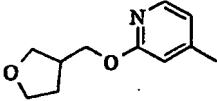
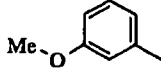
[Tabla 13]

5

Ejemplo N°	Ar	R1	R2	R3	R4
130		H	H	H	H
131		H	H	H	H

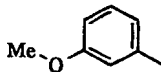
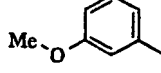
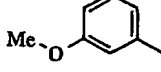
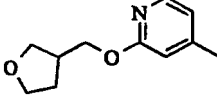
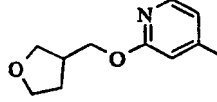
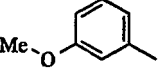
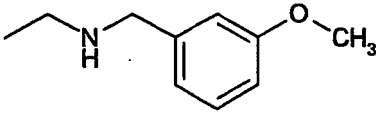
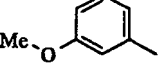
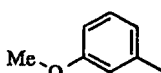
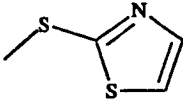
132		H	H	H	H
133		H	H	H	H
134		H	H	H	H
135		H	H	H	H
136		H	H	H	H
137		H	H	H	H
138		H	H	H	H
139		H	NHCOEt	H	H
140		H	NHCOMe	H	H

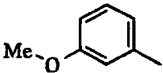
[Tabla 14]

Ejemplo N°	Ar	R1	R2	R3	R4
141		H	NHMs	H	H
142		H	NHMs	H	H
143		H	NHCOCH ₂ OPh	H	H

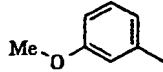
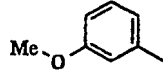
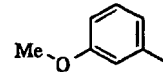
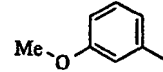
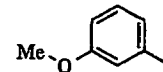
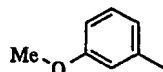
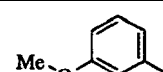
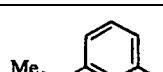
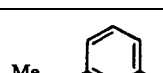
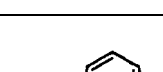
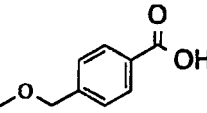
[Tabla 15]

5

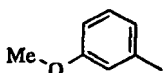
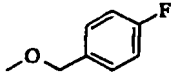
Ejemplo N°	Ar	R1	R2	R3	R4
144		H	OH	H	H
145		H	OEt	H	H
146		H	CN	H	H
147		H	CN	H	H
148		H	CONH ₂	H	H
149		H		H	H
150		H	Ph	H	H
151		H		H	H

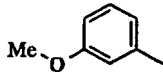
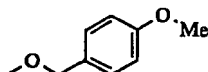
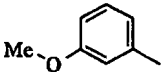
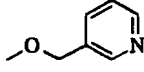
152		H	OCSNMe ₂	H	H
-----	---	---	---------------------	---	---

[Tabla 16]

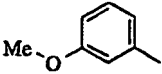
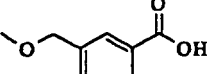
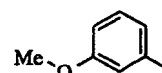
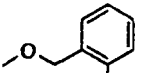
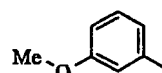
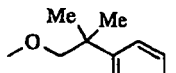
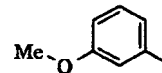
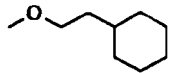
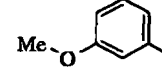
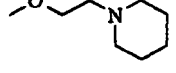
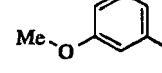
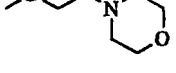
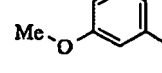
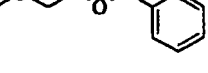
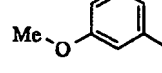
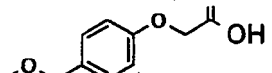
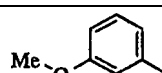
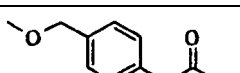
Ejemplo N°	Ar	R1	R2	R3	R4
153		H	SCONMe ₂	H	H
154		H	SH	H	H
155		H	SMe	H	H
156		H	SO ₂ Me	H	H
157		H	OCH ₂ COPh	H	H
158		H		H	H
159		OCH ₂ Ph	H	H	H
160		OCH ₂ CH ₂ CH ₂ Ph	H	H	H
161		SCH ₂ CH ₂ Ph	H	H	H
162			H	H	H

5 [Tabla 17]

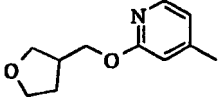
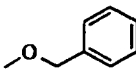
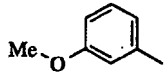
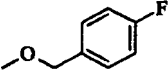
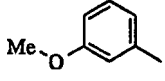
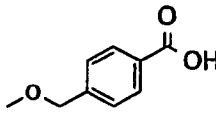
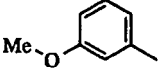
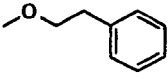
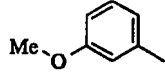
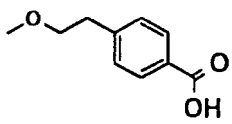
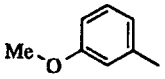
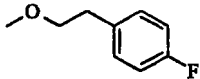
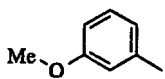
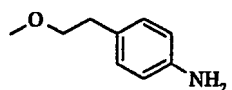
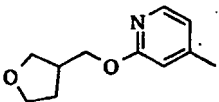
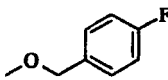
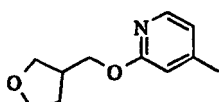
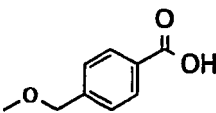
Ejemplo N°	Ar	R1	R2	R3	R4
163			H	H	H

164			H	H	H
165			H	H	H

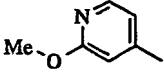
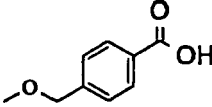
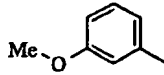
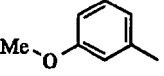
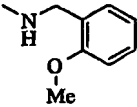
[Tabla 18]

Ejemplo N°	Ar	R1	R2	R3	R4
166			H	H	H
167			H	H	H
168			H	H	H
169			H	H	H
170			H	H	H
171			H	H	H
172			H	H	H
173			H	H	H
174			H	H	H

[Tabla 19]

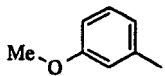
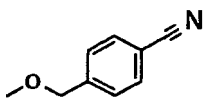
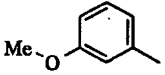
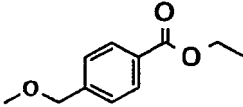
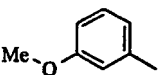
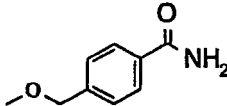
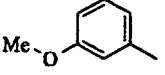
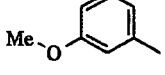
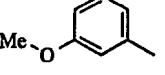
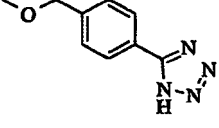
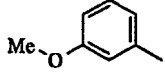
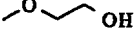
Ejemplo N°	Ar	R1	R2	R3	R4
175			H	H	H
176			F	H	H
177			F	H	H
178			F	H	H
179			F	H	H
180			F	H	H
181			H	H	H
182			F	H	H
183			F	H	H

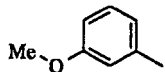
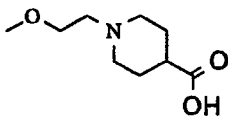
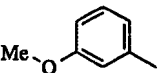
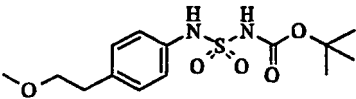
[Tabla 20]

Ejemplo N°	Ar	R1	R2	R3	R4
184			F	H	H
185		NHCH ₂ CH ₂ Ph	H	H	H
186			F	H	H

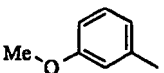
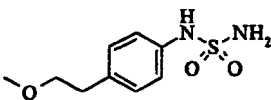
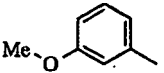
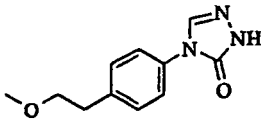
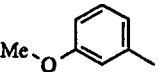
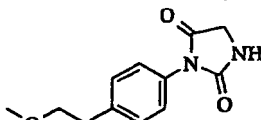
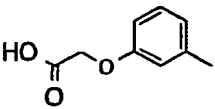
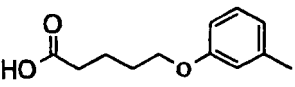
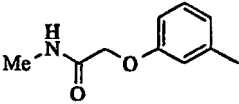
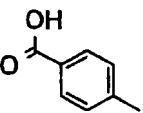
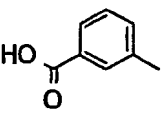
[Tabla 21]

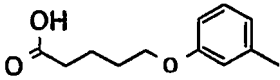
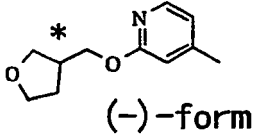
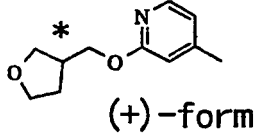
5

Ejemplo N°	Ar	R1	R2	R3	R4
187			H	H	H
188			H	H	H
189			H	H	H
190		OH	H	H	H
191		OH	F	H	H
192			H	H	H
193			H	H	H

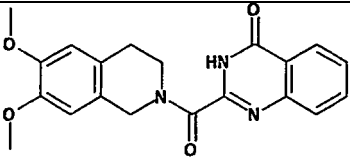
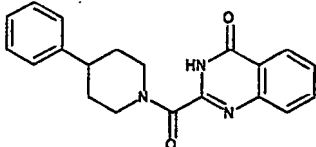
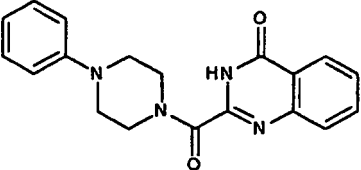
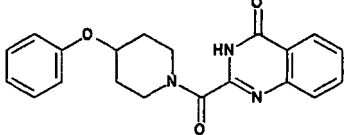
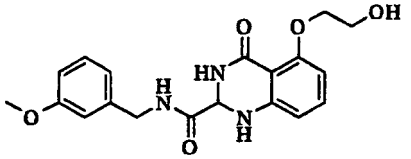
195			H	H	H
196			F	H	H

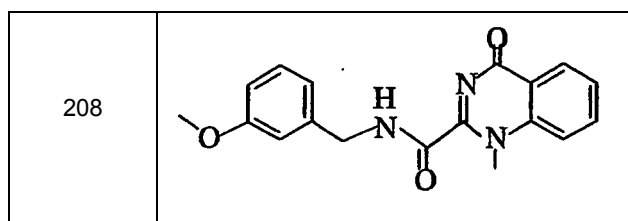
[Tabla 22]

Ejemplo N°	Ar	R1	R2	R3	R4
197			F	H	H
198			F	H	H
199			F	H	H
200		H	H	H	H
201		H	H	H	H
202		H	H	H	H
203		H	OMe	H	H
204		H	OMe	H	H

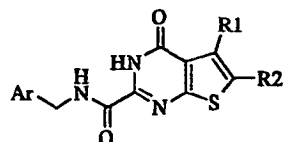
205		H	OMe	H	H
206	 (-)-form	H	F	H	H
207	 (+)-form	H	F	H	H

[Tabla 23]

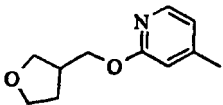
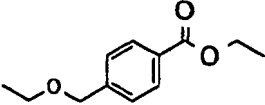
Ejemplo N°	Estructura del compuesto
121	
122	
123	
124	
194	



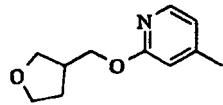
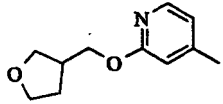
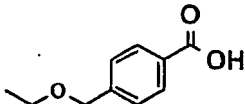
[Tabla 24]



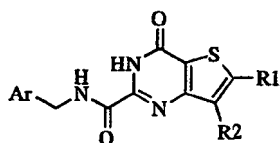
Ejemplo N°	Ar	R1	R2
209		H	H
210		H	H
211		H	H
212		Me	H
213		Me	H
214		H	Me
215		Me	Me
216		CH ₂ OCH ₂ Ph	H
217			H

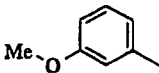
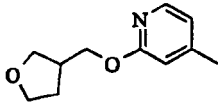
218			H
-----	---	--	---

[Tabla 25]

Ejemplo N°	Ar	R1	R2
219		CH ₂ OCH ₂ Ph	H
220			H

5 [Tabla 26]



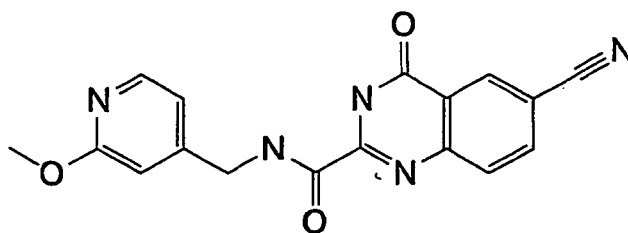
Ejemplo N°	Ar	R1	R2
221		H	H
222		H	H

[Tabla 27]

Ejemplo N°	Estructura del compuesto
223	
224	
225	
226	
227	
228	

Ejemplo 229

- 5 6-ciano-N-([2-(metiloxi)piridin-4-il]metil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

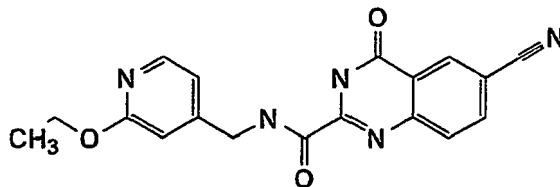


El compuesto del título se obtuvo mediante un método similar al del Ejemplo 1 usando [2-(metoxipiridin-4-il)metil]amina (sintetizada mediante un método descrito en Journal of Medicinal Chemistry (1993), 36(15), 2362-2372) en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 246-247 °C.

n

6-ciano-N-[[2-(etilo)piridin-4-il]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

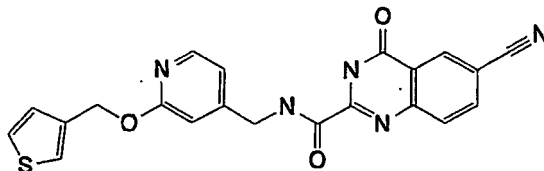


- 5 El compuesto del título se obtuvo mediante un método similar al del Ejemplo 1 usando { [2-(etilo)piridin-4-il]metil}amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 69 en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 230-231 °C.

Ejemplo 231

6-ciano-4-oxo-N-(2-[(3-tienilmetil)oxi]piridin-4-il)metil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida



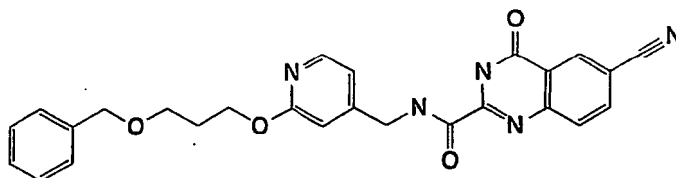
10

El compuesto del título se obtuvo mediante un método similar al del Ejemplo 1 usando ({2-[(3-tienilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 39 en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 244-246 °C.

Ejemplo 232

- 15 6-ciano-4-oxo-N-[[2-({3-[(fenilmetil)oxi]propil}oxi)piridin-4-il]metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

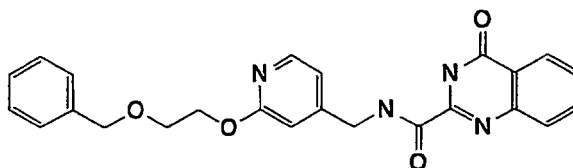


El compuesto del título se obtuvo mediante un método similar al del Ejemplo 1 usando {[2-({3-[(fenilmetil)oxi]propil}oxi)piridin-4-il]metil}amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 106 en lugar de 3-metoxibencilamina.

- 20 punto de fusión: 145-146 °C.

Ejemplo 233

4-oxo-N-[[2-({2-[(fenilmetil)oxi]etil}oxi)piridin-4-il]metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

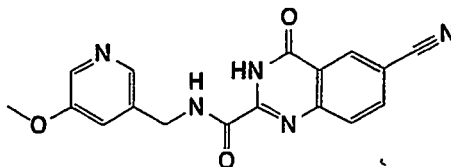


- 25 La {[2-({2-[(Fenilmetil)oxi]etil}oxi)piridin-4-il]metil}amina se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo mediante un método similar al del Ejemplo de Referencia 31 a partir de 2-({2-[(fenilmetil)oxi]etil}oxi)piridin-4-carbonitrilo sintetizado en el Ejemplo de Referencia 107. El compuesto del título se obtuvo mediante un método similar al del Ejemplo 1 usando {[2-({2-[(fenilmetil)oxi]etil}oxi)piridin-4-il]metil}amina en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 171-172 °C.

Ejemplo 234

6-ciano-N-([5-(metiloxi)piridin-3-il]metil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

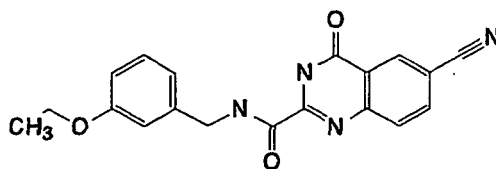


- 5 La {[5-(Metiloxi)piridin-3-il]metil}amina se obtuvo en forma de un aceite de color verde mediante un método similar al del Ejemplo de Referencia 29 a partir de 5-(metiloxi)piridin-3-carbonitrilo sintetizado en el Ejemplo de Referencia 104. El compuesto del título se obtuvo mediante un método similar al del Ejemplo 1 usando {[5-(metiloxi)piridin-3-il]metil}amina en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 267-268 °C.

10 **Ejemplo 235**

6-ciano-N-([3-(etiloxi)fenil]metil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

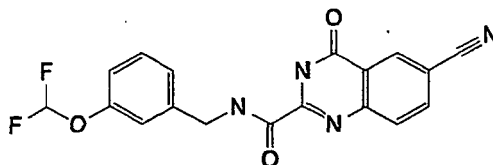


El compuesto del título se obtuvo mediante un método similar al del Ejemplo 1 usando hidrocloreto de 1-[3-(etiloxi)fenil]metanamina obtenida en el Ejemplo de Referencia 87 en lugar de 3-metoxibencilamina.

- 15 punto de fusión: 216-218 °C.

Ejemplo 236

6-ciano-N-([3-[(difluorometil)oxi]fenil]metil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

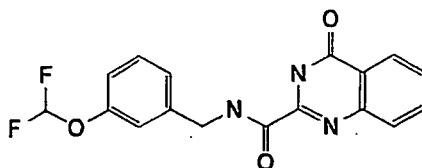


- 20 El compuesto del título se obtuvo mediante un método similar al del Ejemplo 1 usando ([3-[(difluorometil)oxi]fenil]metil)amina en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 261-263 °C.

Ejemplo 237

N-([3-[(difluorometil)oxi]fenil]metil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

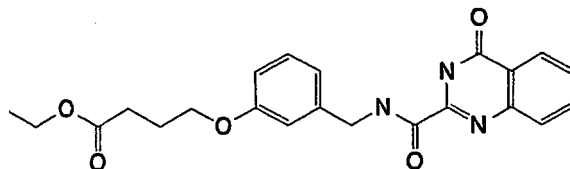


- 25 El compuesto del título se obtuvo mediante un método similar al del Ejemplo 1 usando ([3-[(difluorometil)oxi]fenil]metil)amina en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 202-203 °C.

Ejemplo 238

4-[[3-(((4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)carbonil)amino)metil]fenil]oxi]butanoato de etilo

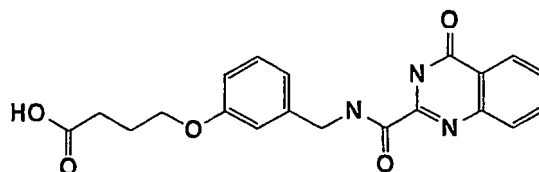


- 5 El compuesto del título se obtuvo mediante un método similar al del Ejemplo 1 usando hidrocloreto de 4-[[3-(aminometil)fenil]oxi]butanoato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 109 en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 132-134 °C.

Ejemplo 239

ácido 4-[[3-(((4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)carbonil)amino)metil]fenil]oxi]butanoico



10

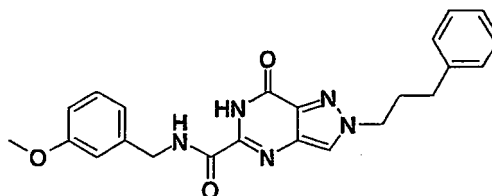
Una mezcla de 4-[[3-(((4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)carbonil)amino)metil]fenil]oxi]butanoato de etilo (525 mg, 1,28 mmol) obtenido en el Ejemplo 238, una solución acuosa 4 N de hidróxido sódico (1,6 ml), THF (10 ml), MeOH (10 ml) y agua (10 ml) se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo concentrado se le añadieron agua y ácido clorhídrico 1 N (6,41 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó. Los cristales en bruto obtenidos se recrystalizaron en etanol para dar el compuesto del título (339 mg, 69%) en forma de un polvo de color blanco.

15

punto de fusión: 259-260 °C.

Ejemplo 240

N-(3-metoxibencil)-7-oxo-2-(3-fenilpropil)-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-carboxamida



20

Una solución de 7-oxo-2-(3-fenilpropil)-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-carboxilato de etilo (102 mg, 0,313 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 113 y 3-metoxibencilamina (90 mg, 0,656 mmol) en etanol (5 ml) se calentó a reflujo con calentamiento durante una noche. Después de dejarlo enfriar, el disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó y se concentró. Los cristales en bruto obtenidos se recrystalizaron en etanol-diisopropil éter para dar el compuesto del título (103 mg).

25

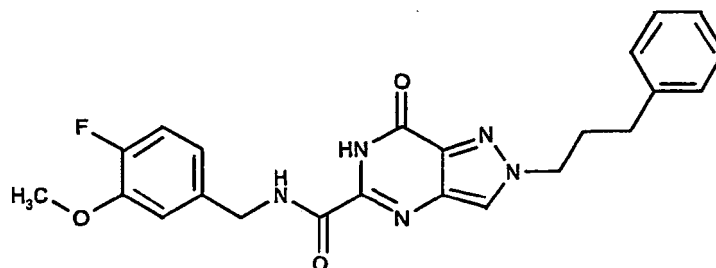
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 2,30-2,42 (2H, m), 2,64 (2H, t, J = 7,4 Hz) 3,81 (3H, s), 4,35 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,61 (2H, d, J = 6,0 Hz), 6,83-6,96 (3H, m), 7,13-7,22 (2H, m), 7,22-7,33 (4H, m), 7,84 (1H, s), 7,90 (1H, s), 10,02 (1H, s).

punto de fusión: 122-124 °C.

30

Ejemplo 241

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-7-oxo-2-(3-fenilpropil)-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-carboxamida



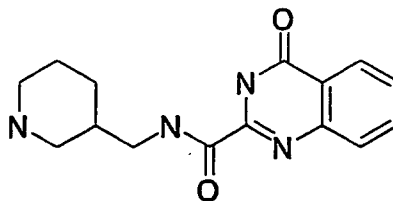
Una solución de 7-oxo-2-(3-fenilpropil)-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-carboxilato de etilo (101 mg, 0,309 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 113, hidrócloruro de 4-fluoro-3-metoxibencilamina (sintetizado por el método descrito en el documento WO03/029224 A1; 156 mg, 0,814 mmol) y trietilamina (0,13 ml, 0,933 mmol) en etanol (5 ml) se calentó a reflujo con calentamiento durante una noche. Después de dejarlo enfriar, el disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó y se concentró. Los cristales en bruto obtenidos se recrystalizaron en etanol-diisopropil éter para dar el compuesto del título (103 mg).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,30-2,41 (2H, m), 2,64 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 3,89 (3H, s), 4,35 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 4,58 (2H, d, $J = 6,3$ Hz), 6,84-6,92 (1H, m), 6,95 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,06 (1H, dd, $J = 10,9, 8,4$ Hz), 7,16 (2H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,21-7,33 (3H, m), 7,83-7,94 (2H, m), 10,01 (1H, s).

punto de fusión: 137-140 °C.

Ejemplo 242

4-oxo-N-(piperidin-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

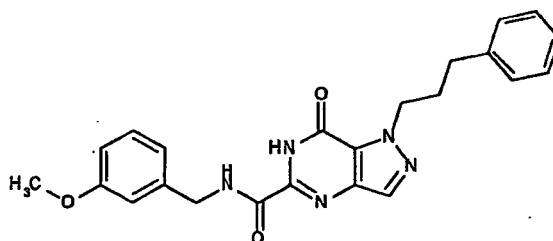


Una solución de 4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo (2,19 g, 10,0 mmol) y 1-piperidin-3-ilmetanamina (1,74 g, 15,2 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 100 °C durante 3 h. Después de dejar enfriar, a la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo, y el precipitado se recogió por filtración. El sólido recogido se lavó con Et₂O para dar el compuesto del título (2,612 g).

punto de fusión: 216-220 °C. (desc.)

Ejemplo 243

N-(3-metoxibencil)-7-oxo-1-(3-fenilpropil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-carboxamida



Una solución de 7-oxo-1-(3-fenilpropil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-carboxilato de etilo (165 mg, 0,506 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 115 y 3-metoxibencilamina (137 mg, 1,00 mmol) en etanol (5 ml) se calentó a reflujo con calentamiento durante 7 h. Después de dejar enfriar, los cristales en bruto precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con diisopropil éter para dar el compuesto del título (177 mg).

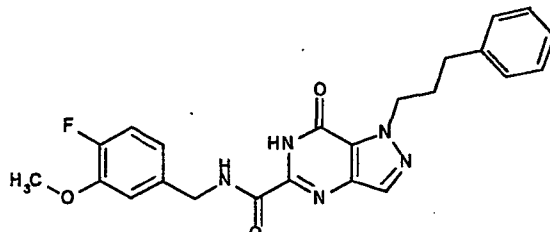
^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 2,12-2,19 (2H, m), 2,53-2,59 (2H, m), 3,73 (3H, s), 4,41 (2H, d, $J = 6,4$ Hz), 4,61 (2H, t, $J = 6,9$ Hz), 6,80-6,84 (1H, m), 6,88-6,91 (2H, m), 7,15-7,21 (3H, m), 7,22-7,26 (3H, m), 8,12 (1H, s), 9,57 (1H, t, $J = 6,3$ Hz), 12,26 (1H, s).

Anál. calc. para $C_{23}H_{23}N_5O_3$: C, 66,17; H, 5,55; N, 16,78, Encontrado: C, 66,02; H, 5,53; N, 16,86.

punto de fusión: 138-140 °C.

Ejemplo 244

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-7-oxo-1-(3-fenilpropil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-carboxamida



5

Una solución de 7-oxo-1-(3-fenilpropil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-carboxilato de etilo (203 mg, 0,622 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 115, hidrocloreto de 4-fluoro-3-metoxibencilamina (sintetizado por el método descrito en el documento WO03/029224 A1; 237 mg, 1,24 mmol) y trietilamina (0,17 ml, 1,22 mmol) en etanol (10 ml) se calentó a reflujo con calentamiento durante 24 h. Después de dejar enfriar, se añadió agua. Los cristales en bruto precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con agua, etanol y diisopropil éter para dar el compuesto del título (199 mg).

10

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,07-2,20 (2H, m), 2,52-2,58 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,40 (2H, d, J = 6,2 Hz), 4,59 (2H, t, J = 6,8 Hz), 6,86 (1H, s), 7,12-7,19 (5H, m), 7,21-7,27 (2H, m), 8,11 (1H, s), 9,57 (1H, t, J = 6,4 Hz), 12,24 (1H, s).

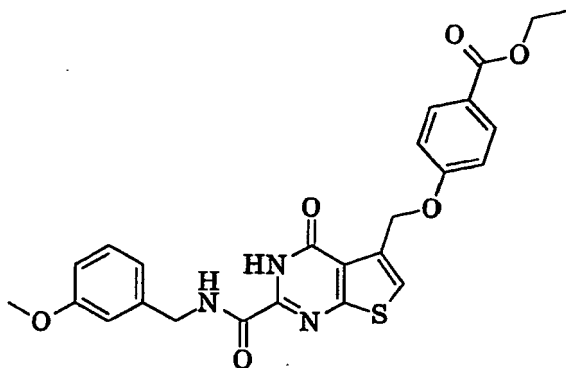
15

Anál. calc. para $C_{23}H_{22}N_5O_3F$: C, 63,44; H, 5,09; N, 16,08, Encontrado: C, 63,12; H, 5,07; N, 16,13.

punto de fusión: 155-157 °C.

Ejemplo 245

4-[(2-[(3-metoxibencil)amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)metoxi]benzoato de etilo



20

Una solución de 5-[(4-(etoxicarbonil)fenoxi]metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (0,203 g, 0,504 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 116 y 3-metoxibencilamina (0,151 g, 1,10 mmol) en etanol (5 ml) se calentó a reflujo con calentamiento durante 6 h. Después de dejar enfriar, los cristales en bruto precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con acetato de etilo y éter dietílico para dar el compuesto del título (169 mg).

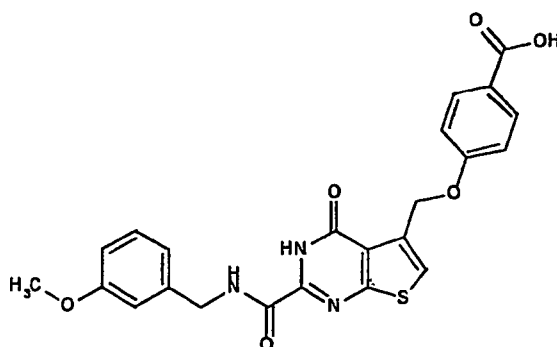
25

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,31 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,74 (3H, s), 4,28 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,43 (2H, d, J = 6,4 Hz), 5,48 (2H, s), 6,80-6,87 (1H, m), 6,88-6,94 (2H, m), 7,13 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,24 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,74 (1H, s), 7,93 (2H, d, J = 8,9 Hz), 9,68 (1H, t, J = 6,3 Hz), 12,56 (1H, s).

punto de fusión: 230-232 °C.

Ejemplo 246

ácido 4-[(2-[(3-metoxibencil)amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)metoxi]benzoico

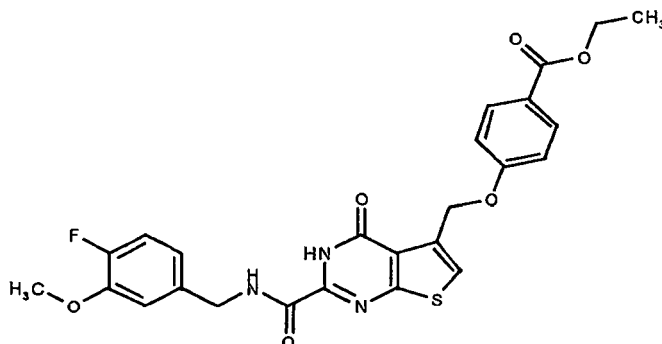


A una solución de 4-[(2-[(4-metiloxi)fenil]metil]amino)carbonyl]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]benzoato de etilo (152 mg, 0,308 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 245 en THF (8 ml) y metanol (4 ml) se le añadió una solución acuosa 4 N de hidróxido sódico y la mezcla se calentó a reflujo con calentamiento durante 6 h. Después de dejar enfriar, se añadió una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Los cristales en bruto obtenidos se lavaron con agua, etanol y éter dietílico para dar el compuesto del título (143 mg).

punto de fusión: 297-299 °C.

Ejemplo 247

4-[(2-[(4-fluoro-3-metoxibencil)amino]carbonyl]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metoxi]benzoato de etilo



Una solución de 5-[(4-(etoxicarbonil)fenoxi]metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (0,301 g, 0,75 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 116, hidrócloruro de 4-fluoro-3-metoxibencilamina (0,289 g, 1,5 mmol) y trietilamina (0,32 ml, 2,3 mmol) en etanol (15 ml) se calentó a reflujo con calentamiento durante 6 h.

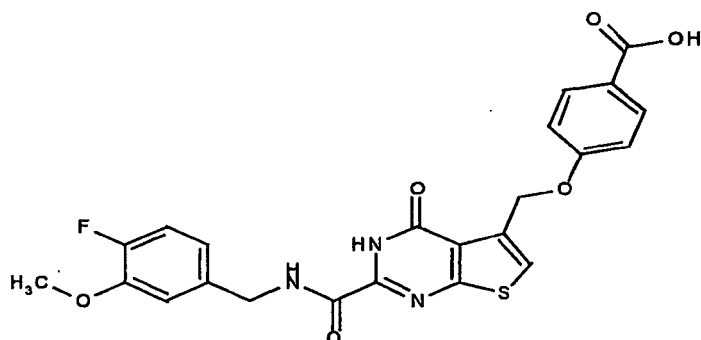
Después de dejarlo enfriar, el disolvente se evaporó a presión reducida. Los cristales en bruto obtenidos se recogieron por filtración y se lavaron con agua, etanol y éter dietílico para dar el compuesto del título (232 mg).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,31 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,83 (3H, s), 4,28 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,42 (2H, d, J = 6,4 Hz), 5,48 (2H, s), 6,85-6,93 (1H, m), 7,09-7,21 (4H, m), 7,74 (1H, m), 7,93 (2H, d, J = 8,9 Hz), 9,68 (1H, t, J = 6,3 Hz), 12,58 (1H, s).

punto de fusión: 247-250 °C.

Ejemplo 248

ácido 4-[(2-[(4-fluoro-3-metoxibencil)amino]carbonyl]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metoxi]benzoico

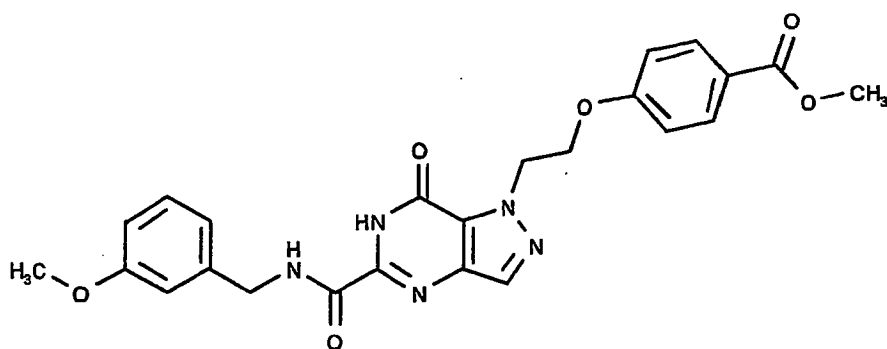


A una solución de 4-[[2-[[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]benzoato de etilo (160 mg, 0,313 mmol) obtenido en el Ejemplo 247 en THF (30 ml) y metanol (10 ml) se le añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (0,5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo con calentamiento durante 7 h. Después de dejar enfriar, se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró. Los cristales en bruto obtenidos se recrystalizaron en THF-diisopropil éter para dar el compuesto del título (64 mg).

punto de fusión: 276-281 °C.

Ejemplo 249

4-[2-(5-[[3-metoxibencil]amino]carbonil)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-1-il)etoxi]benzoato de metilo



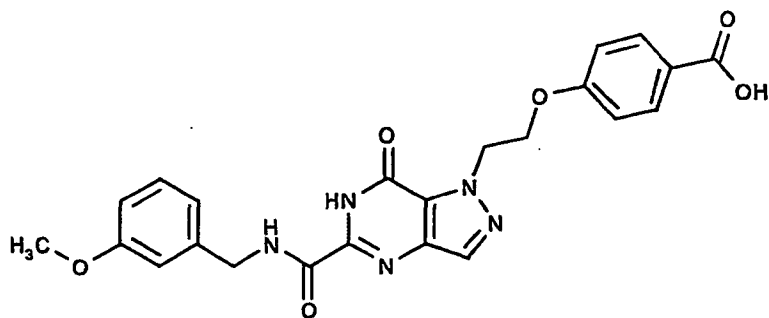
Una solución de 1-[2-((4-[(metiloxi)carbonil]fenil)oxi)etil]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-carboxilato de etilo (0,081 g, 0,21 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 118 y 3-metoxibencilamina (0,073 g, 0,53 mmol) en etanol (10 ml) se calentó a reflujo con calentamiento durante 24 h. Después de dejar enfriar, se añadió una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó y se concentró. Los cristales en bruto obtenidos se recrystalizaron en acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (107 mg).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 3,81 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,51 (2H, t, J = 5,5 Hz), 4,61 (2H, d, J = 6,2 Hz), 5,08 (2H, t, J = 5,5 Hz), 6,86 (4H, d, J = 10,6 Hz), 6,93 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,27-7,32 (1H, m), 7,94 (4H, d, J = 10,7 Hz), 10,20 (1H, s).

punto de fusión: 174-177 °C.

Ejemplo 250

ácido 4-[2-(5-[[3-metoxibencil]amino]carbonil)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-1-il)etoxi]benzoico



A una solución de 4-[(2-{5-[(3-(metiloxi)fenil]metil]amino}carbonil)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-1-il)etil]oxi]benzoato de metilo (89 mg, 0,186 mmol) obtenido en el Ejemplo 249 en THF (6 ml) y metanol (3 ml) se le añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (0,5 ml), y la mezcla se calentó a reflujo con calentamiento durante una noche. Después de dejar enfriar, se añadió una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró. Los cristales en bruto obtenidos se recrystalizaron en THF-diisopropil éter para dar el compuesto del título (86 mg).

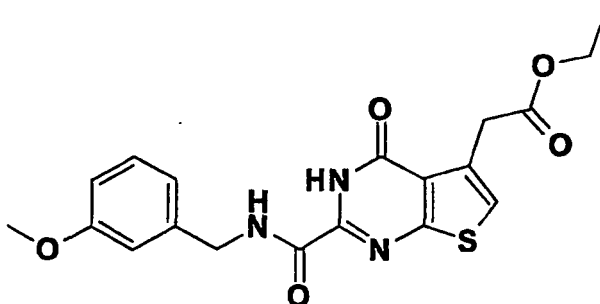
^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,73 (3H, s), 4,41 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,53 (2H, t, J = 5,2 Hz), 4,99 (2H, t, J = 5,2 Hz), 6,79-6,86 (1H, m), 6,87-6,97 (4H, m), 7,23 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,83 (2H, d, J = 8,9 Hz), 8,16 (1H, s), 9,57 (1H, t, J = 6,3 Hz), 12,34 (1H, s), 12,62 (1H, s).

Anál. calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_6 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: C, 58,47; H, 4,69; N, 14,82, Encontrado: C, 58,79; H, 4,49; N, 14,62.

punto de fusión: 230-231 °C.

Ejemplo 251

(2-[(3-metoxibencil)amino]carbonil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)acetato de etilo



Una solución de 5-(2-etoxi-2-oxoetil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (0,805 g, 2,59 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 119 y 3-metoxibencilamina (0,717 g, 5,19 mmol) en etanol (30 ml) se calentó a reflujo con calentamiento durante 6 h. Después de dejar enfriar, se añadió éter dietílico, y los cristales en bruto precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con éter dietílico para dar el compuesto del título (0,849 g).

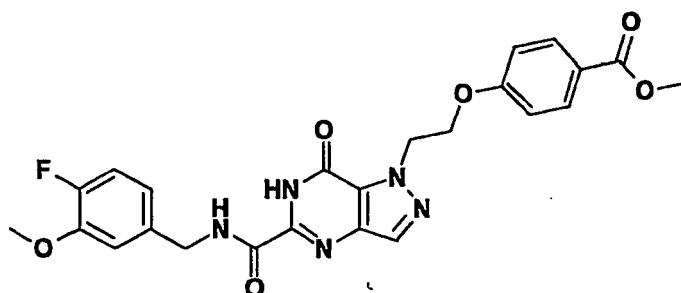
^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,18 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,73 (3H, s), 3,97 (2H, s), 4,07 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,42 (2H, d, J = 6,4 Hz), 6,79-6,85 (1H, m), 6,88-6,92 (2H, m), 7,24 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,51 (1H, s), 9,64 (1H, t, J = 6,4 Hz), 12,38 (1H, s).

Anál. calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: C, 56,85; H, 4,77; N, 10,47, Encontrado: C, 56,84; H, 4,71; N, 10,44.

punto de fusión: 169-171 °C.

Ejemplo 252

4-[2-(5-[(4-fluoro-3-metoxibencil)amino]carbonil)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-1-il)etoxi]benzoato de metilo



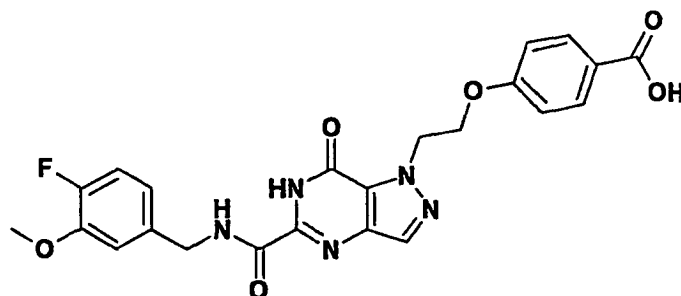
Una solución de 1-[2-({4-[(metiloxi)carbonil]fenil}oxi)etil]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-carboxilato de etilo (0,205 g, 0,531 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 118, hidrocloreto de 4-fluoro-3-metoxibencilamina (sintetizado por el método descrito en el documento WO03/029224 A1; 0,208 g, 1,09 mmol) y trietilamina (0,16 ml, 1,17 mmol) en etanol (15 ml) se calentó a reflujo con calentamiento durante 14 h. Después de dejarlo enfriar, el disolvente se evaporó a presión reducida. Los cristales en bruto obtenidos se recogieron por filtración y se lavaron con agua y éter dietílico para dar el compuesto del título (217 mg).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,79 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,41 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,54 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,99 (2H, t, J = 5,1 Hz), 6,84-6,92 (1H, m, J = 8,2, 4,5, 1,9 Hz), 6,96 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,09-7,22 (2H, m), 7,85 (2H, d, J = 8,7 Hz), 8,15 (1H, s), 9,58 (1H, t, J = 6,4 Hz), 12,38 (1H, s).

Anál. calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_6\cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$: C, 57,66; H, 4,54; N, 14,01, Encontrado: C, 57,62; H, 4,51; N, 14,16.

Ejemplo 253

ácido 4-[2-(5-[[4-(4-fluoro-3-metoxibencil)amino]carbonil]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-1-il)etoxi]benzoico



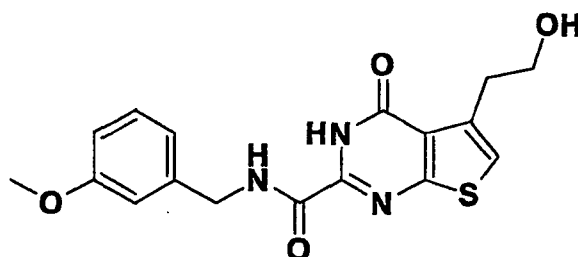
A una solución de 4-[2-(5-[[4-(4-fluoro-3-metoxibencil)amino]carbonil]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-1-il)etoxi]benzoato de metilo (183 mg, 0,369 mmol) obtenido en el Ejemplo 252 en THF (12 ml) y metanol (6 ml) se le añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (1,0 ml), y la mezcla se calentó a reflujo con calentamiento durante una noche. Después de dejar enfriar, se añadió una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró. Los cristales en bruto obtenidos se recrystalizaron en THF-metanol para dar el compuesto del título (129 mg).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,82 (3H, s), 4,41 (2H, d, J = 6,2 Hz), 4,53 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,99 (2H, t, J = 5,1 Hz), 6,84-6,91 (1H, m, 1H), 6,94 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,09-7,20 (2H, m), 7,83 (2H, d, J = 8,9 Hz), 8,16 (1H, s), 9,59 (1H, t, J = 6,2 Hz), 12,27-12,70 (2H, m).

punto de fusión: 228-230 °C.

Ejemplo 254

5-(2-hidroxietil)-N-(3-metoxibencil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida

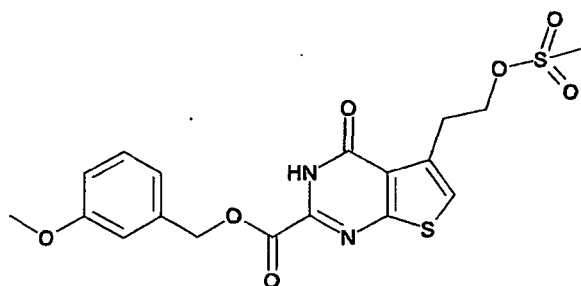


A una solución de 2-[[[3-(metiloxi)fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il}acetato de etilo (0,597 g, 1,5 mmol) obtenido en el Ejemplo 251 en THF (15 ml) se le añadió hidruro de litio y aluminio (0,055 g, 1,4 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y se añadió cuidadosamente agua. El material insoluble se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con una solución mixta de acetato de etilo/hexano (1/1) para dar el compuesto del título (0,289 g) en forma de un sólido amorfo.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,08 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,65 (2H, s), 3,73 (3H, s), 4,41 (2H, d, J = 6,2 Hz), 5,19 (1H, s), 6,78-6,86 (1H, m), 6,86-6,95 (2H, m), 7,12 (1H, s), 7,23 (1H, t, J = 8,1 Hz), 9,35 (1H, s).

Ejemplo 255

10 5-{2-[(metilsulfonil)oxi]etil}-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de 3-metoxibencilo

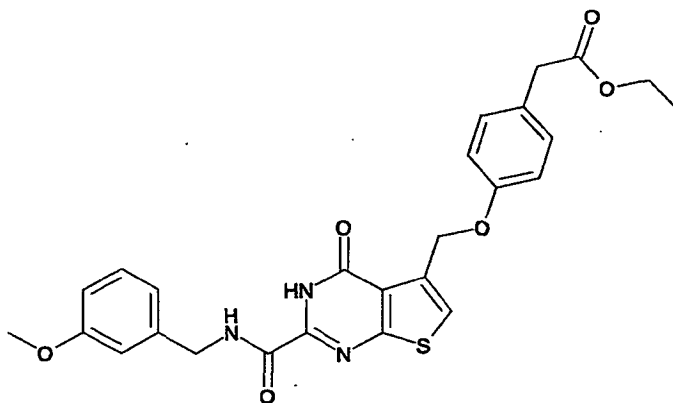


A una solución de 5-(2-hidroxietil)-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida (319 mg, 0,89 mmol) obtenida en el Ejemplo 254 y trietilamina (0,37 ml, 2,7 mmol) en N,N-dimetilacetamida (8 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,21 ml, 2,7 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (0,218 g).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 2,97 (3H, s), 3,45 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,82 (3H, s), 4,56 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,62 (2H, d, J = 6,0 Hz), 6,85-6,96 (3H, m), 7,21 (1H, s), 7,30 (1H, td, J = 7,4, 1,6 Hz), 7,93 (1H, t, J = 5,8 Hz), 10,23 (1H, s).

20 Ejemplo 256

{4-[(2-[[[3-(metoxibencil)amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)metoxi]fenil]acetato de etilo



A una suspensión de hidruro sódico oleoso al 60% (0,28 g, 7,0 mmol) en THF (10 ml) se le añadió gota a gota una solución de 5-(bromometil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (1,507 g, 4,8 mmol) obtenido en el Ejemplo 216 etapa 1 y p-hidroxifenilacetato de etilo (0,94 g, 5,2 mmol) en THF (30 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se añadió a una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, y la mezcla se extrajo con THF/acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y salmuera saturada, se secó y se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con una solución mixta de acetato de etilo-hexano (1/1) para dar 5-[[[4-[2-(etiloxi)-2-oxoetil]fenil]oxi]metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (479 mg).

Una solución mixta de 5-[[[4-[2-(etiloxi)-2-oxoetil]fenil]oxi]metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (479 mg) y 3-metoxibencilamina (0,34 g, 2,48 mmol) en THF (10 ml)-etanol (10 ml) se calentó a reflujo con calentamiento durante 3 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en una solución

mixta de acetato de etilo y THF. La mezcla se lavó con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y salmuera saturada, se secó y se concentró a presión reducida. Los cristales en bruto obtenidos se disolvieron en THF, se añadió carbono activado, el carbono activado se retiró por filtración y el filtrado se concentró. Los cristales en bruto obtenidos se recrystalizaron en THF-diisopropil éter para dar el compuesto del título (0,407 g).

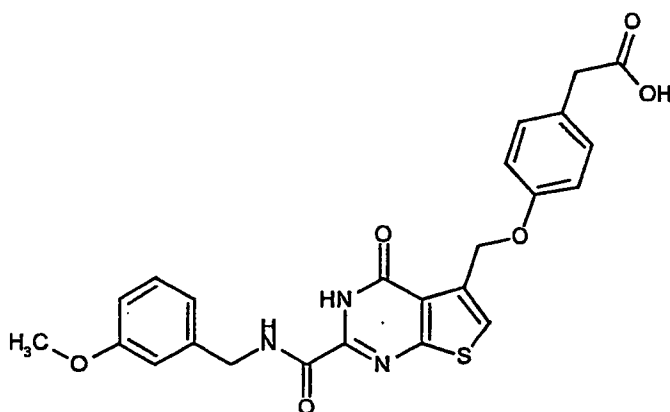
- 5 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,18 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,58 (2H, s), 3,74 (3H, s), 4,06 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,43 (2H, d, J = 6,2 Hz), 5,38 (2H, s), 6,77-6,85 (1H, m), 6,89-6,99 (4H, m), 7,17-7,27 (3H, m), 7,69 (1H, s), 9,67 (1H, t, J = 6,4 Hz), 12,52 (1H, s).

Anál. calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}\cdot\text{H}_2\text{O}$: C, 59,42; H, 5,18; N, 8,00, Encontrado: C, 59,40; H, 4,75; N, 8,40.

punto de fusión: 175-178 °C.

10 Ejemplo 257

ácido 4-[(2-[(3-metoxibencil)amino]carbonil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)metoxi]fenil]acético



- 15 A una solución mixta de { 4-[(2-[(3-(metiloxi)fenil)metil]amino)carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)metil]oxi]fenil]acetato de etilo (0,35 g, 0,69 mmol) obtenido en el Ejemplo 256 en THF (5 ml)-metanol (5 ml) se le añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (1,8 ml) y la mezcla se calentó a reflujo con calentamiento durante 8 h. Después de dejar enfriar, se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con una solución mixta de THF-acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró a presión reducida. Los cristales en bruto obtenidos se recrystalizaron en THF-diisopropil éter para dar el compuesto del título (0,191 g).

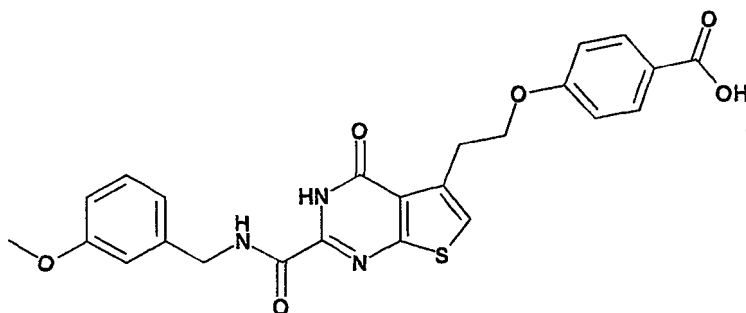
- 20 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,49 (2H, s), 3,74 (3H, s), 4,43 (2H, d, J = 6,40 Hz), 5,39 (2H, s), 6,82 (1H, ddd, J = 8,19, 2,35, 0,94 Hz), 6,89-6,98 (4H, m), 7,16-7,27 (3H, m), 7,68 (1H, s), 9,67 (1H, t, J = 6,4 Hz), 12,23 (1H, s), 12,52 (1H, s).

Anál. calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$: C, 60,12; H, 4,41; N, 8,76, Encontrado: C, 59,71; H, 4,56; N, 8,54.

punto de fusión: 228-230 °C.

25 Ejemplo 258

ácido 4-[2-(2-[(3-metoxibencil)amino]carbonil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)etoxi]benzoico



- 30 A una solución de 4-[(2-(6-(dimetilamino)-7-[(3-(metiloxi)fenil)metil]-4,8-dioxo-4,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]tieno[2,3-d]pirimidin-3-il)etil]oxi]benzoato de etilo (0,100 g, 0,18 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 121 en ácido acético (3 ml) se le añadió ácido clorhídrico 6 N (1 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 °C

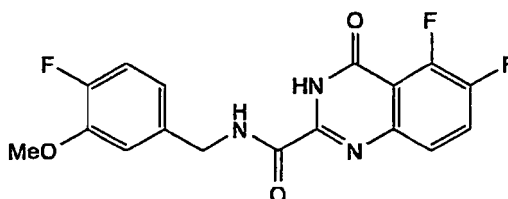
durante 24 h. Después de dejar enfriar, el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua, etanol y éter dietílico, se suspendió en etanol, y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 °C durante 1 h. Después de dejar enfriar, el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol y éter dietílico para dar el compuesto del título (57 mg).

- 5 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,40 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,73 (3H, s, 3H), 4,33 (2H, t, J = 6,9 Hz), 4,42 (2H, d, J = 6,4 Hz), 6,79-6,84 (1H, m, 1H), 6,87-6,93 (2H, m), 7,05 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,24 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,53 (1H, s), 7,87 (2H, d, J = 8,9 Hz), 9,63 (1H, t, J = 6,4 Hz), 12,52 (2H, s).

punto de fusión: 237-241 °C.

Ejemplo 259

- 10 5,6-difluoro-N-[[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida



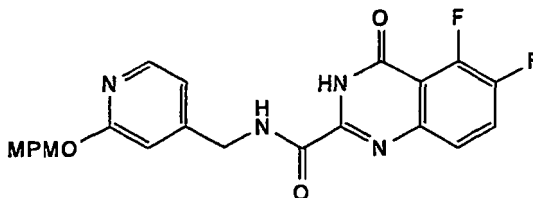
- 15 Una suspensión de 5,6-difluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo (1,00 g, 3,93 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 22, hidrócloruro de 1-[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]metanamina (1,13 g, 5,90 mmol) sintetizado por el método descrito en el documento WO03/029224 A1 y N,N-diisopropiletilamina (1,03 ml, 5,90 mmol) en etanol (15 ml) se agitó con calentamiento a 80 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido se lavó con etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (960 mg, 67%).

punto de fusión: 197-199 °C.

- 20 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,82 (3H, s), 4,44 (2H, d, J = 6,3 Hz), 6,86-6,91 (1H, m), 7,12-7,18 (2H, m), 7,59-7,64 (1H, m), 7,92-8,01 (1H, m), 9,57 (1H, t, J = 6,3 Hz), 12,45 (1H, s a).

Ejemplo 260

- 5,6-difluoro-N-[[2-([4-(metiloxi)fenil]metil)oxi]piridin-4-il]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida



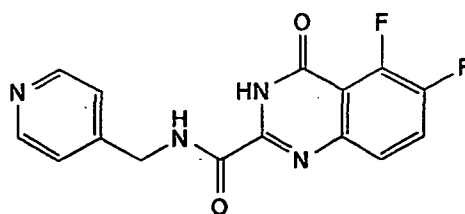
- 25 Una suspensión de 5,6-difluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo (500 mg, 1,97 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 22 y [[2-([4-(metiloxi)fenil]metil)oxi]piridin-4-il]metil]amina (577 mg, 2,36 mmol) obtenida en el Ejemplo de Referencia 57 en etanol (10 ml)-DMA (4 ml) se agitó con calentamiento a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se seccó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo concentrado se cristalizó en etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (669 mg, 75%).

punto de fusión: 166-168 °C.

- 35 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,74 (3H, s), 4,45 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,24 (2H, s), 6,73 (1H, s), 6,89-6,95 (3H, m), 7,36 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,60-7,64 (1H, m), 7,92-8,01 (1H, m), 8,11 (1H, d, J = 5,4 Hz), 9,63 (1H, t, J = 6,0 Hz), 12,46 (1H, s a).

Ejemplo 261

- 5,6-difluoro-4-oxo-N-(piridin-4-ilmetil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida



- 5 Una suspensión de 5,6-difluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo (1,00 g, 3,93 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 22 y 1-piridin-4-ilmetanamina (638 mg, 5,90 mmol) en etanol (20 ml) se agitó con calentamiento a 80 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido se lavó con etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (1,11 g, 89%).

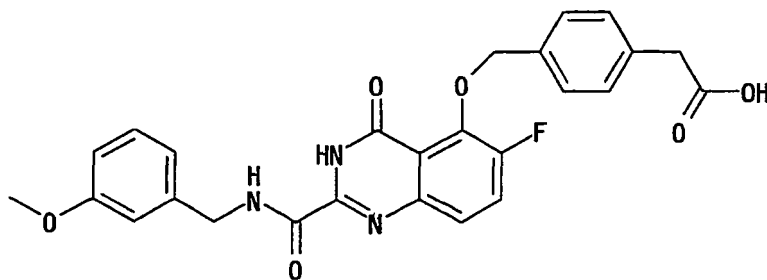
punto de fusión: 229-232 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 4,49 (2H, d, J = 6,3 Hz), 7,32 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,64-7,59 (1H, m), 8,01-7,91 (1H, m), 8,50 (2H, d, J = 6,0 Hz), 9,66 (1H, t, J = 6,3 Hz), 12,44 (1H, s a).

- 10 Los siguientes Ejemplo 262 al Ejemplo 265 se sintetizaron a partir de 5,6-difluoro-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida obtenida en el Ejemplo 113, mediante un método similar al del Ejemplo 159.

Ejemplo 262

ácido {4-[[[6-fluoro-2-[[[3-(metiloxi)fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il]oxi]metil]fenil}acético

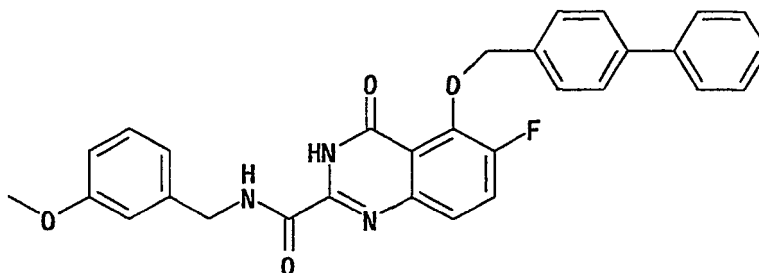


- 15 El compuesto se sintetizó usando ácido [4-(hidroximetil)fenil]acético en lugar de alcohol bencílico.

punto de fusión: 218-220 °C.

Ejemplo 263

5-[[bifenil-4-ilmetil]oxi]-6-fluoro-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

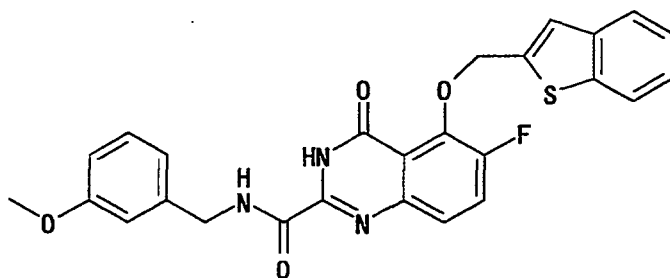


- 20 El compuesto se sintetizó usando bifenil-4-ilmetanol en lugar de alcohol bencílico.

punto de fusión: 187-189 °C.

Ejemplo 264

5-[[1-benzotien-2-ilmetil]oxi]-6-fluoro-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

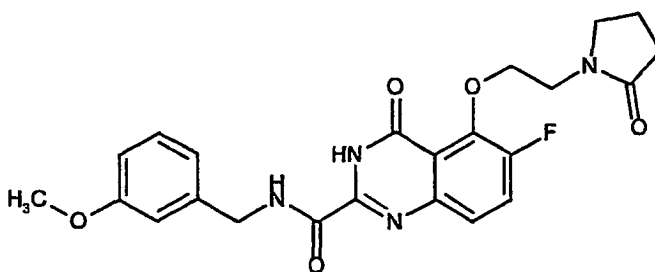


El compuesto se sintetizó usando 1-benzotien-2-ilmetanol en lugar de alcohol bencílico.

punto de fusión: 191-193 °C.

Ejemplo 265

5 6-fluoro-N-([3-(metiloxi)fenil]metil)-4-oxo-5-([2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]oxi)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida



El compuesto se sintetizó usando 1-(2-hidroxietil)pirrolidin-2-ona en lugar de alcohol bencílico.

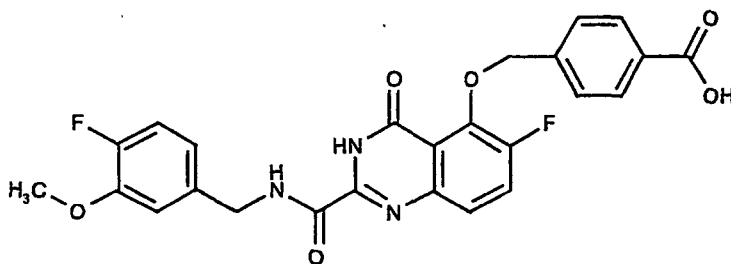
punto de fusión: 189-191 °C.

10 Los siguientes Ejemplo 266 al Ejemplo 269 se sintetizaron a partir de 5,6-difluoro-N-([4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]metil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida obtenida en el Ejemplo 259, mediante un método similar al del Ejemplo 159.

Ejemplo 266

ácido 4
il]oxi)metil]benzoico

-[([6-fluoro-2-([4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]metil)amino)carbonil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-



15

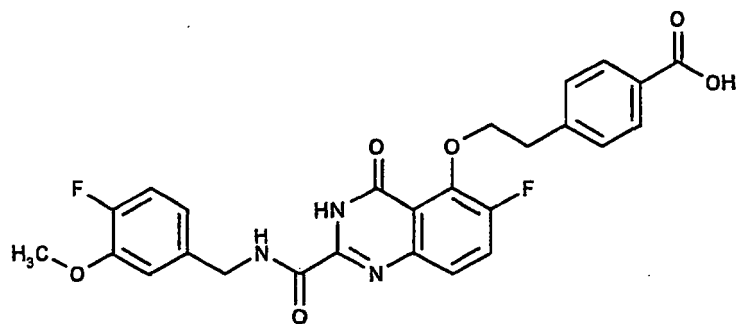
El compuesto se sintetizó usando ácido 4-(hidroximetil)benzoico en lugar de alcohol bencílico.

punto de fusión: 268-270 °C.

Ejemplo 267

20 ácido 4
il]oxi)etil]benzoico

-[2-([6-fluoro-2-([4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]metil)amino]carbonyl)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-

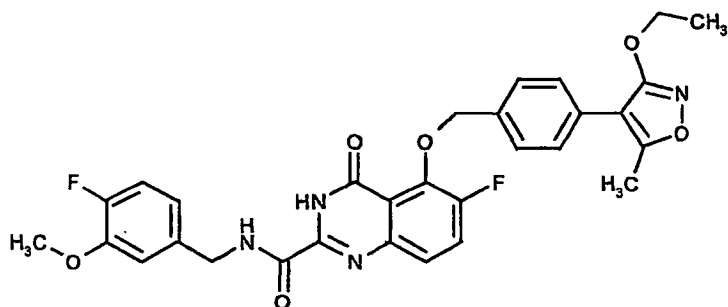


El compuesto se sintetizó usando ácido 4-(2-hidroxietil)benzoico en lugar de alcohol bencílico.

punto de fusión: 242-244 °C.

Ejemplo 268

- 5 5-[(4-[3-(etiloxi)-5-metilisoxazol-4-il]fenil]metil]oxi]-6-fluoro-N-[(4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

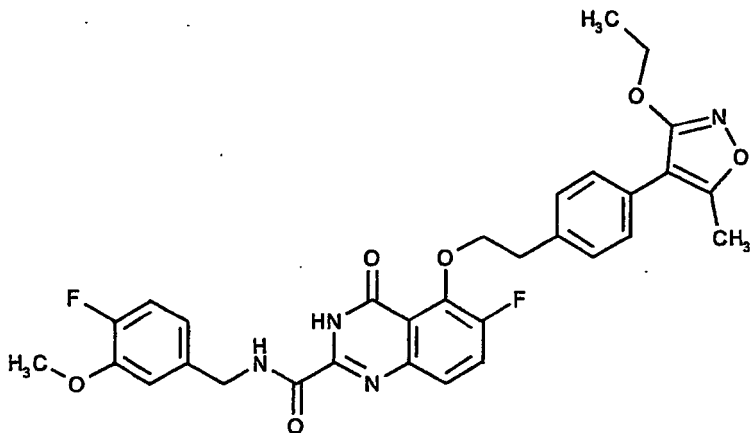


El compuesto se sintetizó usando 4-[3-(etiloxi)-5-metilisoxazol-4-il]fenil]metanol obtenido en el Ejemplo de Referencia 122 en lugar de alcohol bencílico.

- 10 punto de fusión: 177-179 °C.

Ejemplo 269

- 5-[(2-{4-[3-(etiloxi)-5-metilisoxazol-4-il]fenil}etil)oxi]-6-fluoro-N-[(4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

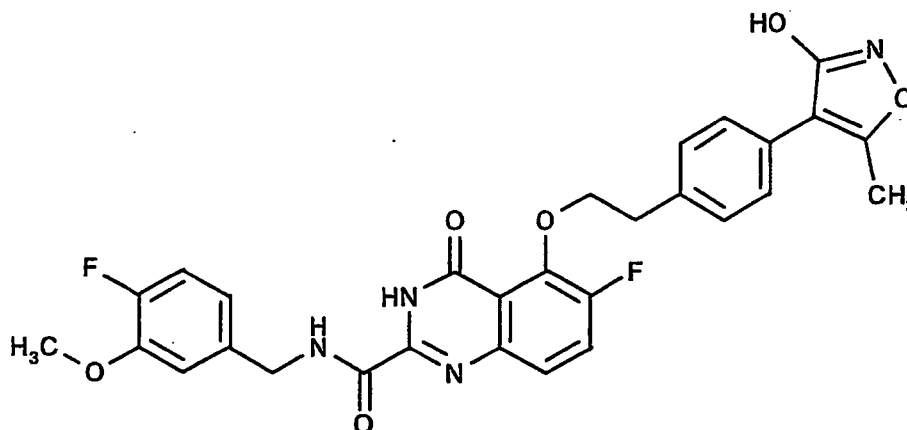


- 15 El compuesto se sintetizó usando 2-{4-[3-(etiloxi)-5-metilisoxazol-4-il]fenil}etanol obtenido en el Ejemplo de Referencia 123 en lugar de alcohol bencílico.

punto de fusión: 170-172 °C.

Ejemplo 270

6-fluoro-N-[[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]metil]-5-({2-[4-(3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-il)fenil]etil}oxi)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

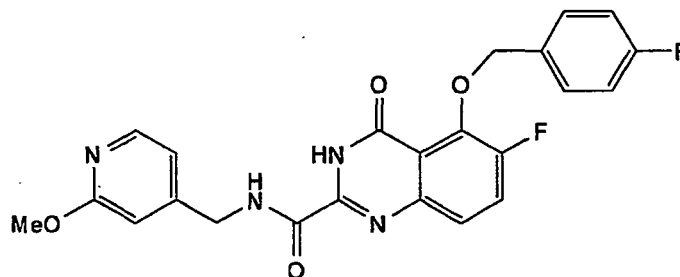


- 5 Una mezcla de 5-[(2-[4-[3-(etiloxi)-5-metilisoxazol-4-il]fenil]etil]oxi)-6-fluoro-N-[[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida (95 mg, 160 μ mol) obtenida en el Ejemplo 269 y una solución al 25 % de bromuro de hidrógeno en ácido acético (3 ml) se agitó con calentamiento a 80 °C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se suspendió en etanol (2 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 15 min. La mezcla se dejó enfriar de nuevo a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (67 mg, 74%).

punto de fusión: 240-242 °C.

Ejemplo 271

6-fluoro-5-[[4-(4-fluorofenil)metil]oxi]-N-[[2-(metiloxi)piridin-4-il]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida



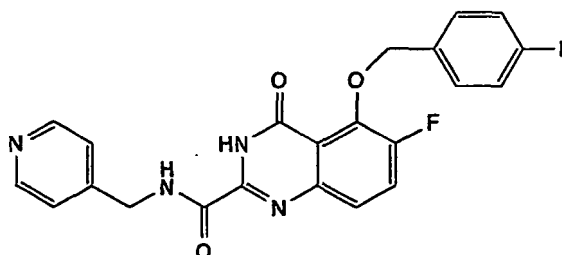
15

El compuesto se sintetizó a partir de 5, 6-difluoro-N-[[2-(metiloxi)piridin-4-il]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida obtenida en el Ejemplo 115 y (4-fluorofenil)metanol mediante un método similar al del Ejemplo 159.

punto de fusión: 190-192 °C.

Ejemplo 272

- 20 6-fluoro-5-[[4-(4-fluorofenil)metil]oxi]-4-oxo-N-(piridin-4-ilmetil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

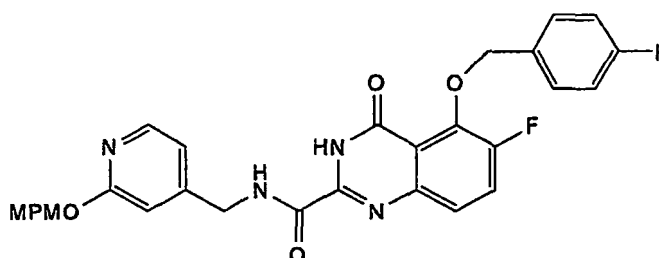


El compuesto se sintetizó a partir de 5,6-difluoro-4-oxo-N-(piridin-4-ilmetil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida obtenida en el Ejemplo 261 y (4-fluorofenil)metanol mediante un método similar al del Ejemplo 159.

punto de fusión: 218-220 °C.

Ejemplo 273

- 5 6-fluoro-5-[[[4-(fluorofenil)metil]oxi]-N-[[2-[[[4-(metiloxi)fenil]metil]oxi]piridin-4-il]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

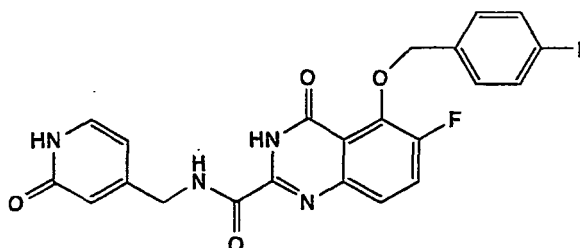


- 10 El compuesto se sintetizó a partir de 5,6-difluoro-N-[[2-[[[4-(metiloxi)fenil]metil]oxi]piridin-4-il]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida obtenida en el Ejemplo 260 y (4-fluorofenil)metanol mediante un método similar al del Ejemplo 159.

punto de fusión: 165-167 °C.

Ejemplo 274

6-fluoro-5-[[[4-(fluorofenil)metil]oxi]-4-oxo-N-[(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

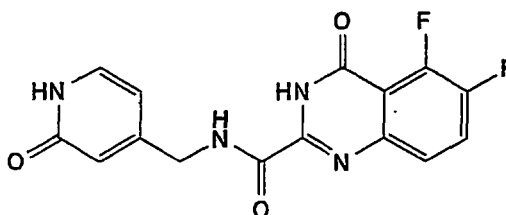


- 15 Se disolvió 6-fluoro-5-[[[4-(fluorofenil)metil]oxi]-N-[[2-[[[4-(metiloxi)fenil]metil]oxi]piridin-4-il]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida (105 mg, 188 μmol) obtenida en el Ejemplo 273 en diclorometano que contenía ácido trifluoroacético al 0,5% (6 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y cristalizó en acetato de etilo. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (73 mg, 89%).
- 20

punto de fusión: 248-250 °C.

Ejemplo 275

5,6-difluoro-4-oxo-N-[(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

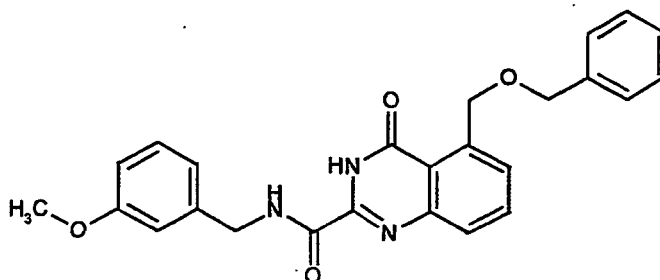


- 25 El compuesto se sintetizó a partir de 5,6-difluoro-N-[[2-[[[4-(metiloxi)fenil]metil]oxi]piridin-4-il]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida obtenida en el Ejemplo 260 mediante un método similar al del Ejemplo 274,

punto de fusión: 285-287 °C.

Ejemplo 276

N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-5-[[fenilmetil]oxi]metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

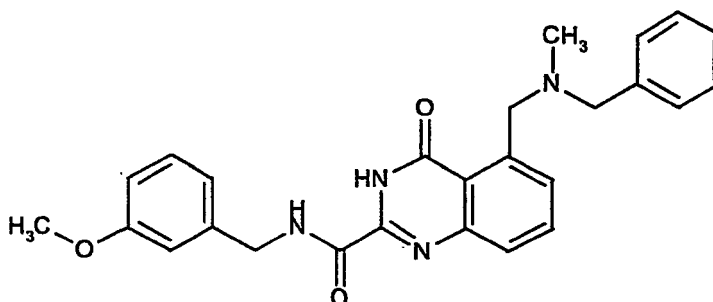


5 El compuesto se sintetizó usando 4-oxo-5-[[fenilmetil]oxi]metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 124 y 3-metoxibencilamina mediante un método similar al del Ejemplo 1.

punto de fusión: 160-161 °C.

Ejemplo 277

N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-5-[[metil(fenilmetil)amino]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

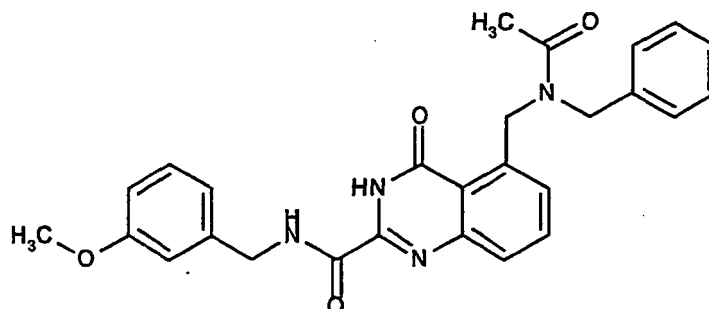


10 El compuesto se sintetizó usando 5-[[metil(fenilmetil)amino]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 126 y 3-metoxibencilamina mediante un método similar al del Ejemplo 1.

punto de fusión: 127-128 °C.

Ejemplo 278

5-[[acetil(fenilmetil)amino]metil]-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida



15 A una suspensión de 5-(bromometil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo (300 mg, 0,964 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 125 en THF (6 ml)-DMF (2 ml) se le añadieron piridina (0,078 ml, 0,964 mmol) y 1-fenilmetanamina (0,116 ml, 1,06 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y después a temperatura ambiente durante 30 h. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0 °C, se añadieron piridina (0,156 ml, 1,93 mmol) y cloruro de acetilo (0,150 ml, 2,12 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h.

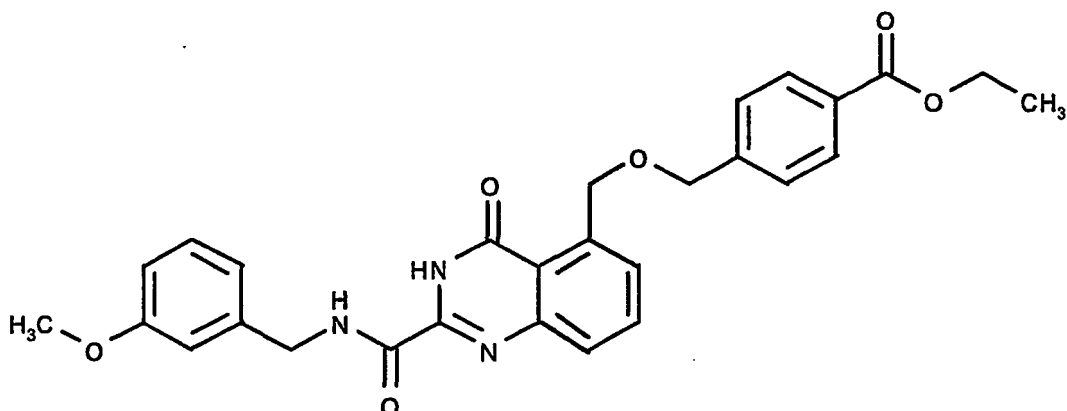
20 La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y al residuo concentrado se le añadió éter dietílico-etanol. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar 5-[[acetil(fenilmetil)amino]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo en forma de un polvo de color blanco (190 mg). El compuesto del

título se sintetizó usando el 5-[[[2-[[[3-(metiloxi)fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo que se ha mencionado anteriormente y 3-metoxibencilamina, mediante un método similar al del Ejemplo 1.

punto de fusión: 210-212 °C.

Ejemplo 279

5 4-[[[2-[[[3-(metiloxi)fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il]metil]oxi]metil]benzoato de etilo



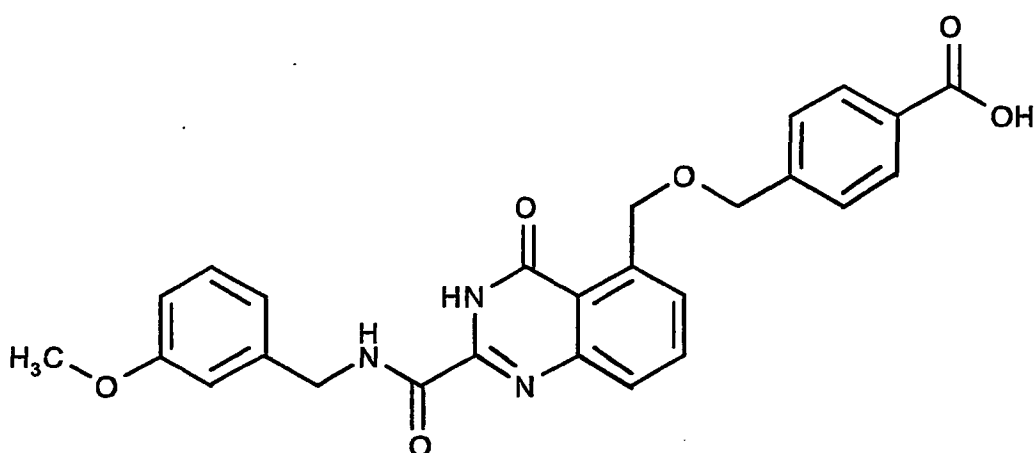
Una suspensión de 5-[[[2-[[[3-(metiloxi)carbonil]fenil]metil]oxi]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo (200 mg, 487 μ mol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 151 y 3-metoxibencilamina (100 mg, 731 μ mol) en etanol (6 ml) se agitó con calentamiento a 80 °C durante 15 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol y éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (222 mg, 91%).

punto de fusión: 183-185 °C.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,33 (3H, t, J = 6,9 Hz), 3,74 (3H, s), 4,32 (2H, c, J = 6,9 Hz), 4,45 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,81 (2H, s), 5,23 (2H, s), 6,82-6,85 (1H, m), 6,91-6,93 (2H, m), 7,25 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,57 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,70 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,81-7,91 (2H, m), 7,98 (2H, d, J = 7,8 Hz), 9,53 (1H, t, J = 6,6 Hz), 12,17 (1H, s a).

Ejemplo 280

ácido 4-[[[2-[[[3-(metiloxi)fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il]metil]oxi]metil]benzoico



A una suspensión de 4-[[[2-[[[3-(metiloxi)fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il]metil]oxi]metil]benzoato de etilo (160 mg, 319 μ mol) obtenido en el Ejemplo 279 en THF (3 ml)-metanol (3 ml)-agua (3 ml) se le añadió una solución acuosa 4 N de hidróxido sódico (0,200 ml, 798 μ mol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 °C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N (aprox. 2 ml), y el THF y el metanol se evaporaron a presión reducida. El sólido en el residuo concentrado se recogió por filtración, y el sólido obtenido se lavó con agua. El sólido obtenido se suspendió de nuevo en etanol, y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 °C durante 30 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol para dar el compuesto del

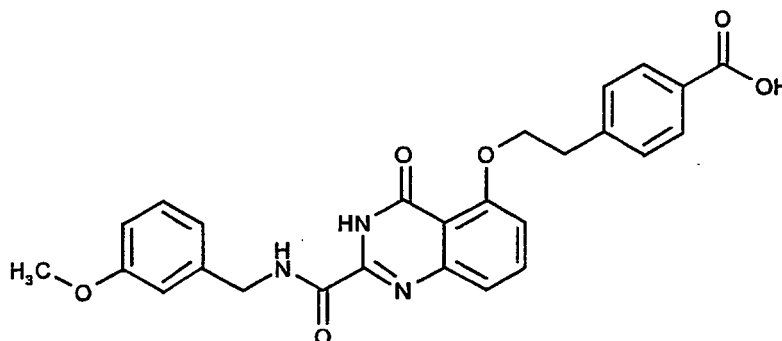
título en forma de un polvo de color blanco (130 mg, 86%).

punto de fusión: 230-232 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,73 (3H, s), 4,45 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,79 (2H, s), 5,22 (2H, s), 6,84-6,80 (1H, m), 6,89-6,92 (2H, m), 7,24 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,54 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,69 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,80-7,90 (2H, m), 7,95 (2H, d, J = 7,8 Hz), 9,51 (1H, t, J = 6,3 Hz), 12,16 (1H, s a), 12,90 (1H, s a).

Ejemplo 281

ácido 4-[2-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)carbonil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il]oxi]etil]benzoico

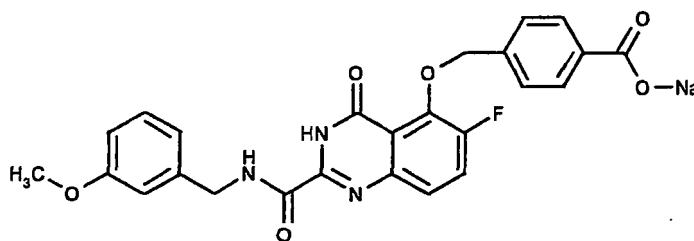


Se añadió gota a gota una solución de 5-fluoro-N-([3-(metiloxi)fenil]metil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida (1,00 g, 3,06 mmol) obtenida en el Ejemplo 110 y ácido 4-(2-hidroxietil)benzoico (0,508 g, 3,06 mmol) en DMA (20 ml) a una suspensión de hidruro sódico al 60% (0,466 g, 12,2 mmol) en DMA (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y la mezcla se agitó con calentamiento a 90 °C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (60 ml), y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo (60 ml x 3). La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1 N (aprox. 18 ml), y el producto objeto se extrajo con acetato de etilo (60 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con ácido clorhídrico 0,1 N (60 ml x 2) y salmuera saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo concentrado se cristalizó en metanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (170 mg, 12%).

punto de fusión: 228-230 °C.

Ejemplo 282

4-[(6-fluoro-2-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)carbonil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il]oxi]etil]benzoato sódico



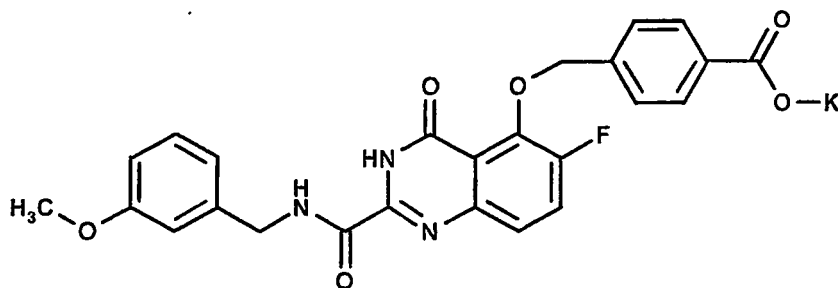
Se disolvió el ácido 4-[(6-fluoro-2-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino)carbonil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il]oxi]etil]benzoico (200 mg, 419 μmol) obtenido en el Ejemplo 177 en un disolvente mixto de THF (32 ml) y etanol (8 ml) con calentamiento a 70 °C, y a esta solución se le añadió gota a gota una solución acuosa (2 ml) de hidrogenocarbonato sódico (35,0 mg, 419 μmol) a 70 °C. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 15 min y se agitó a temperatura ambiente 2 h. El THF y el etanol se evaporaron a presión reducida, el residuo concentrado se suspendió en etanol y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 °C durante 30 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (195 mg, 93%).

punto de fusión: 289-292 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,74 (3H, s), 4,45 (2H, d, J = 6,3 Hz), 5,14 (2H, s), 6,83 (1H, dd, J = 8,1, 2,4 Hz), 6,90-6,93 (2H, m), 7,25 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,47-7,52 (3H, m), 7,68 (1H, t, J = 9,6 Hz), 7,88 (2H, d, J = 8,1 Hz), 9,41 (1H, t, J = 6,3 Hz).

Ejemplo 283

4-[(6-fluoro-2-[(3-(metiloxi)fenil)metil]amino)carbonil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il]oxi)metil]benzoato potásico



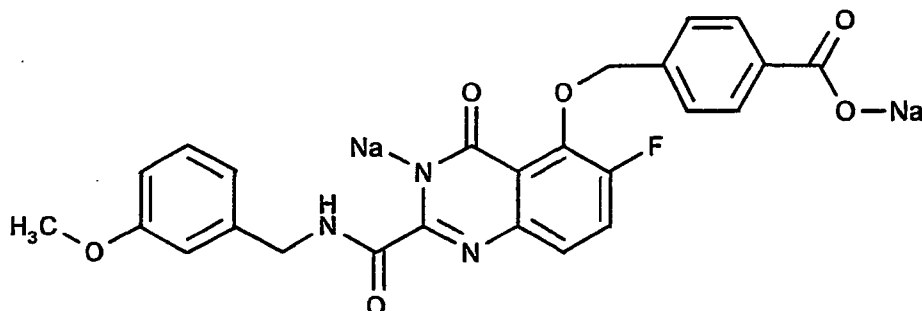
Se disolvió el ácido 4-[(6-fluoro-2-[(3-(metiloxi)fenil)metil]amino)carbonil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il]oxi)metil]benzoico obtenido en el Ejemplo 177 (100 mg, 209 μ mol) en un disolvente mixto de THF (16 ml) y etanol (4 ml) con calentamiento a 70 °C, y a esta solución se le añadió gota a gota una solución acuosa (2 ml) de hidrógenocarbonato potásico (21,0 mg, 209 μ mol) a 70 °C. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 15 min y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El THF y el etanol se evaporaron a presión reducida, y el residuo concentrado se suspendió en etanol. La mezcla se agitó con calentamiento a 80 °C durante 30 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (90 mg, 84%).

punto de fusión: 237-240 °C.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,74 (3H, s), 4,44 (2H, d, J = 6,3 Hz), 5,13 (2H, s), 6,82 (1H, dd, J = 8,1, 2,4 Hz), 6,90-6,93 (2H, m), 7,25 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,44-7,50 (3H, m), 7,66 (1H, t, J = 9,9 Hz), 7,86 (2H, d, J = 7,8 Hz), 9,36 (1H, t, J = 6,3 Hz).

15 Ejemplo 284

4-[(6-fluoro-2-[(3-(metiloxi)fenil)metil]amino)carbonil]-4-oxo-4H-quinazolin-3-id-5-il]oxi)metil]benzoato disódico



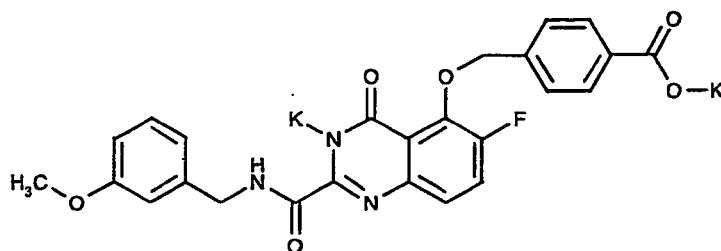
Se disolvió el ácido 4-[(6-fluoro-2-[(3-(metiloxi)fenil)metil]amino)carbonil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il]oxi)metil]benzoico (100 mg, 209 μ mol) obtenido en el Ejemplo 177 en un disolvente mixto de THF (16 ml) y etanol (4 ml) con calentamiento a 70 °C. A esta solución se le añadió gota a gota una solución acuosa (2 ml) de hidrogenocarbonato sódico (35,0 mg, 419 μ mol) a 70 °C y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 15 min y después se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (77 mg, 71%).

punto de fusión: 330 °C.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,74 (3H, s), 4,44 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,10 (2H, s), 6,80-6,83 (1H, m), 6,89-6,92 (2H, m), 7,24 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,39-7,45 (4H, m), 7,83 (2H, d, J = 7,8 Hz), 9,17 (1H, t, J = 6,3 Hz).

Ejemplo 285

4-[(6-fluoro-2-[(3-(metiloxi)fenil)metil]amino)carbonil]-4-oxo-4H-quinazolin-3-id-5-il]oxi)metil]benzoato dipotásico



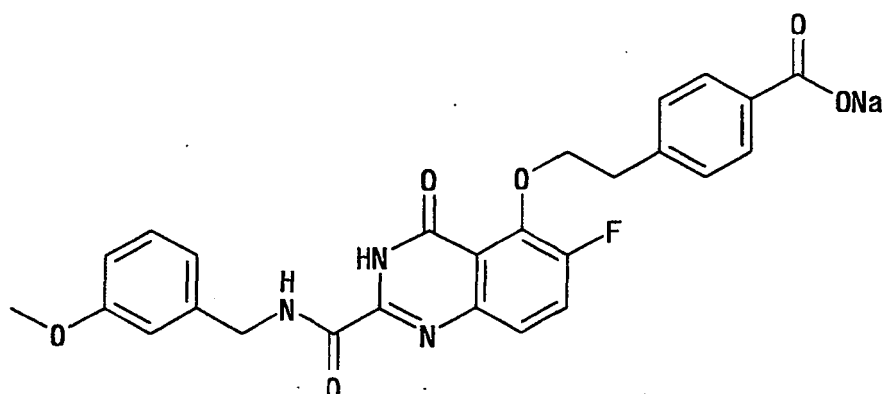
Se disolvió el ácido 4-[(6-fluoro-2-[[[3-(metiloxi)fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)oxi]metil]benzoico (100 mg, 209 μ mol) obtenido en el Ejemplo 177 en un disolvente mixto de THF (16 ml) y etanol (4 ml) con calentamiento a 70 °C, y a esta solución se le añadió gota a gota una solución acuosa (2 ml) de hidrógenocarbonato potásico (41,9 mg, 418 μ mol) a 70 °C. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 15 min y después se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (104 mg, 90%).

punto de fusión: 290 °C.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,74 (3H, s), 4,42 (2H, d, J = 6,3 Hz), 5,09 (2H, s), 6,80-6,83 (1H, m), 6,89-6,92 (2H, m), 7,21-7,31 (2H, m), 7,36-7,42 (3H, m), 7,79 (2H, d, J = 7,8 Hz), 9,02 (1H, t, J = 6,3 Hz).

Ejemplo 286

4-[2-((6-fluoro-2-[[[3-(metiloxi)fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)oxi)etil]benzoato sódico



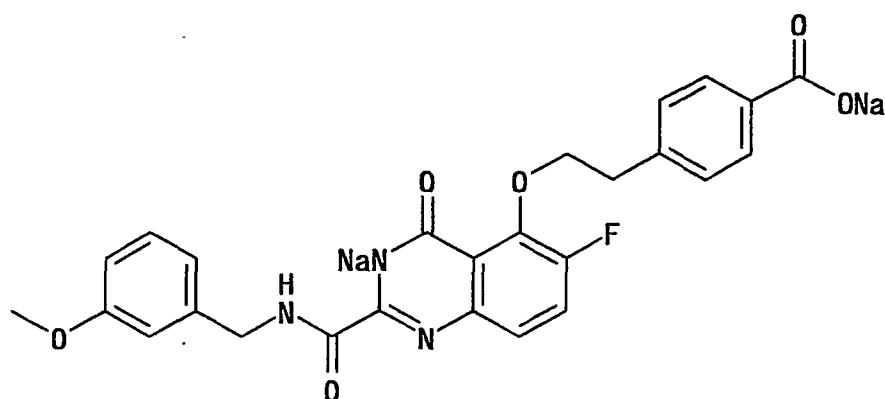
Se disolvió ácido 4-[2-((6-fluoro-2-[[[3-(metiloxi)fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)oxi)etil]benzoico (300 mg, 610 μ mol) obtenido en el Ejemplo 179 en un disolvente mixto de THF (10 ml) y metanol (2,5 ml) con calentamiento a 80 °C, y a esta solución se le añadió gota a gota una solución acuosa (2,5 ml) de hidrogenocarbonato sódico (51,2 mg, 610 μ mol) a 80 °C. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 10 min y el THF y el metanol se evaporaron a presión reducida. El residuo concentrado se suspendió en metanol (10 ml) y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 °C durante 20 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con metanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (250 mg, 80%).

punto de fusión: 319-321 °C.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,11 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,73 (3H, s), 4,27 (2H, t, J = 6,9 Hz), 4,43 (2H, d, J = 6,0 Hz), 6,79-6,91 (3H, m), 7,20-7,29 (3H, m), 7,45-7,50 (1H, m), 7,65 (1H, t, J = 9,6 Hz), 7,80 (2H, d, J = 7,5 Hz), 9,39 (1H, t, J = 6,0 Hz).

Ejemplo 287

4-[2-((6-fluoro-2-[[[3-(metiloxi)fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-4H-quinazolin-3-id-5-il)oxi)etil]benzoato disódico



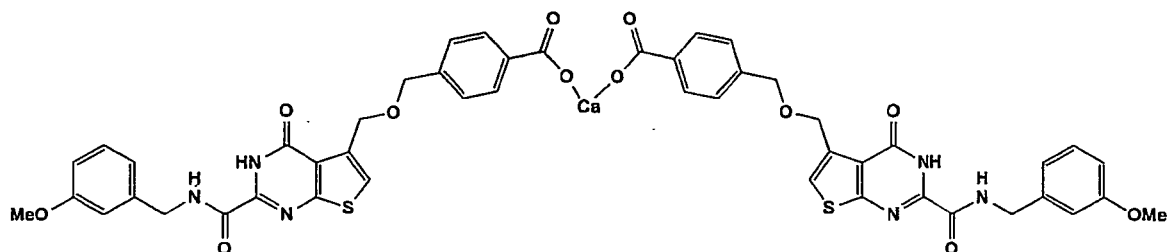
Se disolvió ácido 4-[2-((6-fluoro-2-(((3-(metiloxi)fenil)metil)amino)carbonil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)oxi)etil]benzoico (300 mg, 610 μ mol) obtenido en el Ejemplo 179 en un disolvente mixto de THF (9 ml) y metanol (3 ml) con calentamiento a 80 °C, y a esta solución se le añadió gota a gota una solución acuosa (3 ml) de hidrogenocarbonato sódico (103 mg, 0,122 mmol) a 80 °C. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 10 min y el THF y el metanol se evaporaron a presión reducida. El residuo concentrado se suspendió en etanol (10 ml) y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 °C durante 20 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (285 mg, 87%).

10 punto de fusión: 331-333 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 3,05 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,72 (3H, s), 4,22 (2H, t, J = 7,5 Hz), 4,44 (2H, d, J = 6,0 Hz), 6,80 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,86-6,92 (2H, m), 7,15-7,25 (3H, m), 7,40-7,44 (2H, m), 7,78 (2H, d, J = 8,1 Hz), 9,22 (1H, t, J = 6,3 Hz).

Ejemplo 288

15 bis(4-(((2-(((3-(metiloxi)fenil)metil)amino)carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)metil)oxi)metil)benzoato cálcico



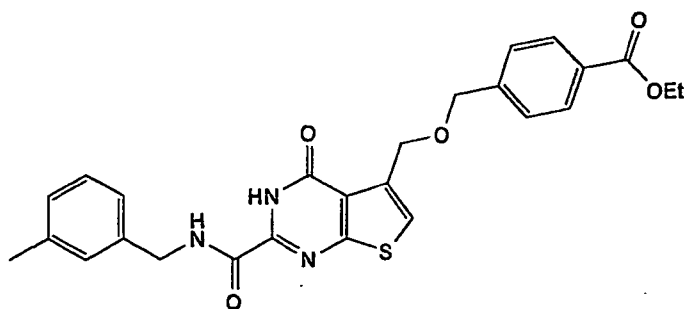
A una solución de ácido 4-(((2-(((3-(metiloxi)fenil)metil)amino)carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)metil)oxi)metil)benzoico (200 mg, 417 μ mol) obtenido en el Ejemplo 217 y una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (4,17 ml, 417 μ mol) en metanol (16 ml)-agua (4 ml) se le añadió gota a gota una solución acuosa (4 ml) de cloruro cálcico (23,1 mg, 209 μ mol) a 80 °C. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 30 min, y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se suspendieron de nuevo en metanol. La mezcla se agitó con calentamiento a 80 °C durante 20 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con metanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (190 mg, 91%).

punto de fusión: 350 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 3,72 (3H, s), 4,40 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,71 (2H, s), 4,88 (2H, s), 6,79-6,90 (3H, m), 7,22 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,44-7,50 (3H, m), 7,91 (2H, d, J = 8,1 Hz), 9,51 (1H, m).

Ejemplo 289

30 4-(((2-(((3-(metilfenil)metil)amino)carbonil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)metil)oxi)metil)benzoato de etilo

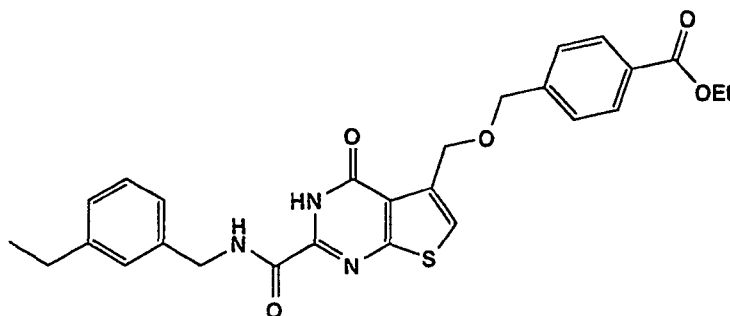


Una suspensión de 5-[[[4-[(etiloxi)carbonil]fenil]metil]oxi]metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (0,400 g, 0,961 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 158 y 1-(3-metilfenil)metanamina (0,175 g, 1,44 mmol) en etanol (8 ml) se agitó con calentamiento a 80 °C durante 15 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (398 mg, 84%).

punto de fusión: 198-200 °C.

Ejemplo 290

4-[[[2-([[(3-etilfenil)metil]amino)carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoato de etilo

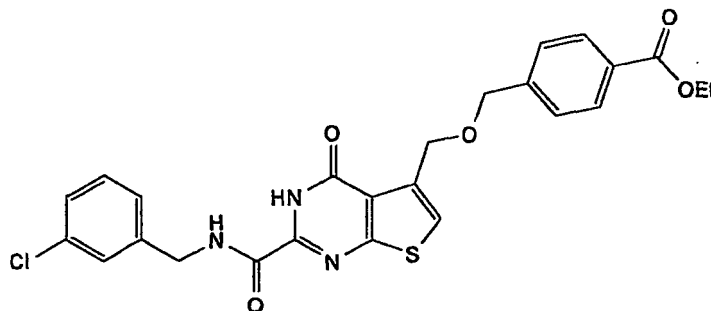


Una suspensión de 5-[[[4-[(etiloxi)carbonil]fenil]metil]oxi]metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (0,300 g, 0,720 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 158 y 1-(3-etilfenil)metanamina (0,195 g, 1,44 mmol) obtenida en el Ejemplo de Referencia 127 en DMA (6 ml) se agitó con calentamiento a 80 °C durante 15 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo concentrado se suspendió en etanol. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (276 mg, 76%).

punto de fusión: 196-198 °C.

Ejemplo 291

4-[[[2-([[(3-clorofenil)metil]amino)carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoato de etilo

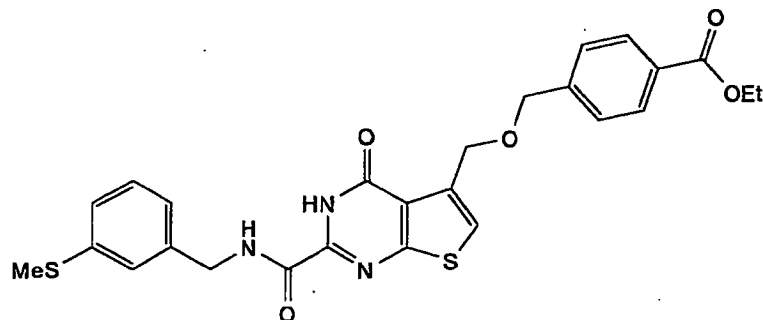


Una suspensión de 5-[[[4-[(etiloxi)carbonil]fenil]metil]oxi]metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (0,400 g, 0,961 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 158 y 1-(3-clorofenil)metanamina (0,204 g, 1,44 mmol) en etanol (8 ml) se agitó con calentamiento a 80 °C durante 15 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (426 mg, 87%).

punto de fusión: 236-238 °C.

Ejemplo 292

4-[[[2-[[[3-(metiltio)fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoato de etilo



5

Una suspensión de 5-[[[4-[(etilo)carbonil]fenil]metil]oxi]metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (0,300 g, 0,720 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 158, hidrocloreto de 1-[3-(metiltio)fenil]metanamina (0,232 g, 1,22 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 129 y trietilamina (0,175 g, 1,73 mmol) en etanol (15 ml) se agitó con calentamiento a 80 ° C durante 15 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (311 mg, 82%).

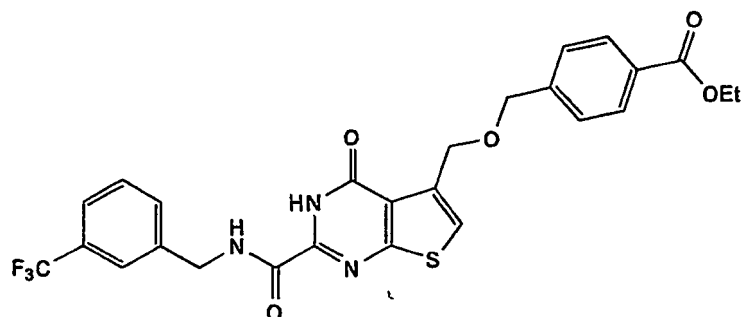
10

punto de fusión: 207-209 °C.

Ejemplo 293

4-[[[4-oxo-2-[[[3-(trifluorometil)fenil]metil]amino]carbonil]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoato de etilo

15



Una suspensión de 5-[[[4-[(etilo)carbonil]fenil]metil]oxi]metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (0,400 g, 0,961 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 158 y 1-[3-(trifluorometil)fenil]metanamina (0,252 g, 1,44 mmol) en etanol (8 ml) se agitó con calentamiento a 80 ° C durante 15 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (433 mg, 83%).

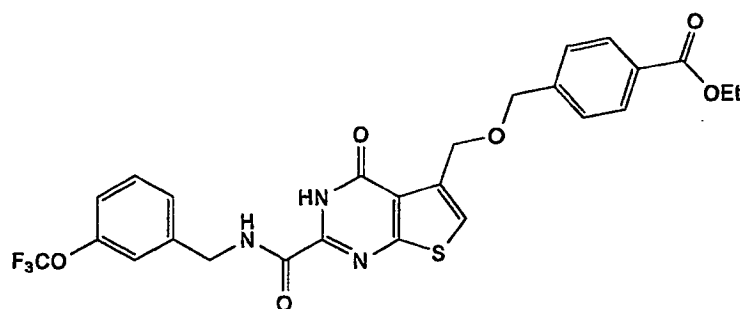
20

punto de fusión: 235-237 °C.

Ejemplo 294

4-[[[4-oxo-2-[[[3-[(trifluorometil)oxi]fenil]metil]amino]carbonil]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoato de etilo

25

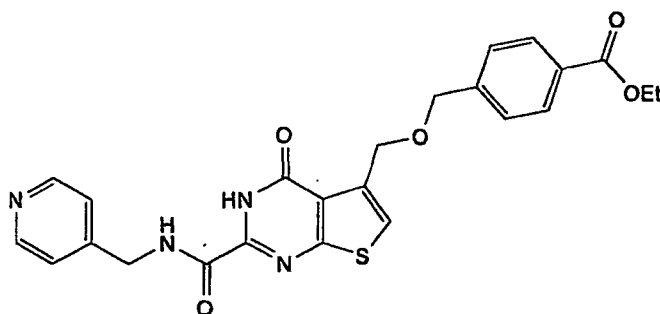


Una suspensión de 5-[[[4-[(trifluoromethyl)benzoyl]phenyl]methyl]oxy]methyl]-4-oxo-3,4-dihydrothieno[2,3-d]pyrimidin-2-carboxylate de etilo (0,400 g, 0,961 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 158 y 1-{3-[(trifluoromethyl)oxy]fenil}metanamina (0,276 g, 1,44 mmol) en etanol (8 ml) se agitó con calentamiento a 80 °C durante 15 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (440 mg, 82%).

punto de fusión: 232-234 °C.

Ejemplo 295

4-[[[4-oxo-2-[[[piridin-4-ilmetil]amino]carbonil]-3,4-dihidrothieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoato de etilo

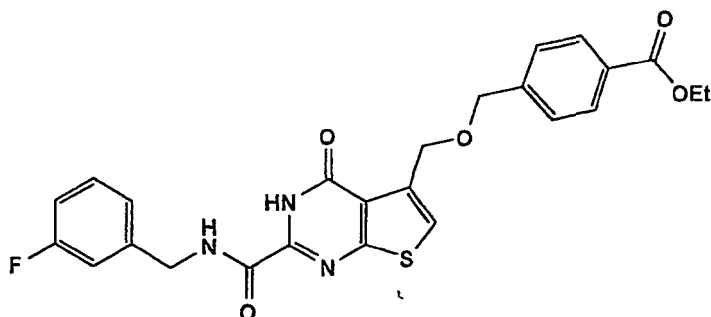


Una suspensión de 5-[[[4-[(trifluoromethyl)benzoyl]phenyl]methyl]oxy]methyl]-4-oxo-3,4-dihydrothieno[2,3-d]pyrimidin-2-carboxylate de etilo (0,300 g, 0,720 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 158 y 1-piridin-4-ilmetanamina (0,156 g, 1,44 mmol) en DMA (6 ml) se agitó con calentamiento a 80 °C durante 15 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo concentrado se suspendió en etanol. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (252 mg, 73%).

punto de fusión: 256-258 °C.

Ejemplo 296

4-[[[2-([[(3-fluorofenil)metil]amino]carbonil)-4-oxo-3,4-dihidrothieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoato de etilo

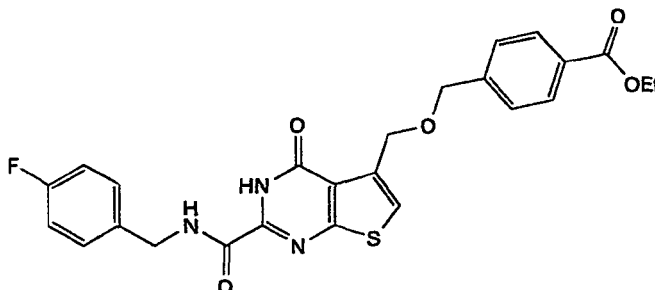


Una suspensión de 5-[[[4-[(trifluoromethyl)benzoyl]phenyl]methyl]oxy]methyl]-4-oxo-3,4-dihydrothieno[2,3-d]pyrimidin-2-carboxylate de etilo (0,400 g, 0,961 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 158 y 1-(3-fluorofenil)metanamina (0,204 g, 1,63 mmol) en etanol (12 ml) se agitó con calentamiento a 80 °C durante 15 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (421 mg, 88%).

punto de fusión: 240-241 °C.

Ejemplo 297

4-([2-([4-(4-fluorofenil)metil]amino)carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil)oxi)metil]benzoato de etilo

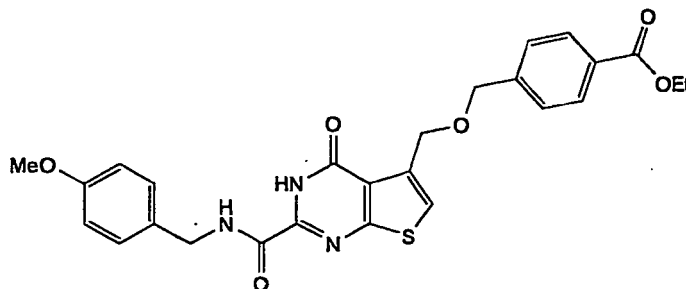


- 5 Una suspensión de 5-([4-([etilo]carbonil]fenil]metil)oxi)metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (0,400 g, 0,961 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 158 y 1-(4-fluorofenil)metanamina (0,204 g, 1,63 mmol) en etanol (12 ml) se agitó con calentamiento a 80 °C durante 15 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (422 mg, 89%).

- 10 punto de fusión: 252-254 °C.

Ejemplo 298

4-([2-([4-(4-metilo]fenil]metil]amino)carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil)oxi)metil]benzoato de etilo

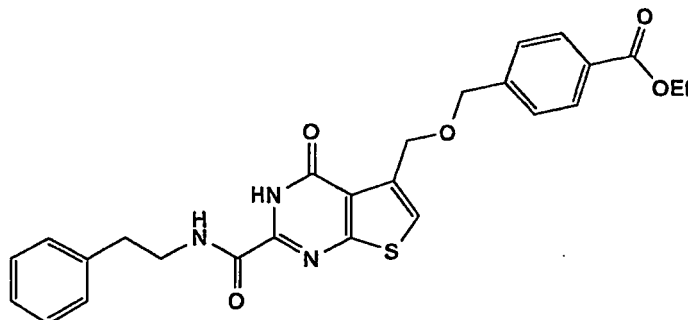


- 15 Una suspensión de 5-([4-([etilo]carbonil]fenil]metil)oxi)metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (0,400 g, 0,961 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 158 y 1-[4-(4-metilo]fenil]metanamina (0,224 g, 1,63 mmol) en etanol (12 ml) se agitó con calentamiento a 80 °C durante 15 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (429 mg, 88%).

- 20 punto de fusión: 206-208 °C.

Ejemplo 299

4-([4-oxo-2-([2-(2-feniletil)amino]carbonil]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil)oxi)metil]benzoato de etilo

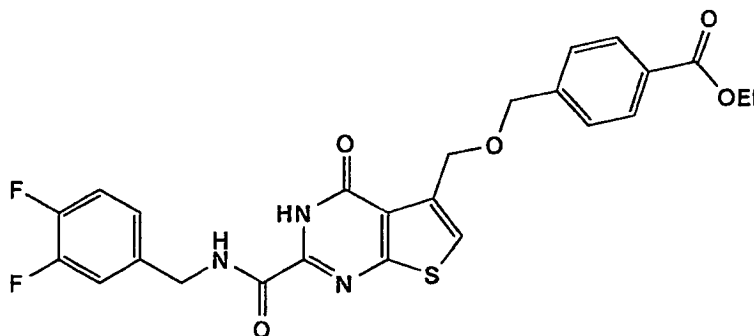


Una suspensión de 5-[[[4-[(etilo)carbonil]fenil]metil]oxi]metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (0,400 g, 0,961 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 158 y 2-feniletanoamina (0,198 g, 1,63 mmol) en etanol (12 ml) se agitó con calentamiento a 80 °C durante 15 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (423 mg, 90%).

punto de fusión: 194-196 °C.

Ejemplo 300

4-[[[2-([[(3,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoato de etilo

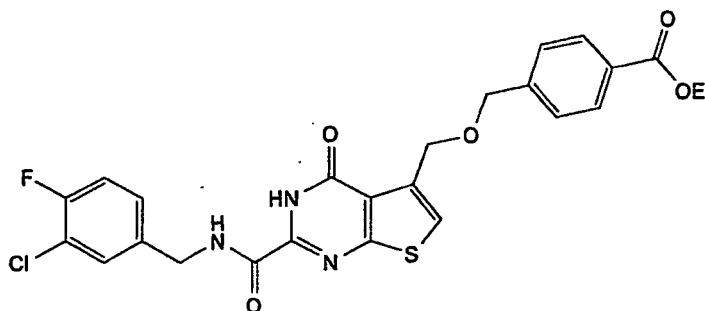


Una suspensión de 5-[[[4-[(etilo)carbonil]fenil]metil]oxi]metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (0,400 g, 0,961 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 158 y 1-(3,4-difluorofenil)metanamina (0,234 g, 1,63 mmol) en etanol (12 ml) se agitó con calentamiento a 80 °C durante 15 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (463 mg, 94%).

punto de fusión: 254-256 °C.

Ejemplo 301

4-[[[2-([[(3-cloro-4-fluorofenil)metil]amino)carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoato de etilo

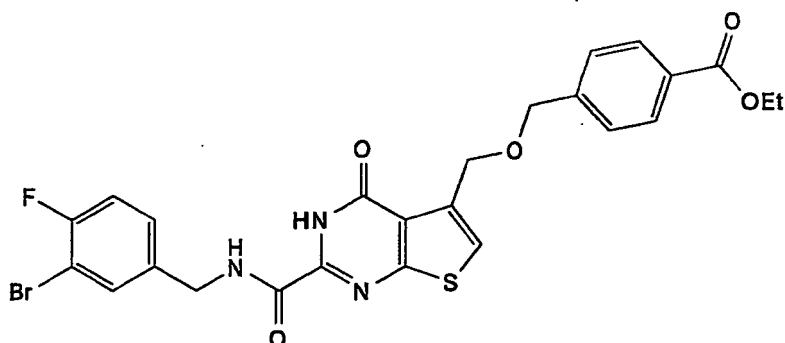


Una suspensión de 5-[[[4-[(etilo)carbonil]fenil]metil]oxi]metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (0,400 g, 0,961 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 158 y 1-(3-cloro-4-fluorofenil)metanamina (0,261 g, 1,63 mmol) en etanol (12 ml) se agitó con calentamiento a 80 °C durante 15 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (478 mg, 94%).

punto de fusión: 249-251 °C.

Ejemplo 302

4-[[[2-([[(3-bromo-4-fluorofenil)metil]amino)carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoato de etilo

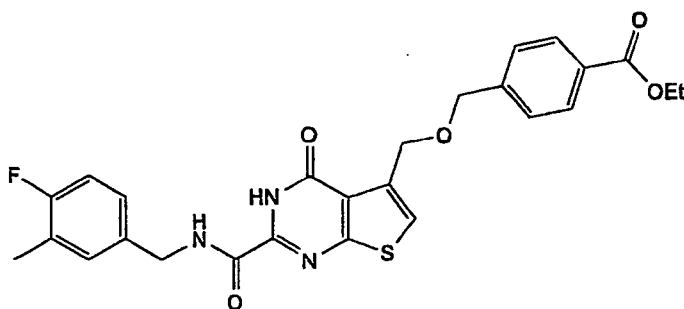


- 5 Una suspensión de 5-[[[4-[(3-bromo-4-fluorofenil)metil]amino]carbonyl]fenil]metil]oxi]metil]-4-oxo-3,4-dihidro-2H-piridin-2-carboxilato de etilo (0,400 g, 0,961 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 158, el hidrocloruro de 1-[(3-bromo-4-fluorofenil)metil]metanamina (0,393 g, 1,63 mmol) y trietilamina (0,233 g, 2,31 mmol) en etanol (12 ml) se agitó con calentamiento a 80 °C durante 15 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (500 mg, 91%).

punto de fusión: 241-243 °C.

Ejemplo 303

- 10 4-[[[2-[[[4-(3-fluoro-4-metilfenil)metil]amino]carbonyl]fenil]metil]oxi]metil]benzoato de etilo

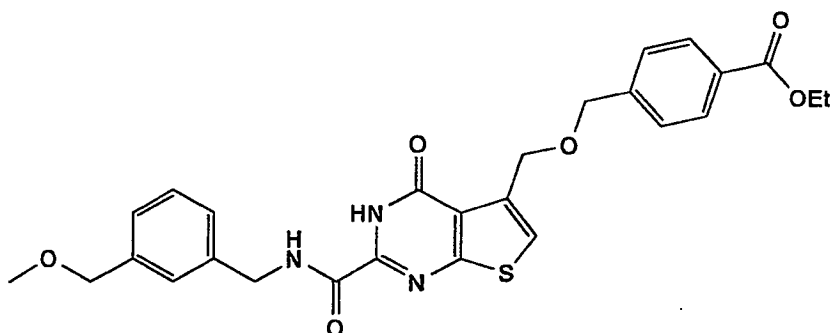


- 15 Una suspensión de 5-[[[4-[(3-fluoro-4-metilfenil)metil]amino]carbonyl]fenil]metil]oxi]metil]-4-oxo-3,4-dihidro-2H-piridin-2-carboxilato de etilo (0,400 g, 0,961 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 158 y 1-[(4-fluoro-3-metilfenil)metil]metanamina (0,227 g, 1,63 mmol) en etanol (15 ml) se agitó con calentamiento a 80 °C durante 15 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (463 mg, 94%).

punto de fusión: 232-234 °C.

Ejemplo 304

- 20 4-[[[2-[[[3-[(metiloxi)metil]fenil]metil]amino]carbonyl]fenil]metil]oxi]metil]benzoato de etilo



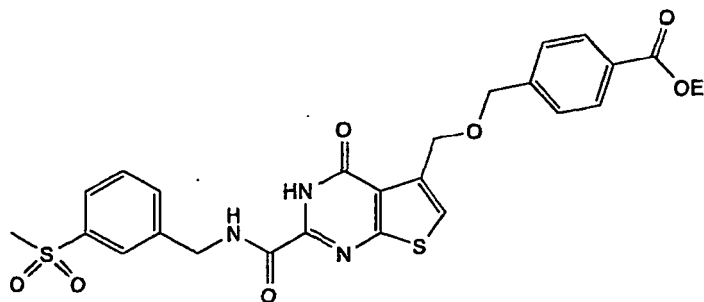
Una suspensión de 5-[[[4-[(3-metoxifenil)metil]amino]carbonyl]fenil]metil]oxi]metil]-4-oxo-3,4-dihidro-2H-piridin-2-carboxilato de

etilo (0,400 g, 0,961 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 158 y 1-{3-[(metiloxi)metil]fenil}metanamina (0,247 g, 1,63 mmol) obtenida en el Ejemplo de Referencia 131 en etanol (15 ml) se agitó con calentamiento a 80 °C durante 15 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (450 mg, 90%).

5 punto de fusión: 189-191 °C.

Ejemplo 305

4-[[[2-[[[3-(metilsulfonyl)fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoato de etilo

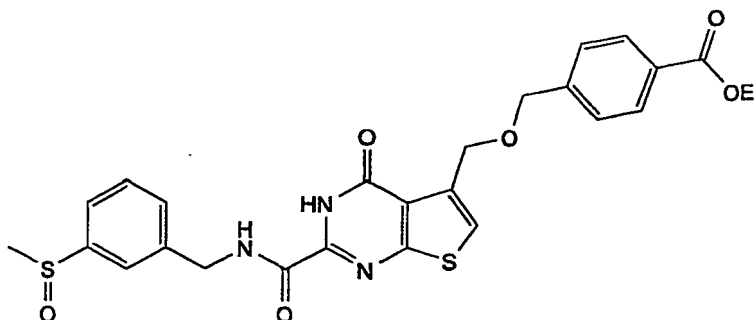


10 Una suspensión de 5-[[[4-[(etiloxi)carbonil]fenil]metil]oxi]metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (0,280 g, 0,672 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 158 y 1-[3-(metilsulfonyl)fenil]metanamina (0,212 g, 1,14 mmol) obtenida en el Ejemplo de Referencia 134 en etanol (12 ml) se agitó con calentamiento a 80 °C durante 15 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (463 mg, 94%).

15 punto de fusión: 245-247 °C.

Ejemplo 306

4-[[[2-[[[3-(metilsulfinil)fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoato de etilo

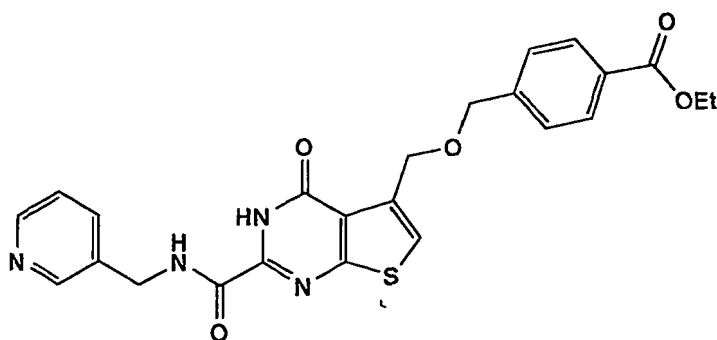


20 A una solución de 4-[[[2-[[[3-(metiltio)fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoato de etilo (0,300 g, 0,573 mmol) obtenido en el Ejemplo 292 en cloroformo (30 ml) se le añadió ácido 3-cloroperbenzoico (0,132 g, 0,573 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo concentrado se suspendió en etanol (15 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 °C durante 15 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con metanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (295 mg, 95%).

punto de fusión: 184-186 °C.

Ejemplo 307

4-[[[4-oxo-2-[[[piridin-3-ilmetil]amino]carbonil]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoato de etilo

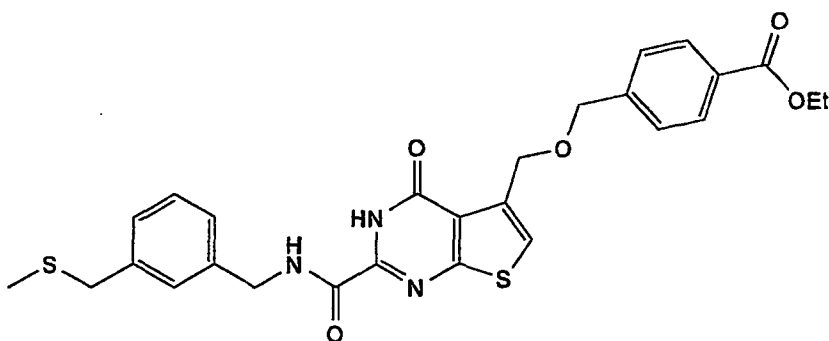


Una suspensión de 5-[[[4-[(etilo)carbonil]fenil]metil]oxi]metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (0,400 g, 0,961 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 158 y 1-piridin-3-ilmetanamina (0,177 g, 1,63 mmol) en etanol (12 ml) se agitó con calentamiento a 80 °C durante 15 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (429 mg, 93%).

punto de fusión: 229-231 °C.

Ejemplo 308

4-[[[2-[[[3-[(metiltio)metil]fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoato de etilo

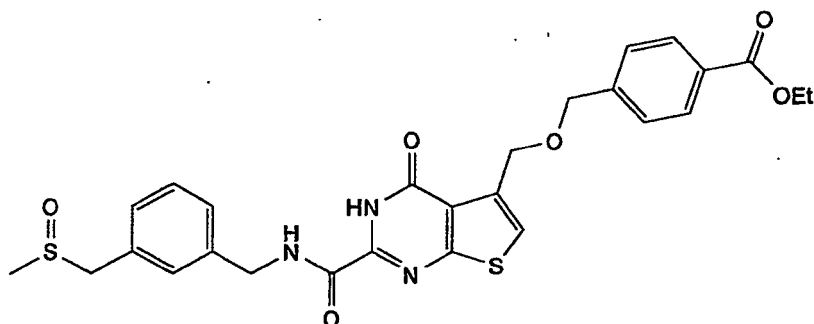


Una suspensión de 5-[[[4-[(etilo)carbonil]fenil]metil]oxi]metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (1,00 g, 2,40 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 158 y 1-{3-[(metiltio)metil]fenil}metanamina (0,683 g, 4,08 mmol) obtenida en el Ejemplo de Referencia 136 en etanol (40 ml) se agitó con calentamiento a 80 °C durante 15 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (1,19 g, 92%).

punto de fusión: 185-186 °C.

Ejemplo 309

4-[[[2-[[[3-[(metilsulfinil)metil]fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoato de etilo



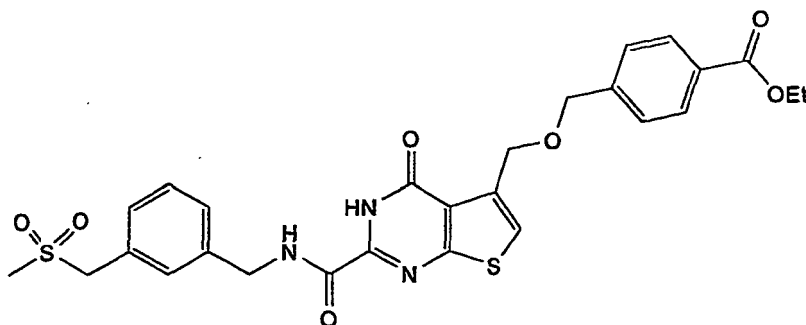
A una solución de 4-[[[2-[[[3-[(metiltio)metil]fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoato de etilo (0,400 g, 0,744 mmol) obtenido en el Ejemplo 308 en cloroformo (20 ml) se le

añadió ácido 3-cloroperbenzoico (0,186 g, 0,744 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo concentrado se suspendió en etanol (15 ml). La mezcla se agitó con calentamiento a 80 °C durante 15 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con metanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (380 mg, 92%).

punto de fusión: 195-196 °C.

Ejemplo 310

4-({[2-({[3-[(metilsulfonyl)metil]fenil]metil)amino]carbonil}-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)metil]oxi}metil)benzoato de etilo

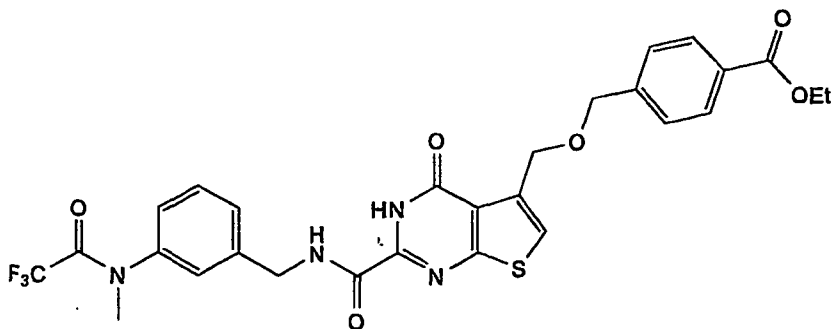


A una solución de 4-({[2-({[3-[(metiltio)metil]fenil]metil)amino]carbonil}-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)metil]oxi}metil)benzoato de etilo (0,280 g, 0,744 mmol) obtenido en el Ejemplo 308 en cloroformo (15 ml) se le añadió ácido 3-cloroperbenzoico (0,260 g, 1,04 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo concentrado se suspendió en etanol (15 ml). La mezcla se agitó con calentamiento a 80 °C durante 15 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con metanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (279 mg, 94%).

punto de fusión: 227-229 °C.

Ejemplo 311

4-({[2-({[3-[metil(trifluoroacetil)amino]fenil]metil)amino]carbonil}-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)metil]oxi}metil)benzoato de etilo

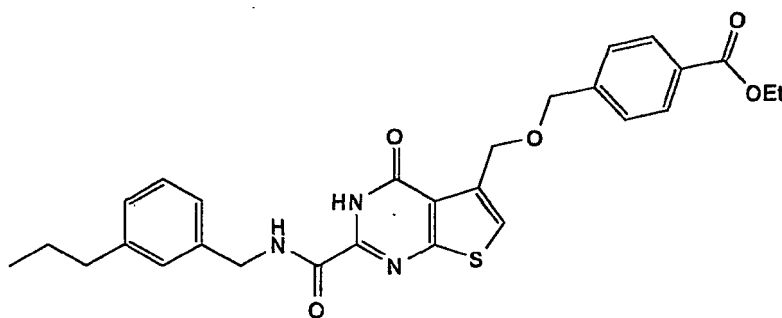


Una suspensión de 5-({[4-[(etiloxi)carbonil]fenil]metil]oxi}metil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (0,200 g, 0,480 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 158, hidrocloreto de N-[3-(aminometil)fenil]-2,2,2-trifluoro-N-metilacetamida (0,219 g, 0,816 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 141 y trietilamina (0,121 g, 1,20 mmol) en etanol (16 ml) se agitó con calentamiento a 80 °C durante 24 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (216 mg, 75%).

punto de fusión: 208-209 °C.

Ejemplo 312

4-({[4-oxo-2-({[3-propilfenil]metil]amino}carbonil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi}metil)benzoato de etilo

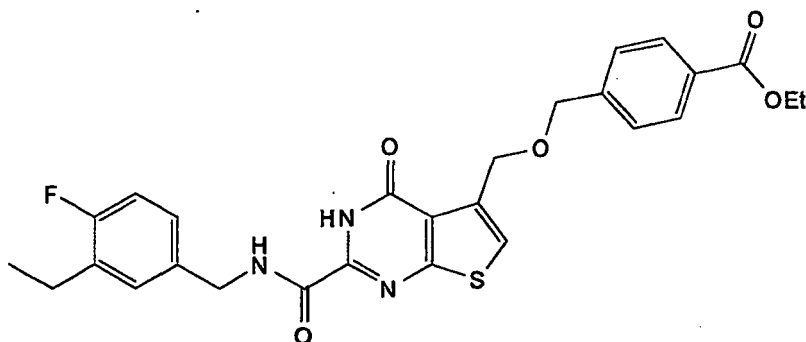


Una suspensión de 5-[[[4-[(etiloxi)carbonyl]fenil]metil]oxi]metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (0,200 g, 0,480 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 158 y 1-(3-propilfenil)metanamina (0,122 g, 0,816 mmol) obtenida en el Ejemplo de Referencia 137 en etanol (12 ml) se agitó con calentamiento a 80 °C durante 15 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (215 mg, 86%).

punto de fusión: 181-182 °C.

Ejemplo 313

4-[[[2-[[[3-etil-4-fluorofenil]metil]amino]carbonyl]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoato de etilo

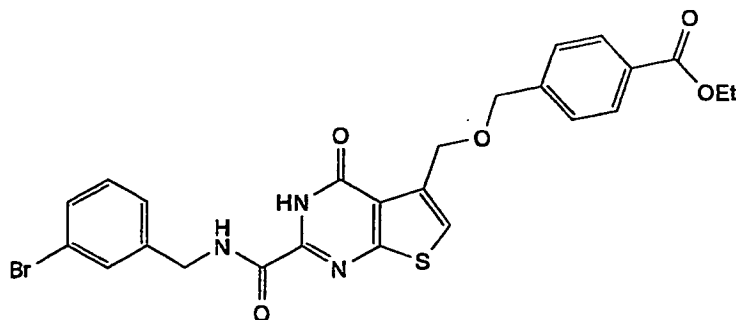


Una suspensión de 5-[[[4-[(etiloxi)carbonyl]fenil]metil]oxi]metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (0,350 g, 0,840 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 158 y 1-(3-etil-4-fluorofenil)metanamina (0,219 g, 1,43 mmol) obtenida en el Ejemplo de Referencia 138 en etanol (15 ml) se agitó con calentamiento a 80 °C durante 48 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (370 mg, 84%).

punto de fusión: 204-206 °C.

Ejemplo 314

4-[[[2-[[[3-bromofenil]metil]amino]carbonyl]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoato de etilo



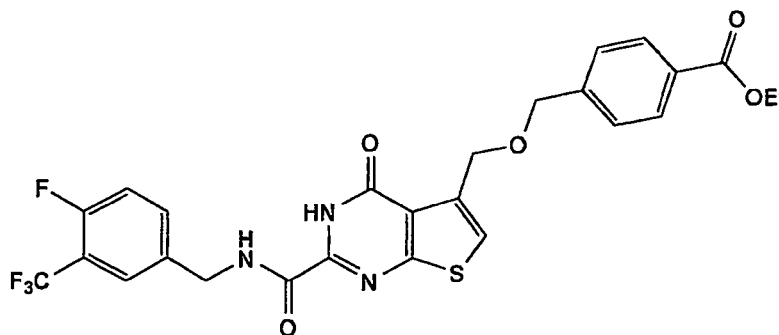
Una suspensión de 5-[[[4-[(etiloxi)carbonyl]fenil]metil]oxi]metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (0,400 g, 0,961 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 158, hidrocloreto de 1-(3-bromofenil)metanamina

(0,363 g, 1,63 mmol) y trietilamina (0,243 g, 2,40 mmol) en etanol (16 ml) se agitó con calentamiento a 80 °C durante 24 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (490 mg, 92%).

punto de fusión: 226-227 °C.

5 Ejemplo 315

4-[[[2-[[[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoato de etilo

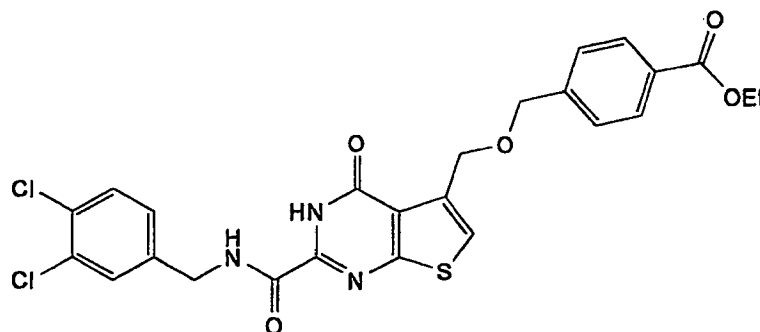


- 10 Una suspensión de 5-[[[4-[(etiloxi)carbonil]fenil]metil]oxi]metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (0,350 g, 0,840 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 158 y 1-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metanamina (0,315 g, 1,63 mmol) en etanol (16 ml) se agitó con calentamiento a 80 °C durante 15 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (397 mg, 73%).

punto de fusión: 227-229 °C.

15 Ejemplo 316

4-[[[2-[[[3,4-diclorofenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoato de etilo

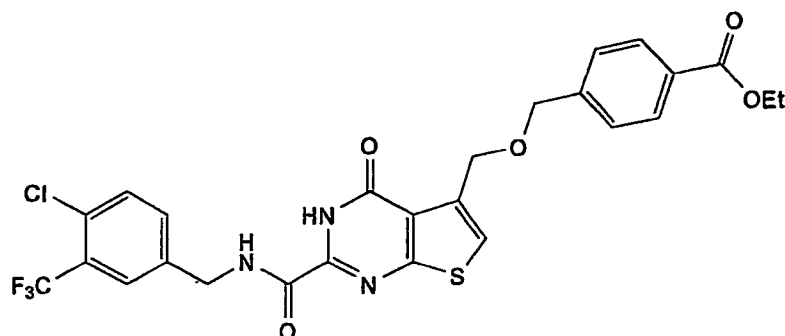


- 20 Una suspensión de 5-[[[4-[(etiloxi)carbonil]fenil]metil]oxi]metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (0,400 g, 0,961 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 158 y 1-(3,4-diclorofenil)metanamina (0,287 g, 1,63 mmol) en etanol (16 ml) se agitó con calentamiento a 80 °C durante 15 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (475 mg, 91%).

punto de fusión: 253-254 °C.

25 Ejemplo 317

4-[[[2-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoato de etilo

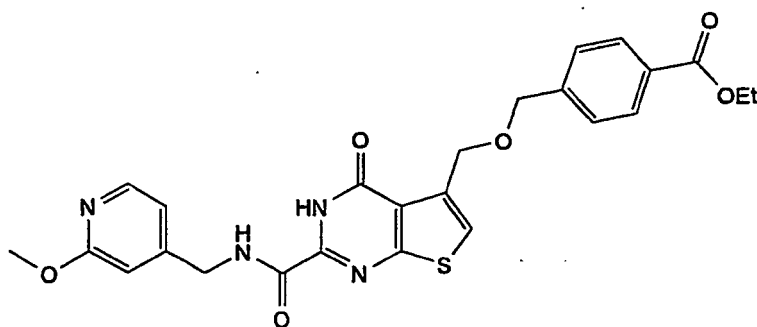


Una suspensión de 5-[[[4-[(etiloxi)carbonyl]fenil]metil]oxi]metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (0,400 g, 0,961 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 158 y 1-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metanamina (0,342 g, 1,63 mmol) en etanol (16 ml) se agitó con calentamiento a 80 °C durante 24 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (500 mg, 90%).

punto de fusión: 238-239 °C.

Ejemplo 318

4-[[[2-[[[2-(metiloxi)piridin-4-il]metil]amino]carbonyl]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoato de etilo

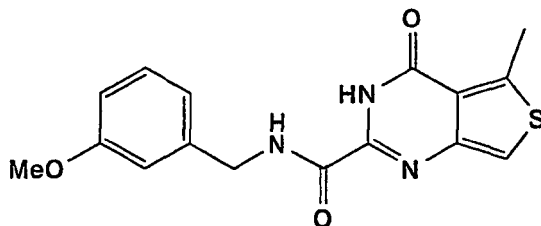


Una suspensión de 5-[[[4-[(etiloxi)carbonyl]fenil]metil]oxi]metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (0,400 g, 0,961 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 158, 1-[2-(metiloxi)piridin-4-il]metanamina (sintetizada mediante un método descrito en Journal of Medicinal Chemistry (1993), 36(15), 2362-2372) (0,226 g, 1,63 mmol) y trietilamina (0,243 g, 2,40 mmol) en etanol (16 ml) se agitó con calentamiento a 80 °C durante 48 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (348 mg, 71%).

punto de fusión: 215-216 °C.

Ejemplo 319

5-metil-N-[[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida



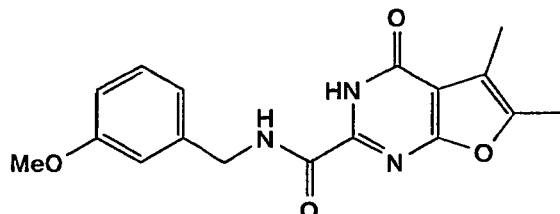
Una suspensión de 5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (0,150 g, 0,630 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 142 y 3-metoxibencilamina (0,130 g, 0,945 mmol) en etanol (3 ml) se agitó con calentamiento a 80 °C durante 15 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de

silíce (acetato de etilo al 50%/hexano). Los cristales en bruto obtenidos se cristalizaron en éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (158 mg, 76%).

punto de fusión: 168-170 °C.

Ejemplo 320

5 5,6-dimetil-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidrofuro[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida

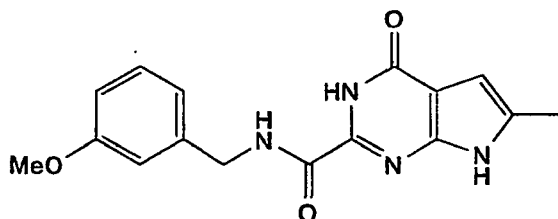


Una suspensión de 5,6-dimetil-4-oxo-3,4-dihidrofuro[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (0,100 g, 0,423 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 148 y 3-metoxibencilamina (0,0870 g, 0,635 mmol) en etanol (4 ml) se agitó con calentamiento a 80 °C durante 12 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (122 mg, 88%).

punto de fusión: 178-180 °C.

Ejemplo 321

6-metil-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida

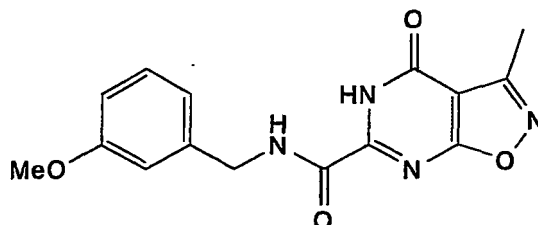


Una solución de 6-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (0,100 g, 0,452 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 143, 3-metoxibencilamina (0,0930 g, 0,678 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,0876 g, 0,678 mmol) en DMA (2 ml) se agitó con calentamiento a 80 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo concentrado se cristalizó en etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (121 mg, 86%).

punto de fusión: 255-256 °C.

Ejemplo 322

3-metil-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-4,5-dihidroisoxazolo[5,4-d]pirimidin-6-carboxamida

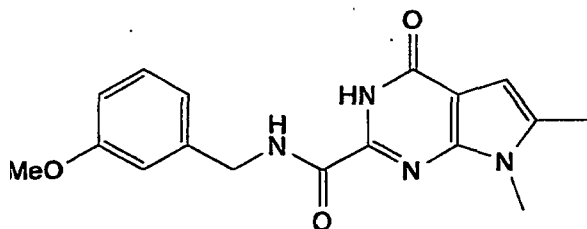


El compuesto del título se sintetizó mediante un método similar al del Ejemplo 1 a partir de 3-metil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazolo[5,4-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo (sintetizado mediante un método descrito en Heterocycles (1996), 42(2), 691) y 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 236-237 °C.

Ejemplo 323

6,7-dimetil-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida

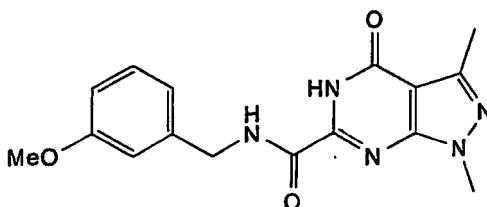


El compuesto del título se sintetizó mediante un método similar al del Ejemplo 1 a partir de 6,7-dimetil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 144 y 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 205-207 °C.

Ejemplo 324

1,3-dimetil-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida

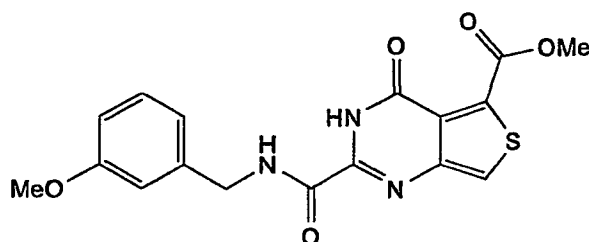


El compuesto del título se sintetizó mediante un método similar al del Ejemplo 1 a partir de 1,3-dimetil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 149 y 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 186-188 °C.

Ejemplo 325

2-[[[3-(metiloxi)fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-5-carboxilato de etilo

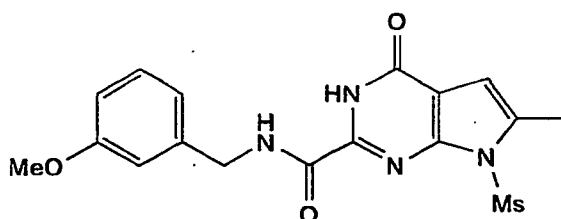


El compuesto del título se sintetizó mediante un método similar al del Ejemplo 1 a partir de 2-etil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2,5-dicarboxilato de 5-metilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 150 y 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 173-174 °C.

Ejemplo 326

6-metil-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-7-(metilsulfonyl)-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida



Etapa 1

A una solución de 6-metil-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida (0,100 g, 0,320 mmol) obtenida en el Ejemplo 321 en DMA (2 ml) se le añadieron trietilamina (0,648 g, 6,40 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,496 g, 6,40 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 27 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo concentrado se cristalizó en etanol para dar metanosulfonato de 6-metil-2-[[[3-(metiloxi)fenil]metil]amino]carbonil]-7-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo en forma de un polvo de color amarillo pálido (100 mg, 73%).

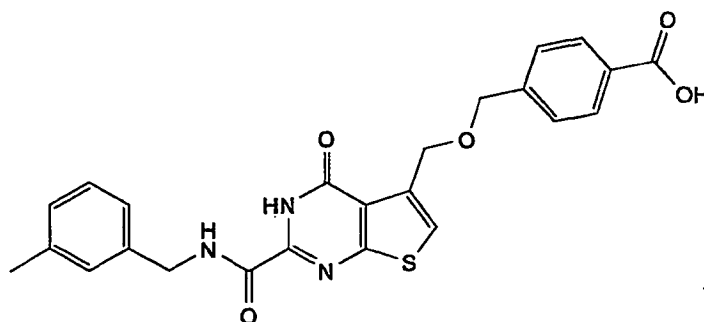
Etapa 2

A una solución de metanosulfonato de 6-metil-2-[[[3-(metiloxi)fenil]metil]amino]carbonil]-7-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo (0,099 g, 0,211 mmol) en THF (2 ml)-metanol (2 ml) se le añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (0,247 ml, 0,247 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 N (0,247 ml, 0,247 mmol), y la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo concentrado se cristalizó en etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (28 mg, 33%).

punto de fusión: 211-213 °C.

Ejemplo 327

ácido 4-[[[2-[[[3-(metilfenil)metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoico

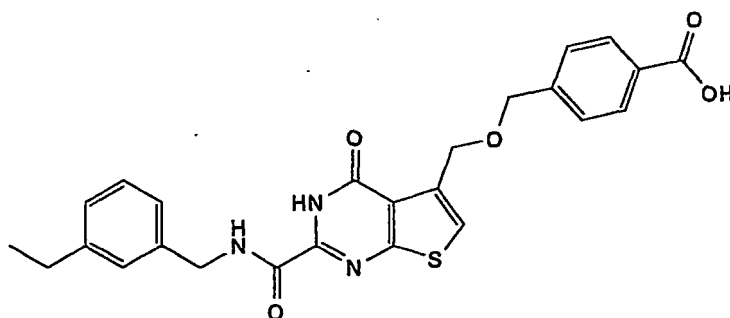


A una suspensión de 4-[[[2-[[[3-(metilfenil)metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoato de etilo (0,288 g, 0,586 mmol) obtenido en el Ejemplo 289 en THF (3 ml)-metanol (3 ml)-agua (3 ml) se le añadió una solución acuosa 4 N de hidróxido sódico (0,366 ml, 1,47 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 ° C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N (aproximadamente 3 ml). El THF y el metanol se evaporaron a presión reducida, y el sólido en el residuo concentrado se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua. El sólido obtenido se suspendió de nuevo en etanol, y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 ° C durante 20 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (252 mg, 93%).

punto de fusión: 237-239 °C.

Ejemplo 328

ácido 4-[[[2-[[[3-(etilfenil)metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoico

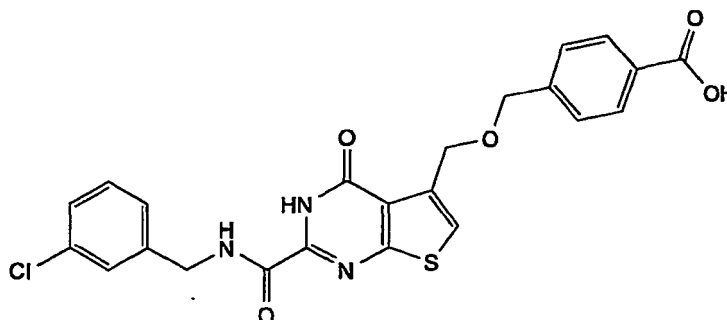


A una suspensión de 4-[[[2-[[[(3-etilfenil)metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoato de etilo (0,200 g, 0,396 mmol) obtenido en el Ejemplo 290 en THF (2 ml)-metanol (2 ml)-agua (2 ml) se le añadió una solución acuosa 4 N de hidróxido sódico (0,248 ml, 0,990 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 ° C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N (aproximadamente 2 ml). El THF y el metanol se evaporaron a presión reducida, y el sólido en el residuo concentrado se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua. El sólido obtenido se suspendió de nuevo en etanol, y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 ° C durante 20 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (177 mg, 94%).

punto de fusión: 240-242 °C.

Ejemplo 329

ácido 4-[[[2-[[[(3-clorofenil)metil]amino]carbonyl]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoico

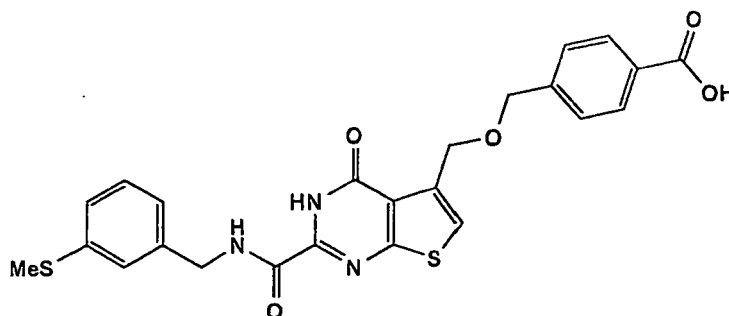


A una suspensión de 4-[[[2-[[[(3-clorofenil)metil]amino]carbonyl]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoato de etilo (0,316 g, 0,617 mmol) obtenido en el Ejemplo 291 en THF (3 ml)-metanol(3 ml)-agua (3 ml) se le añadió una solución acuosa 4 N de hidróxido sódico (0,386 ml, 1,54 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 ° C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N (aproximadamente 3 ml). El THF y el metanol se evaporaron a presión reducida, y el sólido en el residuo concentrado se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua. El sólido obtenido se suspendió de nuevo en etanol, y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 ° C durante 20 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (280 mg, 94%).

punto de fusión: 236-238 °C.

Ejemplo 330

ácido 4-[[[2-[[[(3-(metiltio)fenil]metil]amino]carbonyl]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoico

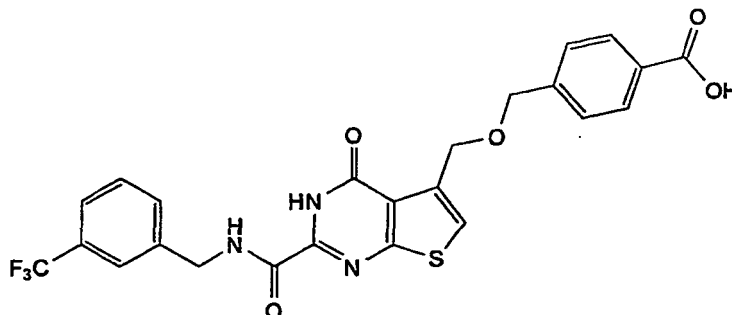


A una suspensión de 4-((2-((3-(4-metilfenil)propil)amino)carbonyl)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)metiloxi)metil}benzoato de etilo (0,200 g, 0,382 mmol) obtenido en el Ejemplo 292 en THF (2 ml)-metanol(2 ml)-agua (2 ml) se le añadió una solución acuosa 4 N de hidróxido sódico (0,239 ml, 0,955 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 ° C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N (aproximadamente 3 ml). El THF y el metanol se evaporaron a presión reducida, y el sólido en el residuo concentrado se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua. El sólido obtenido se suspendió de nuevo en etanol, y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 ° C durante 20 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (175 mg, 92%).

punto de fusión: 252-254 °C.

Ejemplo 331

ácido 4-((2-((3-(trifluorometil)fenil)metil)amino)carbonyl)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)metiloxi)metil}benzoico

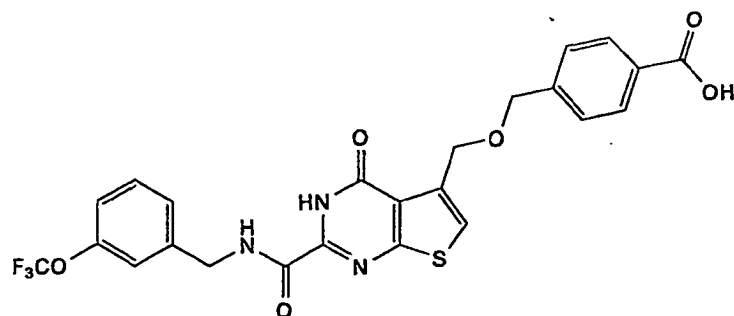


A una suspensión de 4-((2-((3-(trifluorometil)fenil)metil)amino)carbonyl)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)metiloxi)metil}benzoato de etilo (0,323 g, 0,592 mmol) obtenido en el Ejemplo 293 en THF (3 ml)-metanol (3 ml)-agua (3 ml) se le añadió una solución acuosa 4 N de hidróxido sódico (0,370 ml, 1,48 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 ° C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N (aproximadamente 3 ml). El THF y el metanol se evaporaron a presión reducida, y el sólido en el residuo concentrado se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua. El sólido obtenido se suspendió de nuevo en etanol, y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 ° C durante 20 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (285 mg, 93%).

punto de fusión: 261-263 °C.

Ejemplo 332

ácido 4-((2-((3-((trifluorometil)oxi)fenil)metil)amino)carbonyl)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)metiloxi)metil}benzoico

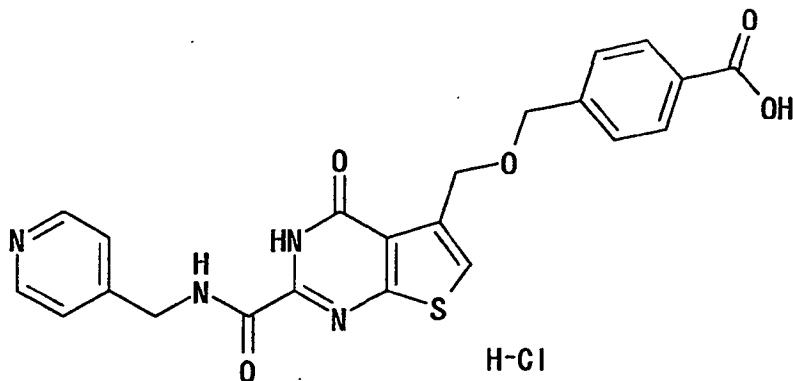


A una suspensión de 4-((4-oxo-2-(((3-((trifluorometil)oxi)fenil)metil)amino)carbonil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)metil]oxi)metil)benzoato de etilo (0,330 g, 0,588 mmol) obtenido mediante por el Ejemplo 294 en THF (3 ml)-metanol (3 ml)-agua (3 ml) se le añadió una solución acuosa 4 N de hidróxido sódico (0,368 ml, 1,47 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 ° C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N (aproximadamente 3 ml). El THF y el metanol se evaporaron a presión reducida, y el sólido en el residuo concentrado se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua. El sólido obtenido se suspendió de nuevo en etanol, y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 ° C durante 20 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (286 mg, 91%).

punto de fusión: 248-250 °C.

Ejemplo 333

hidrocloruro del ácido 4 -(((4-oxo-2-(((piridin-4-ilmetil)amino)carbonil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)metil]oxi)metil)benzoico

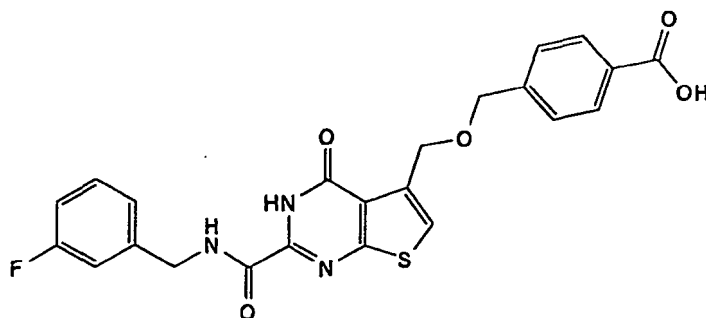


A una suspensión de 4 -(((4-oxo-2-(((piridin-4-ilmetil)amino)carbonil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)metil]oxi)metil)benzoato de etilo (0,200 g, 0,418 mmol) obtenido en el Ejemplo 295 en THF (2 ml)-metanol (2 ml)-agua (2 ml) se le añadió una solución acuosa 4 N de hidróxido sódico (0,261 ml, 1,05 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 ° C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N (aproximadamente 2 ml). El THF y el metanol se evaporaron a presión reducida, y el sólido en el residuo concentrado se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua. El sólido obtenido se suspendió de nuevo en etanol, y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 ° C durante 20 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (170 mg, 90%).

punto de fusión: 288-291 °C.

Ejemplo 334

ácido 4-(((2-(((3-fluorofenil)metil)amino)carbonil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)metil]oxi)metil)benzoico

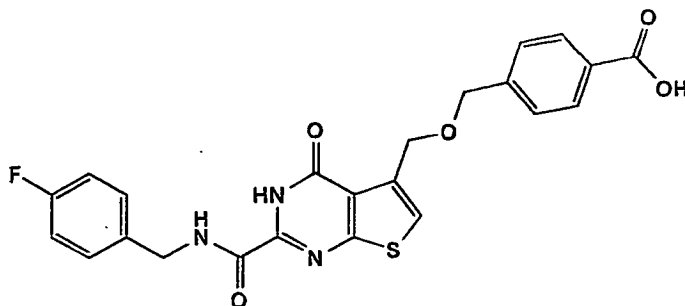


A una suspensión de 4-[[[2-[[[3-(4-fluorofenil)metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoato de etilo (0,340 g, 0,686 mmol) obtenido en el Ejemplo 296 en THF (3 ml)-metanol (3 ml)-agua (3 ml) se le añadió una solución acuosa 4 N de hidróxido sódico (0,429 ml, 1,72 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 ° C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N (aproximadamente 3 ml). El THF y el metanol se evaporaron a presión reducida, y el sólido en el residuo concentrado se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua. El sólido obtenido se suspendió de nuevo en etanol, y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 ° C durante 20 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (293 mg, 90%).

punto de fusión: 256-280 °C.

Ejemplo 335

ácido 4-[[[2-[[[4-(4-fluorofenil)metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoico

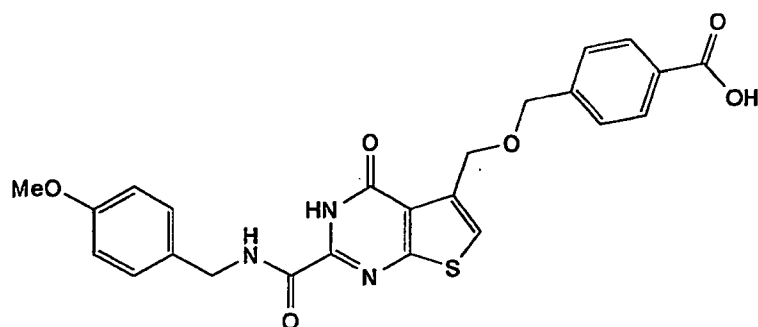


A una suspensión de 4-[[[2-[[[4-(4-fluorofenil)metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoato de etilo (0,340 g, 0,686 mmol) obtenido en el Ejemplo 297 en THF (3 ml)-metanol (3 ml)-agua (3 ml) se le añadió una solución acuosa 4 N de hidróxido sódico (0,429 ml, 1,72 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 ° C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N (aproximadamente 3 ml). El THF y el metanol se evaporaron a presión reducida, y el sólido en el residuo concentrado se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua. El sólido obtenido se suspendió de nuevo en etanol, y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 ° C durante 20 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (298 mg, 93%).

punto de fusión: 267-269 °C.

Ejemplo 336

ácido 4-[[[2-[[[4-(4-(metiloxi)fenil)metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoico

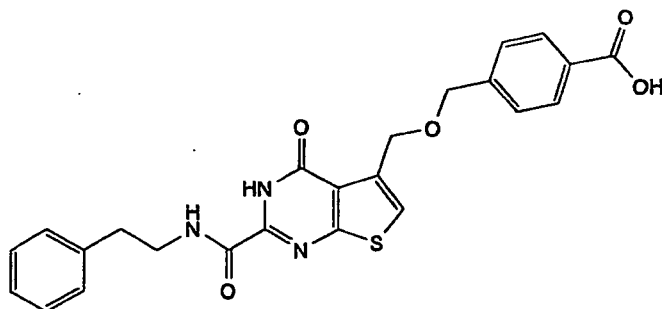


A una suspensión de 4-((2-((4-metiloxi)fenil)methyl)amino)carbonyl)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)methyl]oxi)methyl]benzoato de etilo (0,340 g, 0,670 mmol) obtenido en el Ejemplo 298 en THF (3 ml)-metanol (3 ml)-agua (3 ml) se le añadió una solución acuosa 4 N de hidróxido sódico (0,419 ml, 1,68 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 ° C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N (aproximadamente 3 ml). El THF y el metanol se evaporaron a presión reducida, y el sólido en el residuo concentrado se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua. El sólido obtenido se suspendió de nuevo en etanol, y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 ° C durante 20 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (285 mg, 89%).

punto de fusión: 271-273 °C.

Ejemplo 337

ácido 4-(((4-oxo-2-((2-feniletíl)amino)carbonyl)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)methyl]oxi)methyl]benzoico

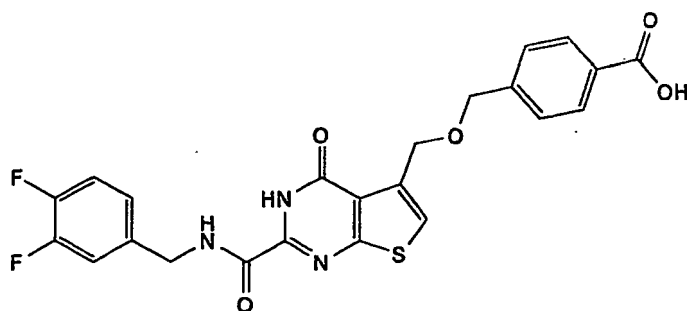


A una suspensión de 4-(((4-oxo-2-((2-feniletíl)amino)carbonyl)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)methyl]oxi)methyl]benzoato de etilo (0,340 g, 0,692 mmol) obtenido en el Ejemplo 299 en THF (3 ml)-metanol (3 ml)-agua (3 ml) se le añadió una solución acuosa 4 N de hidróxido sódico (0,433 ml, 1,73 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 ° C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N (aproximadamente 3 ml). El THF y el metanol se evaporaron a presión reducida, y el sólido en el residuo concentrado se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua. El sólido obtenido se suspendió de nuevo en etanol, y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 ° C durante 20 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (306 mg, 95%).

punto de fusión: 227-229 °C.

Ejemplo 338

ácido 4-(((2-(((3,4-difluorofenil)methyl)amino)carbonyl)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)methyl]oxi)methyl]benzoico

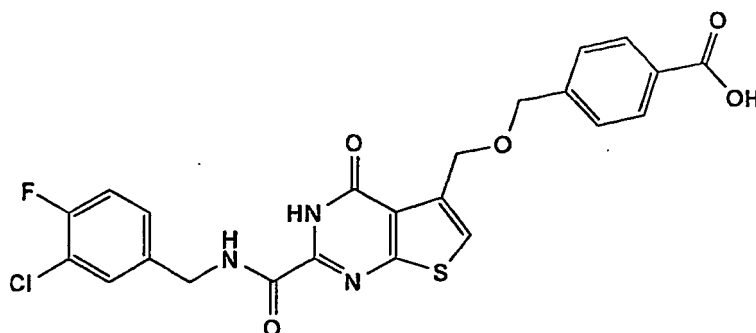


A una suspensión de 4-[[[2-[[[(3,4-difluorophenyl)methyl]amino]carbonyl]-4-oxo-3,4-dihydrothieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl]methyl]oxy]methyl]benzoato de etilo (0,380 g, 0,740 mmol) obtenido en el Ejemplo 300 en THF (2 ml)- metanol (2 ml)- agua (2 ml) se le añadió una solución acuosa 4 N de hidróxido sódico (0,463 ml, 1,85 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 ° C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N (aproximadamente 2 ml). El THF y el metanol se evaporaron a presión reducida, y el sólido en el residuo concentrado se recogió por filtración. El sólido obtenido se suspendió de nuevo en etanol, y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 ° C durante 20 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (331 mg, 92%).

punto de fusión: 249-251 °C.

Ejemplo 339

ácido 4-[[[2-[[[(3-cloro-4-fluorofenil)methyl]amino]carbonyl]-4-oxo-3,4-dihydrothieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl]methyl]oxy]methyl]benzoico



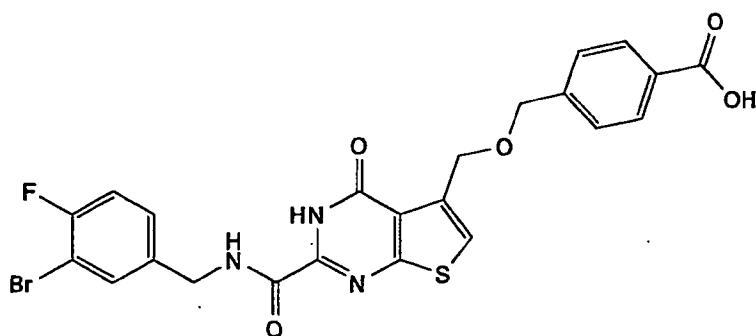
A una suspensión de 4-[[[2-[[[(3-cloro-4-fluorofenil)methyl]amino]carbonyl]-4-oxo-3,4-dihydrothieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl]methyl]oxy]methyl]benzoato de etilo (0,390 g, 0,736 mmol) obtenido en el Ejemplo 301 en THF (2 ml)-metanol (2 ml)- agua (2 ml) se le añadió una solución acuosa 4 N de hidróxido sódico (0,460 ml, 1,84 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 ° C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N (aproximadamente 2 ml). El THF y el metanol se evaporaron a presión reducida, y el sólido en el residuo concentrado se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua. El sólido obtenido se suspendió de nuevo en etanol, y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 ° C durante 20 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (330 mg, 89%).

punto de fusión: 228-230 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 4,42 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,74 (2H, s), 4,88 (2H, s), 7,34-7,40 (2H, m), 7,48-7,56 (3H, m), 7,63 (1H, s), 7,93 (2H, d, J = 8,1 Hz), 9,71 (1H, t, J = 6,3 Hz), 12,44 (1H, s a), 12,92 (1H, s a)

Ejemplo 340

ácido 4-[[[2-[[[(3-bromo-4-fluorofenil)methyl]amino]carbonyl]-4-oxo-3,4-dihydrothieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl]methyl]oxy]methyl]benzoico

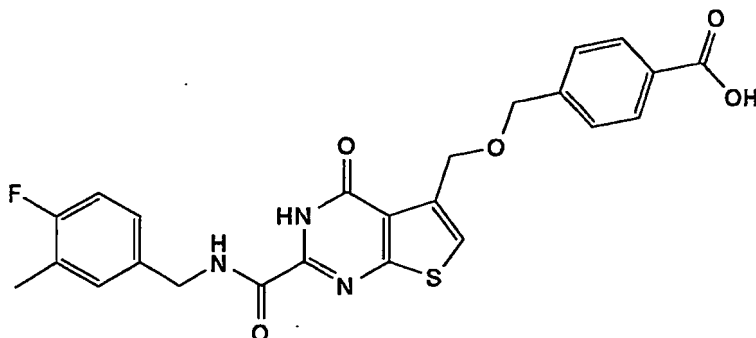


A una suspensión de 4-[[[2-[[[3-bromo-4-fluorofenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoato de etilo (0,430 g, 0,749 mmol) obtenido en el Ejemplo 302 en THF (3 ml)-metanol (3 ml)-agua (3 ml) se le añadió una solución acuosa 4 N de hidróxido sódico (0,468 ml, 1,87 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 ° C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N (aproximadamente 2 ml). El THF y el metanol se evaporaron a presión reducida, y el sólido en el residuo concentrado se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua. El sólido obtenido se suspendió de nuevo en metanol, y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 ° C durante 20 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con metanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (380 mg, 93%).

punto de fusión: 231-233 °C.

Ejemplo 341

ácido 4-[[[2-[[[4-fluoro-3-metilfenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoico



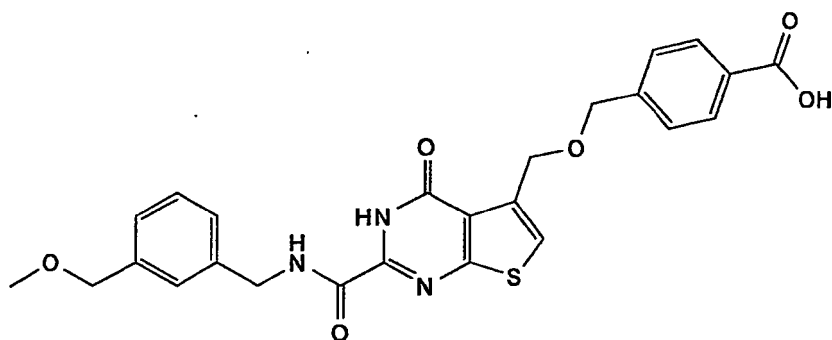
A una suspensión de 4-[[[2-[[[4-fluoro-3-metilfenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoato de etilo (0,410 g, 0,805 mmol) obtenido en el Ejemplo 303 en THF (3 ml)-metanol (3 ml)-agua (3 ml) se le añadió una solución acuosa 4 N de hidróxido sódico (0,503 ml, 2,01 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 ° C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N (aproximadamente 2 ml). El THF y el metanol se evaporaron a presión reducida, y el sólido en el residuo concentrado se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua. El sólido obtenido se suspendió de nuevo en metanol, y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 ° C durante 20 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con metanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (340 mg, 88%).

punto de fusión: 246-248 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,20 (3H, s), 4,38 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,74 (2H, s), 4,88 (2H, s), 7,06 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,14-7,24 (2H, m), 7,50 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,62 (1H, s), 7,93 (2H, d, J = 8,1 Hz), 9,65 (1H, t, J = 6,3 Hz), 12,42 (1H, s a), 12,90 (1H, s a).

Ejemplo 342

ácido 4-[[[2-[[[3-[(metiloxi)metil]fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoico

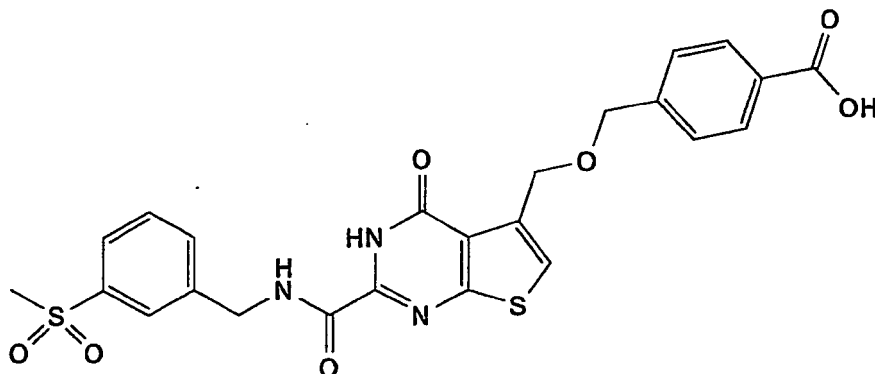


A una suspensión de 4-(((2-(((3-((metiloxi)metil)fenil)metil)amino)carbonyl)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)metil)oxi)metil)benzoato de etilo (0,380 g, 0,729 mmol) obtenido en el Ejemplo 304 en THF (3 ml)-metanol (3 ml)-agua (3 ml) se le añadió una solución acuosa 4 N de hidróxido sódico (0,456 ml, 1,82 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 ° C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N (aproximadamente 2 ml). El THF y el metanol se evaporaron a presión reducida, y el sólido en el residuo concentrado se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua. El sólido obtenido se suspendió de nuevo en metanol, y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 ° C durante 20 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con metanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (342 mg, 95%).

punto de fusión: 242-244 °C.

Ejemplo 343

ácido 4-(((2-(((3-(metilsulfonyl)fenil)metil)amino)carbonyl)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)metil)oxi)metil)benzoico

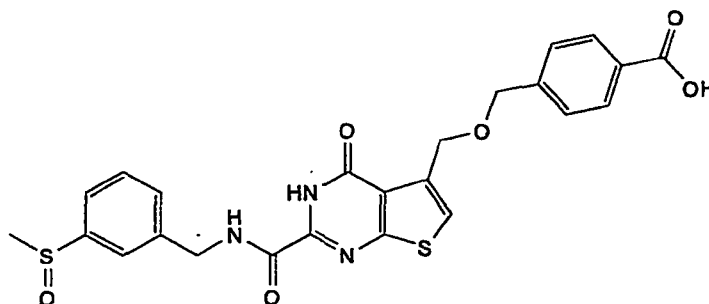


A una suspensión de 4-(((2-(((3-(metilsulfonyl)fenil)metil)amino)carbonyl)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)metil)oxi)metil)benzoato de etilo (0,27,8 g, 0,500 mmol) obtenido en el Ejemplo 305 en THF (3 ml)-metanol (3 ml)-agua (3 ml) se le añadió una solución acuosa 4 N de hidróxido sódico (0,313 ml, 1,25 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 ° C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N (aproximadamente 2 ml). El THF y el metanol se evaporaron a presión reducida, y el sólido en el residuo concentrado se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua. El sólido obtenido se suspendió de nuevo en metanol, y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 ° C durante 20 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con metanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (240 mg, 91%).

punto de fusión: 265-267 °C.

Ejemplo 344

ácido 4-(((2-(((3-(metilsulfinil)fenil)metil)amino)carbonyl)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)metil)oxi)metil)benzoico

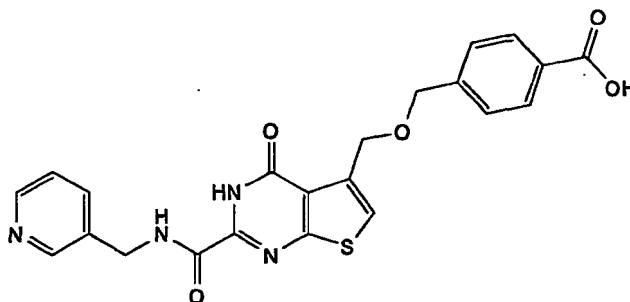


A una suspensión de 4-((2-((3-(4-(4-metilsulfinil)fenil)metil)amino)carbonil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)metil)oxi)metil)benzoato de etilo (0,250 g, 0,463 mmol) obtenido en el Ejemplo 306 en THF (4 ml)-metanol (4 ml)-agua (4 ml) se le añadió una solución acuosa 4 N de hidróxido sódico (0,290 ml, 1,16 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 °C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N (aproximadamente 2 ml). El THF y el metanol se evaporaron a presión reducida, y el sólido en el residuo concentrado se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua. El sólido obtenido se suspendió de nuevo en metanol, y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 °C durante 20 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con metanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (228 mg, 96%).

punto de fusión: 227-228 °C.

Ejemplo 345

ácido 4-((4-oxo-2-((piridin-3-ilmetil)amino)carbonil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)metil)oxi)metil)benzoico

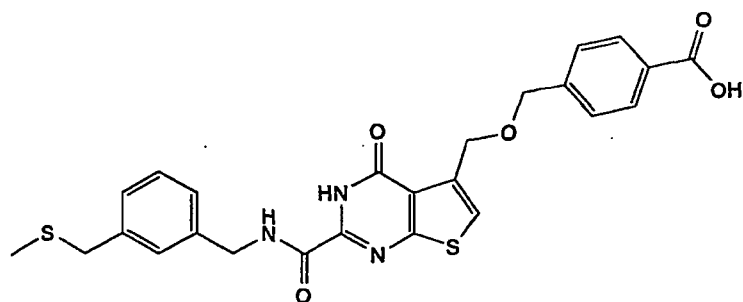


A una suspensión de 4-((4-oxo-2-((piridin-3-ilmetil)amino)carbonil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)metil)oxi)metil)benzoato de etilo (0,349 g, 0,729 mmol) obtenido en el Ejemplo 307 en THF (3 ml)-metanol (3 ml)-agua (3 ml) se le añadió una solución acuosa 4 N de hidróxido sódico (0,456 ml, 1,82 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 °C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se acidificó débilmente con ácido clorhídrico 1 N (aproximadamente 2 ml). El THF y el metanol se evaporaron a presión reducida, y el sólido en el residuo concentrado se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua. El sólido obtenido se suspendió de nuevo en metanol, y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 °C durante 20 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con metanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (286 mg, 87%).

punto de fusión: 309-311 °C.

Ejemplo 346

ácido 4-((2-((3-((metiltio)metil)fenil)metil)amino)carbonil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)metil)oxi)metil)benzoico

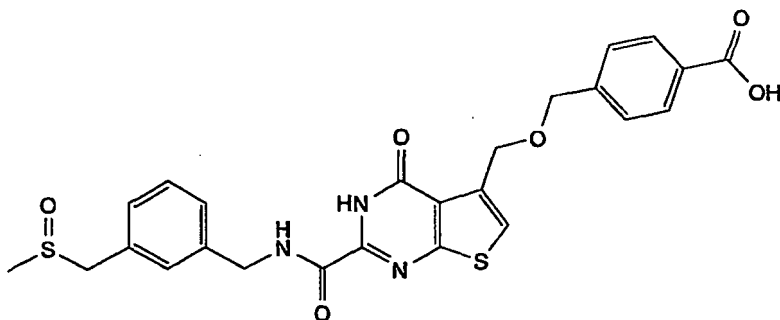


A una suspensión de 4-((2-((3-((methylthio)methyl)fenil)methyl)amino)carbonyl)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)methyl]oxi)methyl)benzoato de etilo (0,300 g, 0,558 mmol) obtenido en el Ejemplo 308 en THF (4 ml)-metanol (4 ml)-agua (4 ml) se le añadió una solución acuosa 4 N de hidróxido sódico (0,349 ml, 1,39 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 ° C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N (aproximadamente 2 ml). El THF y el metanol se evaporaron a presión reducida, y el sólido en el residuo concentrado se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua. El sólido obtenido se suspendió de nuevo en metanol, y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 ° C durante 20 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con metanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (271 mg, 95%).

punto de fusión: 222-223 °C.

Ejemplo 347

ácido 4-((2-((3-((metilsulfonil)methyl)fenil)methyl)amino)carbonyl)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)methyl]oxi)methyl)benzoico

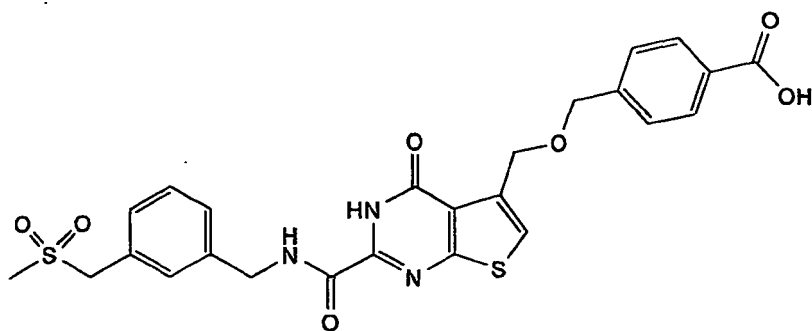


A una suspensión de 4-((2-((3-((metilsulfonil)methyl)fenil)methyl)amino)carbonyl)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)methyl]oxi)methyl)benzoato de etilo (0,330 g, 0,596 mmol) obtenido en el Ejemplo 309 en THF (4 ml)-metanol (4 ml)-agua (4 ml) se le añadió una solución acuosa 4 N de hidróxido sódico (0,373 ml, 1,49 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 ° C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N (aproximadamente 2 ml). El THF y el metanol se evaporaron a presión reducida, y el sólido en el residuo concentrado se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua. El sólido obtenido se suspendió de nuevo en metanol, y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 ° C durante 20 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con metanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (283 mg, 90%).

punto de fusión: 198-200 °C.

Ejemplo 348

ácido 4-((2-((3-((metilsulfonil)methyl)fenil)methyl)amino)carbonyl)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)methyl]oxi)methyl)benzoico

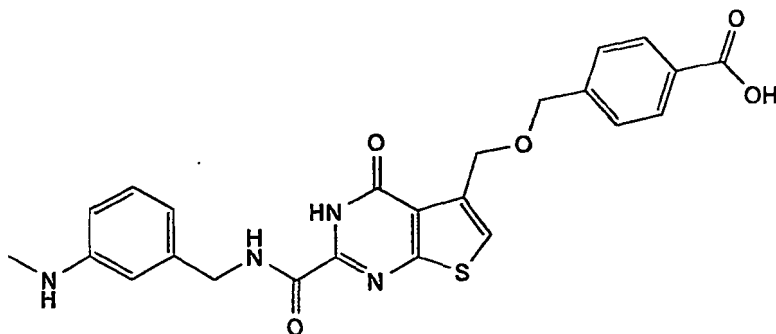


A una suspensión de 4-(((2-(((3-((metilsulfonyl)methyl)fenil)methyl)amino)carbonyl)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)methyl)oxi)methyl]benzoato de etilo (0,230 g, 0,404 mmol) obtenido en el Ejemplo 310 en THF (4 ml)-metanol (4 ml)-agua (4 ml) se le añadió una solución acuosa 4 N de hidróxido sódico (0,252 ml, 1,01 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 ° C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N (aproximadamente 2 ml). El THF y el metanol se evaporaron a presión reducida, y el sólido en el residuo concentrado se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua. El sólido obtenido se suspendió de nuevo en metanol, y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 ° C durante 20 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con metanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (205 mg, 94%).

punto de fusión: 246-248 °C.

Ejemplo 349

ácido 4-(((2-(((3-(metilamino)fenil)methyl)amino)carbonyl)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)methyl)oxi)methyl]benzoico

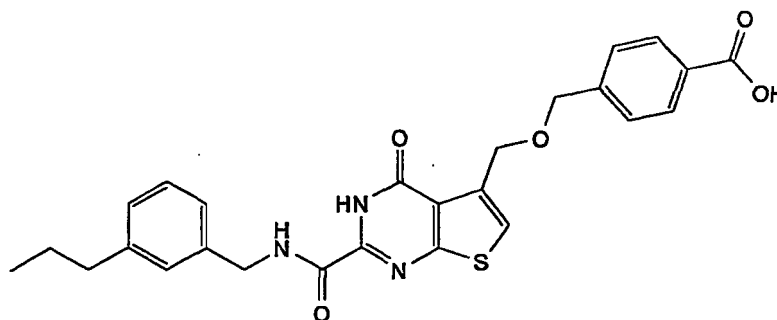


A una suspensión de 4-(((2-(((3-[methyl(trifluoroacetyl)amino]fenil)methyl)amino)carbonyl)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)methyl)oxi)methyl]benzoato de etilo (0,170 g, 0,282 mmol) obtenido en el Ejemplo 311 en THF (4 ml)-metanol (4 ml)-agua (4 ml) se le añadió una solución acuosa 4 N de hidróxido sódico (0,247 ml, 0,987 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 ° C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se acidificó débilmente con ácido clorhídrico 1 N (aproximadamente 2 ml). El THF y el metanol se evaporaron a presión reducida, y el sólido en el residuo concentrado se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua. El sólido obtenido se suspendió de nuevo en metanol, y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 ° C durante 20 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con metanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (125 mg, 93%).

punto de fusión: 223-224 °C.

Ejemplo 350

ácido 4-(((4-oxo-2-(((3-propilfenil)methyl)amino)carbonyl)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)methyl)oxi)methyl]benzoico

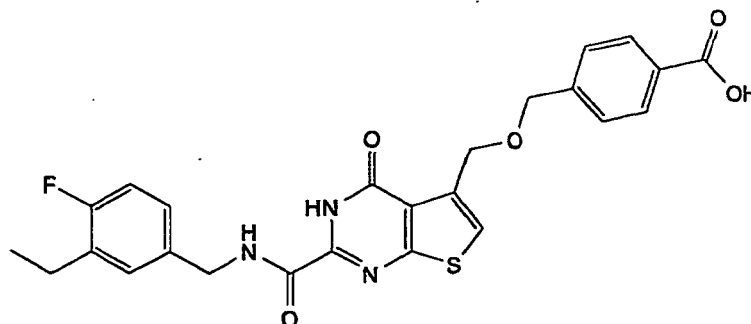


A una suspensión de 4 -[[[2-((3-propilfenil)methyl)amino]carbonyl]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]methyl]oxi]methyl]benzoato de etilo (0,170 g, 0,327 mmol) obtenido en el Ejemplo 312 en THF (4 ml)-metanol (4 ml)-agua (4 ml) se le añadió una solución acuosa 4 N de hidróxido sódico (0,204 ml, 0,818 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 ° C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N (aproximadamente 2 ml). El THF y el metanol se evaporaron a presión reducida, y el sólido en el residuo concentrado se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua. El sólido obtenido se suspendió de nuevo en metanol, y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 ° C durante 20 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con metanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (142 mg, 88%).

punto de fusión: 235-237 °C.

Ejemplo 351

ácido 4-[[[2-((3-etil-4-fluorofenil)methyl)amino]carbonyl]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]methyl]oxi]methyl]benzoico

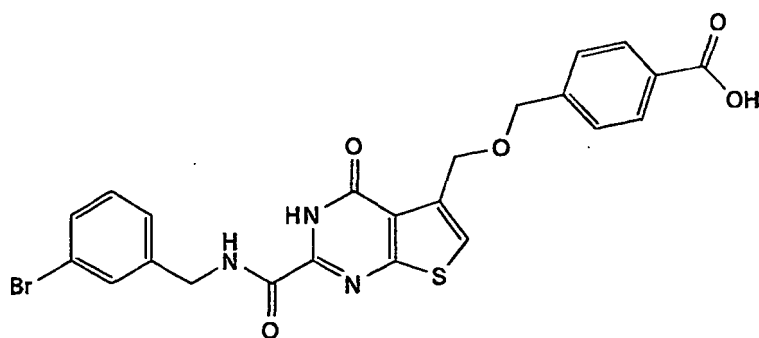


A una suspensión de 4 -[[[2-((3-etil-4-fluorofenil)methyl)amino]carbonyl]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]methyl]oxi]methyl]benzoato de etilo (0,295 g, 0,563 mmol) obtenido en el Ejemplo 313 en THF (4 ml)-metanol (4 ml)-agua (4 ml) se le añadió una solución acuosa 4 N de hidróxido sódico (0,352 ml, 1,41 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 ° C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N (aproximadamente 2 ml). El THF y el metanol se evaporaron a presión reducida, y el sólido en el residuo concentrado se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua. El sólido obtenido se suspendió de nuevo en metanol, y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 ° C durante 20 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con metanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (260 mg, 93%).

punto de fusión: 229-231 °C.

Ejemplo 352

ácido 4-[[[2-((3-bromofenil)methyl)amino]carbonyl]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]methyl]oxi]methyl]benzoico

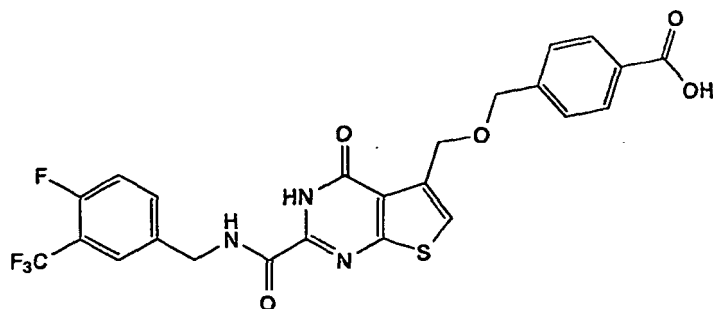


A una suspensión de 4-[[[2-[[[3-bromofenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoato de etilo (0,400 g, 0,719 mmol) obtenido en el Ejemplo 314 en THF (4 ml)-metanol (4 ml)-agua (4 ml) se le añadió una solución acuosa 4 N de hidróxido sódico (0,449 ml, 1,80 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 °C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N (aproximadamente 2,5 ml). El THF y el metanol se evaporaron a presión reducida, y el sólido en el residuo concentrado se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua. El sólido obtenido se suspendió de nuevo en metanol, y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 °C durante 20 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con metanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (350 mg, 92%).

punto de fusión: 231-233 °C.

Ejemplo 353

ácido 4-[[[2-[[[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoico

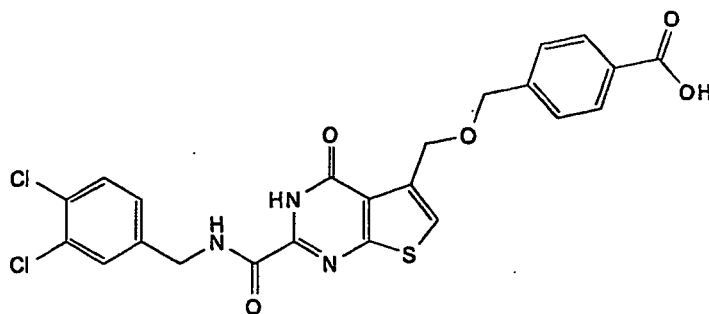


A una suspensión de 4-[[[2-[[[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoato de etilo (0,310 g, 0,550 mmol) obtenido en el Ejemplo 315 en THF (4 ml)-metanol (4 ml)-agua (4 ml) se le añadió una solución acuosa 4 N de hidróxido sódico (0,344 ml, 1,38 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 °C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N (aproximadamente 2 ml). El THF y el metanol se evaporaron a presión reducida, y el sólido en el residuo concentrado se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua. El sólido obtenido se suspendió de nuevo en metanol, y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 °C durante 20 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con metanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (270 mg, 92%).

punto de fusión: 258-259 °C.

Ejemplo 354

ácido 4-[[[2-[[[3,4-diclorofenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoico

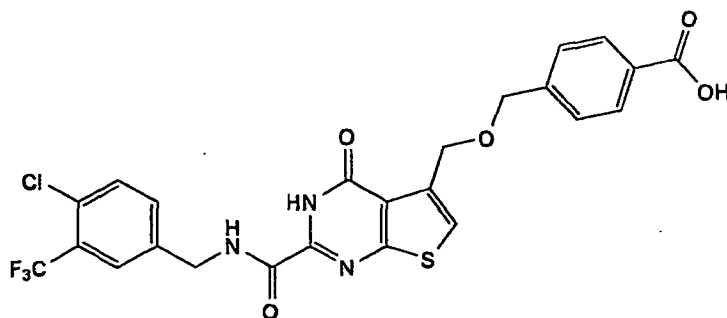


A una suspensión de 4-[[[2-[[[4,4-dichloro-3-((3,4-dihidro-2H-tieno[2,3-d]pirimidin-5-il)metil)oxi]metil]benzoato de etilo (0,390 g, 0,714 mmol) obtenido en el Ejemplo 316 en THF (4 ml)-metanol (4 ml)-agua (4 ml) se le añadió una solución acuosa 4 N de hidróxido sódico (0,446 ml, 1,78 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 °C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N (aproximadamente 2 ml). El THF y el metanol se evaporaron a presión reducida, y el sólido en el residuo concentrado se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua. El sólido obtenido se suspendió de nuevo en metanol, y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 °C durante 20 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con metanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (320 mg, 87%).

punto de fusión: 252-253 °C.

Ejemplo 355

ácido 4-[[[2-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]amino]carbonyl]-4-oxo-3,4-dihidrothieno[2,3-d]pirimidin-5-il)methyl]benzoico

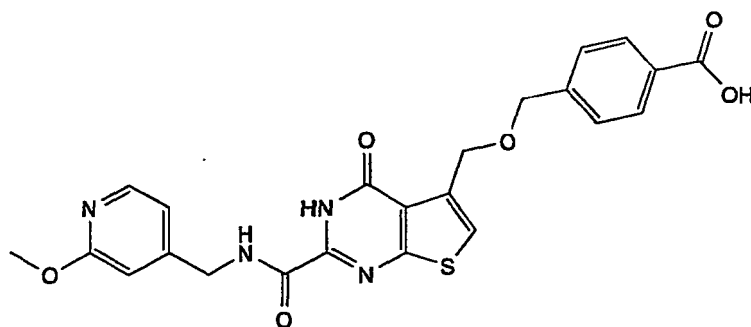


A una suspensión de 4-[[[2-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]amino]carbonyl]-4-oxo-3,4-dihidrothieno[2,3-d]pirimidin-5-il)methyl]benzoato de etilo (0,400 g, 0,690 mmol) obtenido en el Ejemplo 317 en THF (4 ml)-metanol (4 ml)-agua (4 ml) se le añadió una solución acuosa 4 N de hidróxido sódico (0,431 ml, 1,72 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 °C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N (aproximadamente 2,5 ml). El THF y el metanol se evaporaron a presión reducida, y el sólido en el residuo concentrado se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua. El sólido obtenido se suspendió de nuevo en metanol, y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 °C durante 20 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con metanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (350 mg, 92%).

punto de fusión: 269-270 °C.

Ejemplo 356

ácido 4-[[[2-[[[2-(metiloxi)piridin-4-il]metil]amino]carbonyl]-4-oxo-3,4-dihidrothieno[2,3-d]pirimidin-5-il)methyl]benzoico

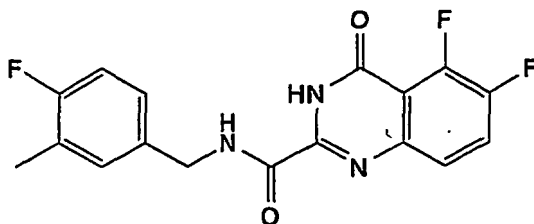


A una suspensión de 4-[[[2-[[[2-(metiloxi)piridin-4-il]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoato de etilo (0,210 g, 0,413 mmol) obtenido en el Ejemplo 318 en THF (4 ml)- metanol (4 ml)- agua (4 ml) se le añadió una solución acuosa 4 N de hidróxido sódico (0,258 ml, 1,03 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 °C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se acidificó débilmente con ácido clorhídrico 1 N (aproximadamente 1 ml). El THF y el metanol se evaporaron a presión reducida, y el sólido en el residuo concentrado se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua. El sólido obtenido se suspendió de nuevo en metanol, y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 °C durante 20 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con metanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (175 mg, 88%).

punto de fusión: 240-242 °C.

Ejemplo 357

5,6-difluoro-N-[(4-fluoro-3-metilfenil)metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida



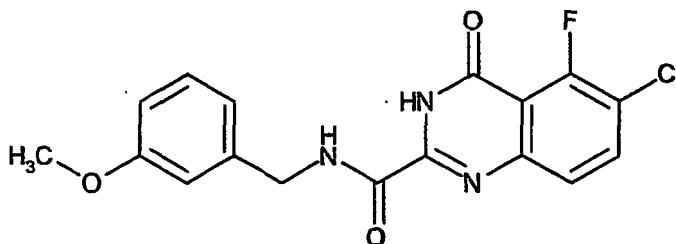
Una suspensión de 5,6-difluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo (1,50 g, 5,90 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 22 y 1-(4-fluoro-3-metilfenil)metanamina (1,23 g, 8,85 mmol) en etanol (30 ml) se agitó con calentamiento a 90 °C durante 3 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se retiró por filtración. El filtrado se concentró y el residuo concentrado se purificó por HPLC preparativa. Los cristales en bruto obtenidos se lavaron con etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (170 mg, 8%).

punto de fusión: 185-186 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,21 (3H, d, J = 1,9 Hz), 4,41 (2H, d, J = 6,4 Hz), 7,04-7,13 (1H, m), 7,15-7,29 (2H, m), 7,56-7,67 (1H, m), 7,88-8,04 (1H, m), 9,54 (1H, t, J = 6,3 Hz), 12,45 (1H, s).

Ejemplo 358

6-cloro-5-fluoro-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida



Una suspensión de 6-cloro-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo (1,50 g, 5,54 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 154 y 3-metoxibencilamina (1,14 g, 8,31 mmol) en etanol (30 ml) se agitó con calentamiento a 90 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se retiró por filtración. El filtrado se concentró y el residuo concentrado se purificó por HPLC preparativa.

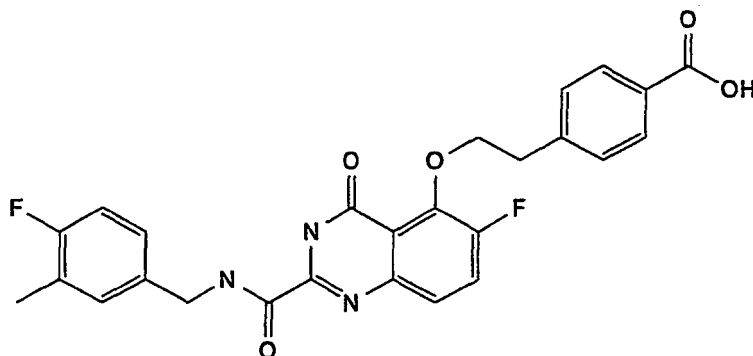
Los cristales en bruto obtenidos se lavaron con etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (175 mg, 9%).

punto de fusión: 207-209 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,74 (3H, s), 4,44 (2H, d, J = 6,4 Hz), 6,79-6,86 (1H, m), 6,88-6,94 (2H, m), 7,25 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 8,9, 1,3 Hz), 8,01 (1H, dd, J = 8,9, 7,5 Hz), 9,55 (1H, t, J = 6,3 Hz), 12,52 (1H, s).

Ejemplo 359

ácido 4-(2-([6-fluoro-2-([(4-fluoro-3-metilfenil)metil]amino)carbonil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il]oxi)etil)benzoico



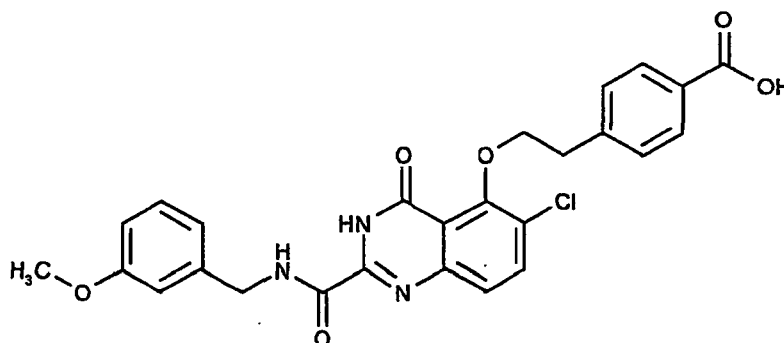
Se añadió gota a gota a una suspensión de 5, 6-difluoro-N-[(4-fluoro-3-metilfenil)metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida (500 mg, 1,44 mmol) obtenida en el Ejemplo 357 y ácido 4-(2-hidroxietil)benzoico (263 mg, 1,58 mmol) en DMA (10 ml) a una suspensión de hidruro sódico al 60% (202 mg, 5,04 mmol) en DMA (6 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y después a 70 °C durante 2 h con calentamiento. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y se añadieron sucesivamente gota a gota agua (4 ml), acetato de etilo (8 ml), ácido clorhídrico 1 N (7 ml) y hexano (8 ml). El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol y agua. El sólido obtenido se disolvió en una solución acuosa 0,2 N de hidróxido sódico (40 ml) y se lavó con acetato de etilo (50 ml x 2). La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 2 N. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido obtenido se suspendió en metanol y la mezcla se agitó con calentamiento a 70 °C durante 20 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con metanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (182 mg, 26%).

punto de fusión: 267-268 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,21 (3H, d, J = 1,9 Hz), 3,17 (2H, t, J = 6,9 Hz), 4,31 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,41 (2H, d, J = 6,4 Hz), 7,04-7,13 (1H, m), 7,15-7,28 (2H, m, J = 21,0, 5,6 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 8,9, 4,6 Hz), 7,78 (1H, dd, J = 10,4, 9,0 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,1 Hz), 9,51 (1H, t, J = 6,3 Hz), 11,86-12,94 (2H, m).

Ejemplo 360

ácido 4-[2-([6-cloro-2-([(3-(metiloxi)fenil]metil]amino)carbonil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il]oxi)etil]benzoico



El compuesto se sintetizó mediante un método similar al del Ejemplo 159 a partir de 6-cloro-5-fluoro-N-[(3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida obtenida en el Ejemplo 358 y ácido 4-(2-hidroxietil)benzoico.

Se añadió gota a gota a una suspensión de 6-cloro-5-fluoro-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida (500 mg, 1,38 mmol) obtenida en el Ejemplo 358 y ácido 4-(2-hidroxietil)benzoico (253 mg, 1,52 mmol) en DMA (10 ml) a una suspensión de hidruro sódico al 60% (193 mg, 4,84 mmol) en DMA (6 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y después a 70 °C durante 1,5 h con calentamiento. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y se añadieron sucesivamente gota a gota agua (4 ml), acetato de etilo (8 ml), ácido clorhídrico 1 N (7 ml) y hexano (8 ml).

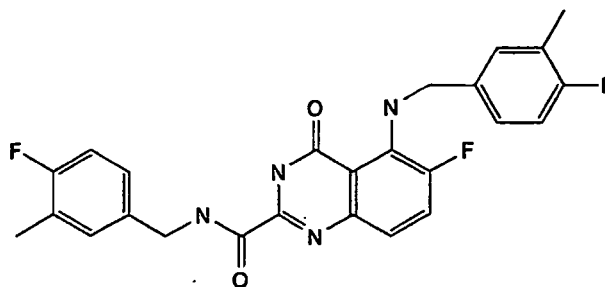
El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol y agua. El sólido obtenido se disolvió en una solución acuosa 0,2 N de hidróxido sódico (40 ml) y se lavó con acetato de etilo (50 ml x 2). La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 2 N, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido obtenido se suspendió en metanol, y la mezcla se agitó con calentamiento a 70 °C durante 20 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con metanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (222 mg, 32%).

punto de fusión: 226-227 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,24 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,74 (3H, s), 4,27 (2H, t, J = 6,9 Hz), 4,44 (2H, d, J = 6,4 Hz), 6,80-6,86 (1H, m), 6,88-6,94 (2H, m), 7,25 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,88 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8,9 Hz), 9,53 (1H, t, J = 6,4 Hz), 12,51 (2H, s).

Ejemplo 361

6-fluoro-N-[(4-fluoro-3-metilfenil)metil]-5-[[4-(4-fluoro-3-metilfenil)metil]amino]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida



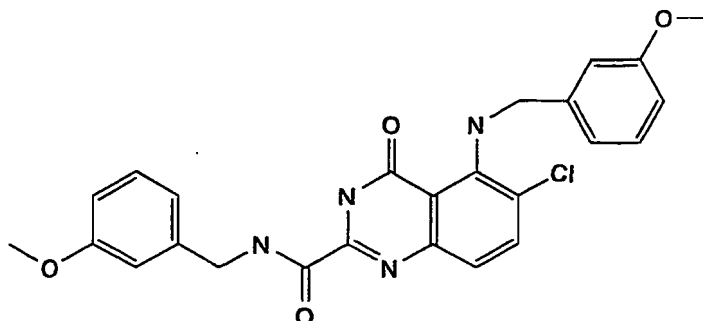
Una suspensión de 5,6-difluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo (1,50 g, 5,90 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 22 y 1-(4-fluoro-3-metilfenil)metanamina (1,23 g, 8,85 mmol) en etanol (30 ml) se agitó con calentamiento a 90 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El residuo concentrado se purificó por HPLC preparativa y los cristales en bruto obtenidos se lavaron con etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (33 mg, 1%).

punto de fusión: 182-183 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,17-2,24 (6H, m, J = 2,1, 2,1 Hz), 4,39 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,53-4,61 (2H, m), 6,89 (1H, dd, J = 8,8, 4,1 Hz), 7,03-7,12 (2H, m), 7,13-7,30 (4H, m), 7,47 (1H, dd, J = 14,3, 8,7 Hz), 9,14 (1H, s), 9,43 (1H, t, J = 5,8 Hz), 12,19 (1H, s).

Ejemplo 362

6-cloro-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-5-[[3-(metiloxi)fenil]metil]amino]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida



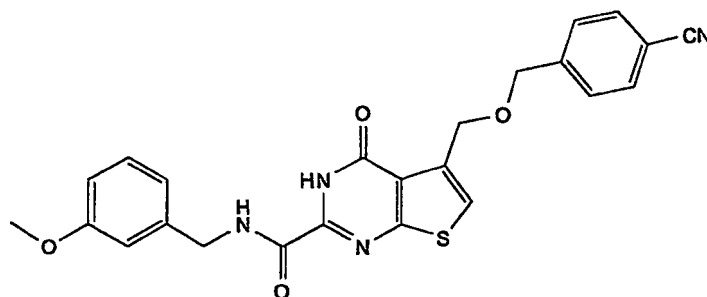
El compuesto se sintetizó mediante un método similar al del Ejemplo 361 a partir de 6-cloro-5-fluoro-4-oxo-3,4-

dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 154 y 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 126-128 °C.

Ejemplo 363

5-({[(4-cianofenil)metil]oxi}metil)-N-{{[3-(metiloxi)fenil]metil}-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida



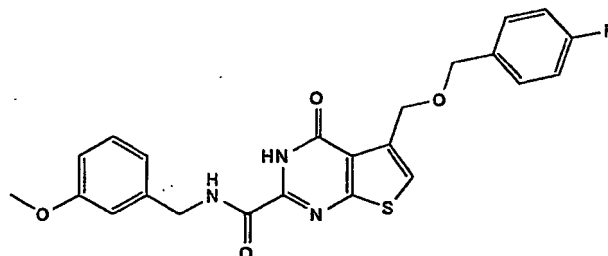
Una mezcla de 5-({[(4-cianofenil)metil]oxi}metil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (150 mg, 0,406 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 155, 1-[3-(metiloxi)fenil]metanamina (0,156 ml, 1,22 mmol) y etanol (3 ml) se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (147 mg, 79%).

punto de fusión: 205 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,73 (3H, s), 4,42 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,76 (2H, s), 4,89 (2H, d, J = 1,1 Hz), 6,79-6,93 (3H, m), 7,24 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,55-7,66 (3H, m), 7,77-7,90 (2H, m), 9,65 (1H, t, J = 6,4 Hz), 12,44 (1H, s).

Ejemplo 364

5-({[(4-fluorofenil)metil]oxi}metil)-N-{{[3-(metiloxi)fenil]metil}-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida



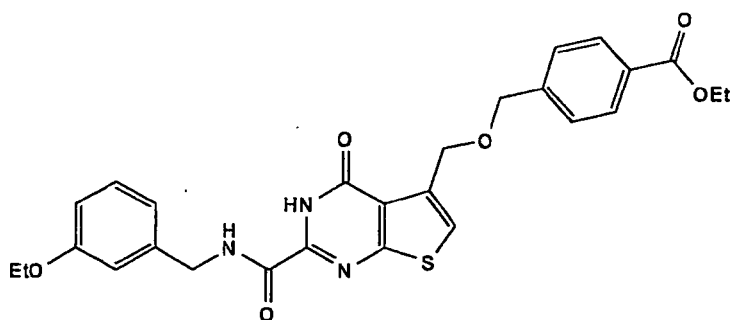
Una mezcla de 5-({[(4-fluorofenil)metil]oxi}metil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (80 mg, 0,221 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 156, 1-[3-(metiloxi)fenil]metanamina (0,0848 ml, 0,662 mmol) y etanol (2 ml) se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (81 mg, 81%).

punto de fusión: 166 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,73 (3H, s), 4,41 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,64 (2H, s), 4,85 (2H, d, J = 0,8 Hz), 6,74-6,94 (3H, m), 7,11-7,30 (3H, m), 7,38-7,49 (2H, m), 7,59 (1H, s), 9,64 (1H, s), 12,42 (1H, s).

Ejemplo 365

4-{{[2-{{[3-(etiloxi)fenil]metil}amino}carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi}metil}benzoato de etilo



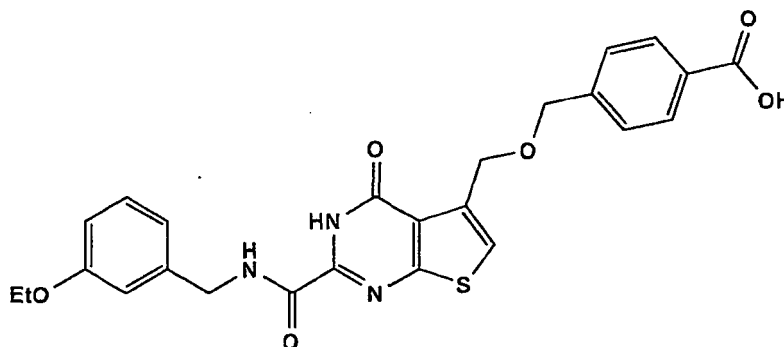
A una mezcla de 5-(((4-((etiloxi)carbonil)fenil)metil)oxi)metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (350 mg, 0,840 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 158 y etanol (15 ml) se le añadieron hidrocloreto de 1-[3-(etiloxi)fenil]metanamina (315 mg, 1,68 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 87 y N,N-diisopropiletilamina (0,585 ml, 3,36 mmol), y la mezcla se agitó a 85 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron acetato de etilo y THF, y la capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (383 mg, 87%).

10 punto de fusión: 194 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,27-1,39 (6H, m), 3,99 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,31 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,41 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,75 (2H, s), 4,89 (2H, d, J = 0,9 Hz), 6,75-6,93 (3H, m), 7,22 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,54 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,63 (1H, s), 7,89-8,02 (2H, m), 9,63 (1H, t, J = 6,4 Hz), 12,18 (1H, s).

Ejemplo 366

15 ácido 4-(((2-(((3-(etiloxi)fenil)metil)amino)carbonil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)metil)oxi)metil]benzoico



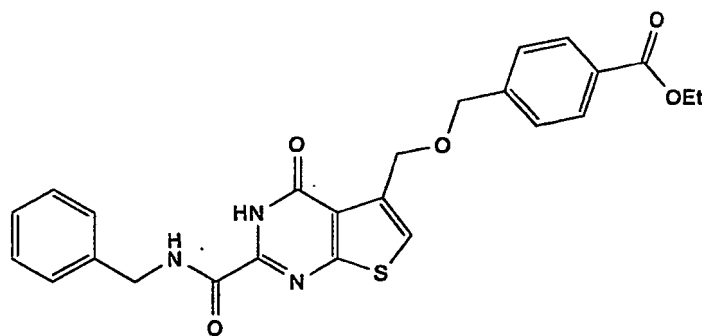
Una mezcla de 4-(((2-(((3-(etiloxi)fenil)metil)amino)carbonil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)metil)oxi)metil]benzoato de etilo (220 mg, 0,422 mmol) obtenido en el Ejemplo 365 y una solución acuosa 4 N de hidróxido sódico (0,527 ml) se agitó en un disolvente mixto de agua (3 ml), metanol (3 ml) y THF (3 ml) a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadieron acetato de etilo y THF. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (192 mg, 92%).

punto de fusión: 240 °C.

25 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,31 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,99 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,41 (2H, d, J = 6,2 Hz), 4,74 (2H, s), 4,89 (2H, d, J = 0,9 Hz), 6,74-6,93 (3H, m), 7,22 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,63 (1H, s), 7,94 (2H, d, J = 8,3 Hz), 9,64 (1H, t, J = 6,4 Hz), 12,44 (1H, s), 12,90 (1H, s).

Ejemplo 367

4-(((4-oxo-2-(((fenilmetil)amino)carbonil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)metil)oxi)metil]benzoato de etilo



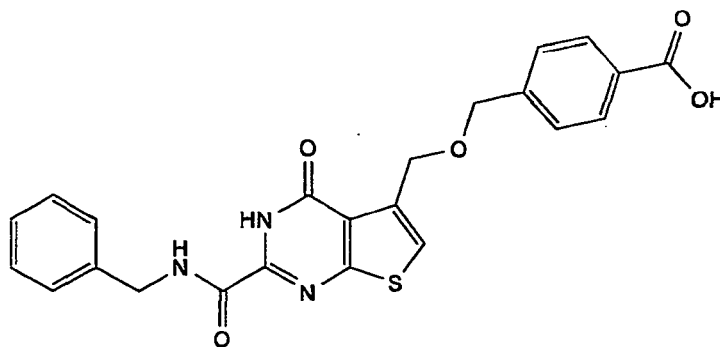
A una mezcla de 5-(((4-((etiloxi)carbonyl)fenil)metil)oxi)metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (350 mg, 0,840 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 158 y etanol (15 ml) se le añadió bencilamina (0,184 ml, 1,68 mmol), y la mezcla se agitó a 85 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadieron acetato de etilo y THF. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (368 mg, 92%).

punto de fusión: 229 °C.

- ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,32 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,31 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,45 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,75 (2H, s), 4,89 (2H, d, J = 0,9 Hz), 7,19-7,37 (5H, m), 7,53 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,63 (1H, s), 7,95 (2H, d, J = 8,3 Hz), 9,67 (1H, t, J = 6,3 Hz), 12,43 (1H, s).

Ejemplo 368

ácido 4-(((4-oxo-2-(((fenilmetil)amino)carbonyl)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)metil)oxi)metil)benzoico



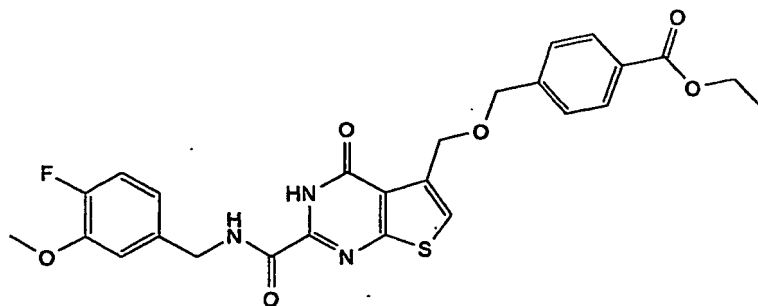
Una mezcla de 4-(((4-oxo-2-(((fenilmetil)amino)carbonyl)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)metil)oxi)metil)benzoato de etilo (220 mg, 0,461 mmol) obtenido en el Ejemplo 367 y una solución acuosa 4 N de hidróxido sódico (0,576 ml, 2,30 mmol) se agitó en un disolvente mixto de agua (3 ml), metanol (3 ml) y THF (3 ml) a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadieron acetato de etilo y THF. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (187 mg, 90%).

punto de fusión: 268-269 °C.

- ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,45 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,74 (2H, s), 4,89 (2H, s), 7,19-7,38 (5H, m), 7,51 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,63 (1H, s), 7,93 (2H, d, J = 8,1 Hz), 9,68 (1H, t, J = 6,4 Hz), 12,44 (1H, s), 12,88 (1H, s).

Ejemplo 369

4-(((2-(((4-fluoro-3-(metiloxi)fenil)metil)amino)carbonyl)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)metil)oxi)metil)benzoato de etilo



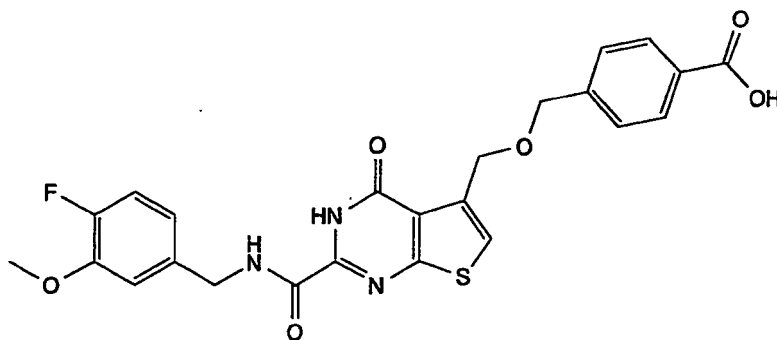
A una mezcla de 5-(((2-((4-fluoro-3-(metiloxi)fenil)metil)amino)carbonil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (350 mg, 0,840 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 158 y DMA (10 ml) se le añadieron hidrocloreto de 1-[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]metanamina (242 mg, 1,26 mmol) (sintetizado mediante un método descrito en el documento WO03/029224 A1) y N,N-diisopropiletilamina (0,293 ml, 1,68 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadieron acetato de etilo y THF. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo opalescente (283 mg, 64%).

punto de fusión: 215-216 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,32 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,82 (3H, s), 4,31 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,41 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,75 (2H, s), 4,89 (2H, d, J = 1,1 Hz), 6,78-6,95 (1H, m), 7,06-7,22 (2H, m), 7,53 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,63 (1H, s), 7,88-8,01 (2H, m), 9,66 (1H, t, J = 6,3 Hz), 12,43 (1H, s).

Ejemplo 370

ácido 4-(((2-((4-fluoro-3-(metiloxi)fenil)metil)amino)carbonil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)metil)oxi)metil)benzoico



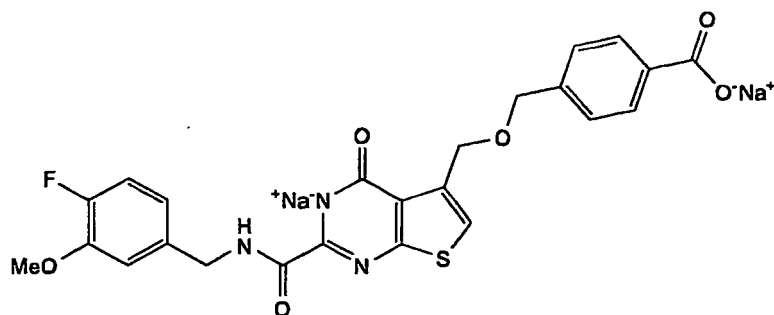
Una mezcla de 4-(((2-((4-fluoro-3-(metiloxi)fenil)metil)amino)carbonil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)metil)oxi)metil)benzoato de etilo (210 mg, 0,400 mmol) obtenido en el Ejemplo 369 y una solución acuosa 4 N de hidróxido sódico (0,500 ml) se agitó en un disolvente mixto de agua (3 ml), metanol (3 ml) y THF (3 ml) a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadieron acetato de etilo y THF. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (194 mg, 98%).

punto de fusión: 225-226 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,82 (3H, s), 4,41 (2H, d, J = 6,2 Hz), 4,74 (2H, s), 4,89 (2H, d, J = 0,9 Hz), 6,83-6,95 (1H, m), 7,08-7,21 (2H, m), 7,51 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,63 (1H, s), 7,93 (2H, d, J = 8,3 Hz), 9,66 (1H, t, J = 6,3 Hz), 12,45 (1H, s), 12,91 (1H, s).

Ejemplo 371

4-(((2-((4-fluoro-3-(metiloxi)fenil)metil)amino)carbonil)-4-oxo-4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-id-5-il)metil)oxi)metil)benzoato disódico



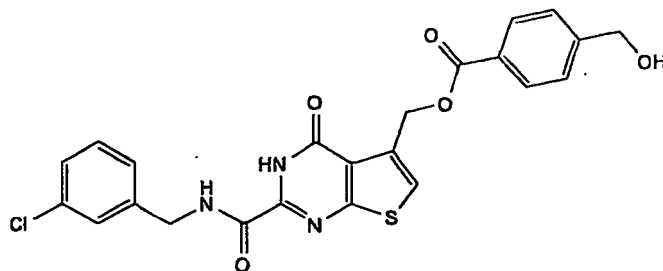
A una solución mixta de ácido 4-[[[2-[[[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoico (500 mg, 1,01 mmol) obtenido en el Ejemplo 370 en THF (80 ml) y metanol (40 ml) se le añadió una solución acuosa (10 ml) de hidrogenocarbonato sódico (169 mg, 2,01 mmol) a 90 °C. La mezcla se agitó a 90 °C durante 30 min y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió etanol. La suspensión de etanol se agitó a 90 °C durante 1 h y se dejó enfriar a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con etanol y se secó para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (406 mg, 75%).

punto de fusión: >300 °C.

- ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,81 (3H, s), 4,38 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,63 (2H, s), 4,88 (2H, s), 6,81-6,91 (1H, m), 6,98 (1H, s), 7,07-7,18 (2H, m), 7,28 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,83 (2H, d, J = 8,1 Hz), 9,04 (1H, t, J = 6,4 Hz).

Ejemplo 372

4-(hidroximetil)benzoato de [2-[[[3-clorofenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metilo



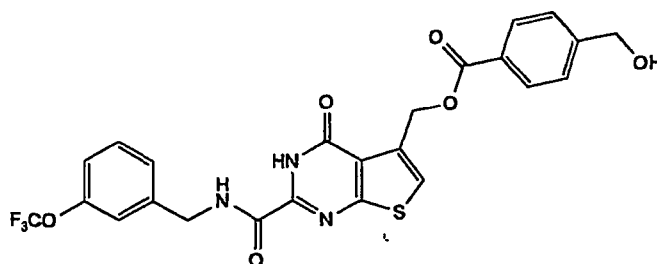
- Una mezcla de 5-[[[4-(hidroximetil)fenil]carbonil]oxi]metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (200 mg, 0,515 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 159 y 1-(3-clorofenil)metanamina (219 mg, 1,55 mmol) se agitó en etanol (5 ml) a 85 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (74 mg, 30%).

punto de fusión: 247-248 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,46 (2H, d, J = 6,2 Hz), 4,58 (2H, d, J = 5,5 Hz), 5,38 (1H, t, J = 5,7 Hz), 5,61 (2H, s), 7,25-7,52 (6H, m), 7,80 (1H, s), 7,98 (2H, d, J = 8,3 Hz), 9,74 (1H, t, J = 5,9 Hz), 12,55 (1H, s).

Ejemplo 373

- 4-(hidroximetil)benzoato de (4-oxo-2-[[[3-[(trifluorometil)oxi]fenil]metil]amino]carbonil]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metilo



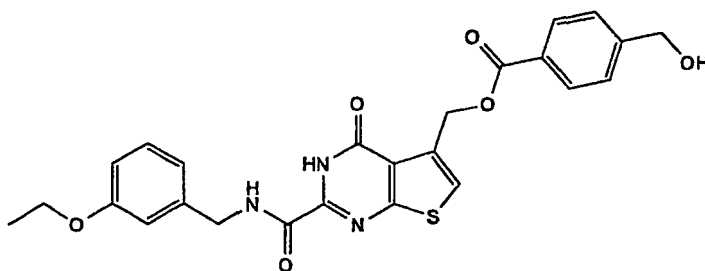
Una mezcla de 5-[[[4-(hidroximetil)fenil]carbonil]oxi]metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (200 mg, 0,515 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 159 y 1-{3-[(trifluorometil)oxi]fenil}metanamina (295 mg, 1,55 mmol) se agitó en etanol (5 ml) a 85 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (140 mg, 51%).

punto de fusión: 162-163 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,50 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,58 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,38 (1H, t, J = 5,7 Hz), 5,61 (2H, s), 7,17-7,54 (6H, m), 7,80 (1H, s), 7,98 (2H, d, J = 8,3 Hz), 9,77 (1H, t, J = 6,4 Hz), 12,57 (1H, s).

Ejemplo 374

4-(hidroximetil)benzoato de {2-[[[3-(etiloxi)fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il}metilo



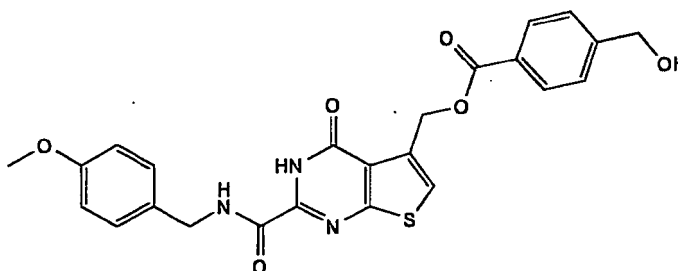
Una mezcla de 5-[[[4-(hidroximetil)fenil]carbonil]oxi]metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (200 mg, 0,515 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 159, hidrocloreto de 1-[3-(etiloxi)fenil]metanamina (290 mg, 1,55 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,357 ml, 2,06 mmol) se agitó en etanol (5 ml) a 85 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo (500 ml). La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (177 mg, 70%).

punto de fusión: 188 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,31 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,00 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,42 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,58 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,38 (1H, t, J = 5,7 Hz), 5,61 (2H, s), 6,73-6,94 (3H, m), 7,22 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,79 (1H, s), 7,98 (2H, d, J = 8,1 Hz), 9,66 (1H, t, J = 6,4 Hz), 12,54 (1H, s).

Ejemplo 375

4-(hidroximetil)benzoato de {2-[[[4-(metiloxi)fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il}metilo



Una mezcla de 5-[[[4-(hidroximetil)fenil]carbonil]oxi]metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (200 mg, 0,515 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 159 y 1-[4-(metiloxi)fenil]metanamina (212 mg, 1,55 mmol) se agitó en etanol (5 ml) a 85 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (133 mg, 54%).

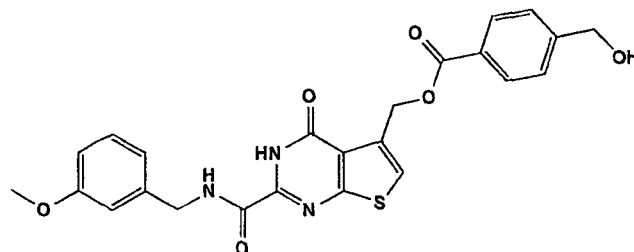
punto de fusión: 208 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,73 (3H, s), 4,38 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,59 (2H, d, J = 5,3 Hz), 5,38 (1H, t, J = 5,8 Hz), 5,61 (2H, s), 6,89 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,47 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,79 (1H, s), 7,98 (2H, d,

J = 8,1 Hz), 9,62 (1H, t, J = 5,8 Hz), 12,52 (1H, s).

Ejemplo 376

4-(hidroximetil)benzoato de {2-[[[3-(metiloxi)fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metilo



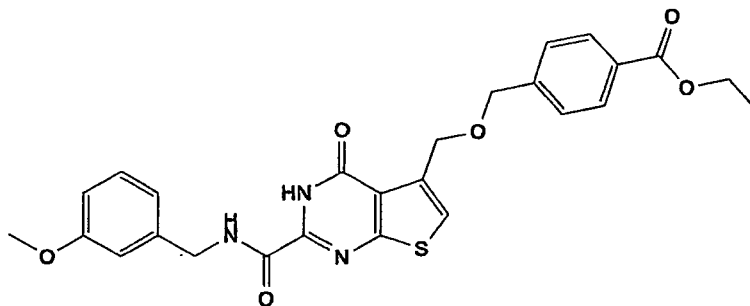
Una mezcla de 5-[[[4-(hidroximetil)fenil]carbonil]oxi]metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (100 mg, 0,257 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 159, 1-[3-(metiloxi)fenil]metanamina (0,0494 ml, 0,386 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,224 ml, 1,29 mmol) se agitó en etanol (5 ml) a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (87,4 mg, 71%).

punto de fusión: 185-186 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,74 (3H, s), 4,43 (2H, d, J = 6,2 Hz), 4,59 (2H, d, J = 5,1 Hz), 5,38 (1H, t, J = 5,6 Hz), 5,61 (2H, s), 6,76-6,94 (3H, m), 7,24 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,79 (1H, s), 7,98 (2H, d, J = 8,3 Hz), 9,67 (1H, t, J = 6,3 Hz), 12,54 (1H, s).

Ejemplo 377

4-[[[2-[[[3-(metiloxi)fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoato de etilo



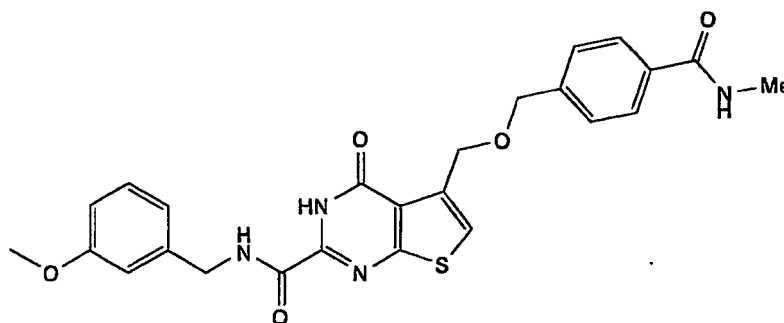
A una mezcla de ácido 4-[[[2-[[[3-(metiloxi)fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoico (110 mg, 0,229 mmol) obtenido en el Ejemplo 217, hidrócloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (65,9 mg, 0,344 mol), 4-dimetilaminopiridina (2,70 mg, 0,0220 mol) y THF (5 ml) se le añadió etanol (0,134 ml, 2,29 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (85,5 mg, 74%).

punto de fusión: 173 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,32 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,73 (3H, s), 4,31 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,42 (2H, d, J = 6,2 Hz), 4,75 (2H, s), 4,89 (2H, d, J = 0,9 Hz), 6,79-6,85 (1H, m), 6,87-6,93 (2H, m), 7,24 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,54 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,63 (1H, s), 7,88-8,03 (2H, m), 9,65 (1H, t, J = 6,5 Hz), 12,42 (1H, s).

Ejemplo 378

5-[[[4-[(metilamino)carbonil]fenil]metil]oxi]metil]-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida



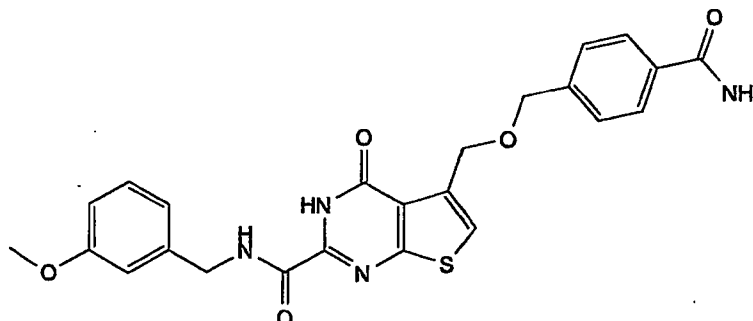
A una mezcla de ácido 4-[[[2-[[[3-(metiloxi)fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoico (110 mg, 0,229 mmol) obtenido en el Ejemplo 217, hidrócloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (65,9 mg, 0,344 mol), 4-dimetilaminopiridina (283 mg, 2,31 mol) y THF (5 ml) se le añadió hidrócloruro de metilamina (155 mg, 2,29 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (75,9 mg, 67%).

punto de fusión: 190-191 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,78 (3H, d, J = 4,5 Hz), 3,73 (3H, s), 4,42 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,71 (2H, s), 4,87 (2H, d, J = 0,8 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 8,9, 1,8 Hz), 6,86-6,97 (2H, m), 7,24 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,62 (1H, s), 7,82 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,42 (1H, d, J = 4,5 Hz), 9,65 (1H, t, J = 6,4 Hz), 12,42 (1H, s).

Ejemplo 379

5-[[[4-(aminocarbonyl)fenil]metil]oxi]metil]-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida



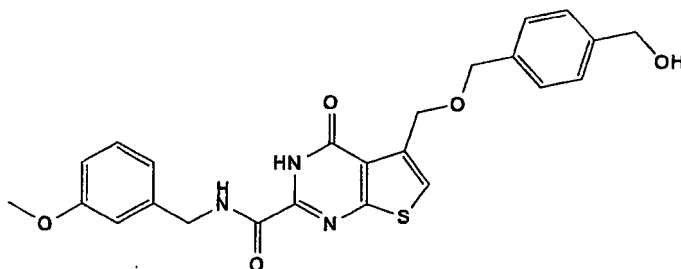
A una mezcla de ácido 4-[[[2-[[[3-(metiloxi)fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoico (200 mg, 0,417 mmol) obtenido en el Ejemplo 217 y THF (2 ml) se le añadieron cloruro de oxalilo (0,0500 ml, 0,573 mmol) y DMF (1 gota) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. A una suspensión del residuo concentrado en THF (3 ml) se le añadió amoníaco acuoso al 28% (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadieron acetato de etilo y THF. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en acetato de etilo-THF para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (173 mg, 87%).

punto de fusión: 224 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,73 (3H, s), 4,42 (2H, d, J = 6,2 Hz), 4,71 (2H, s), 4,87 (2H, d, J = 1,1 Hz), 6,76-6,95 (3H, m), 7,18-7,28 (1H, m), 7,34 (1H, s), 7,47 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,62 (1H, s), 7,86 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,95 (1H, s), 9,64 (1H, t, J = 6,4 Hz), 12,43 (1H, s).

Ejemplo 380

5-[[[4-(hidroximetil)fenil]metil]oxi]metil]-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida



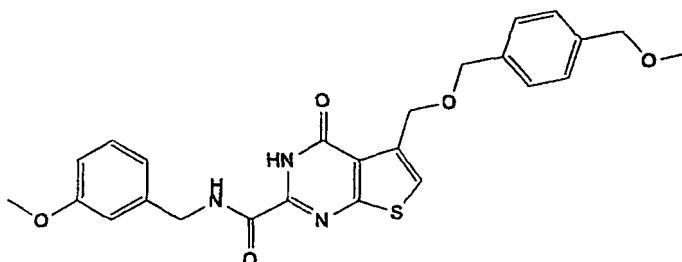
A una mezcla de ácido 4-[[[2-[[[3-(4-metiloxi)fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoico (1200 mg, 2,50 mmol) obtenido en el Ejemplo 217 y THF (12 ml) se le añadieron cloruro de oxalilo (0,419 ml, 4,80 mmol) y DMF (1 gota), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Una mezcla del residuo concentrado y borohidruro sódico (189 mg, 5,01 mmol) se agitó en DMA (15 ml) a temperatura ambiente durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó hasta que el desprendimiento de gas cesó y se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, ácido clorhídrico 1 N, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (753 mg, 65%).

punto de fusión: 156-157 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,73 (3H, s), 4,42 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,49 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,64 (2H, s), 4,83 (2H, d, J = 1,1 Hz), 5,16 (1H, t, J = 5,7 Hz), 6,75-6,95 (3H, m), 7,19-7,28 (1H, m), 7,28-7,39 (4H, m), 7,58 (1H, s), 9,64 (1H, t, J = 6,5 Hz), 12,39 (1H, s).

15 Ejemplo 381

5-[[[4-[(4-metiloxi)metil]fenil]metil]oxi]metil]-N-[[3-(4-metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida



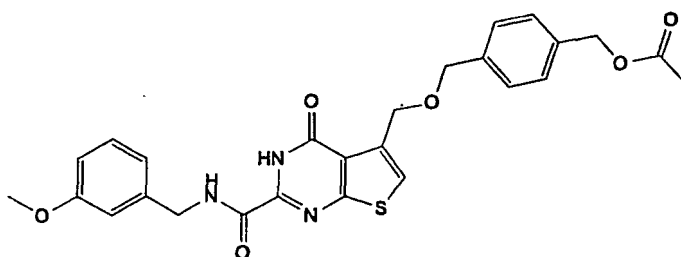
A una mezcla de 5-[[[4-(hidroximetil)fenil]metil]oxi]metil]-N-[[3-(4-metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida (100 mg, 0,215 mmol) obtenida en el Ejemplo 380 y THF (2 ml) se le añadieron cloruro de metanosulfonilo (0,0266 ml, 0,344 mmol) y trietilamina (0,0929 ml, 0,667 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. A una mezcla del residuo concentrado y metilato sódico (58,1 mg, 1,08 mmol) se le añadieron metanol (2 ml) y THF (2 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (68,5 mg, 66%).

punto de fusión: 156-157 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,28 (3H, s), 3,73 (3H, s), 4,34-4,48 (4H, m), 4,65 (2H, s), 4,85 (2H, d, J = 0,9 Hz), 6,77-6,95 (3H, m), 7,18-7,40 (5H, m), 7,59 (1H, s), 9,64 (1H, t, J = 6,0 Hz), 12,42 (1H, s).

Ejemplo 382

acetato de 4-[[[2-[[[3-(4-metiloxi)fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]fenil]metilo



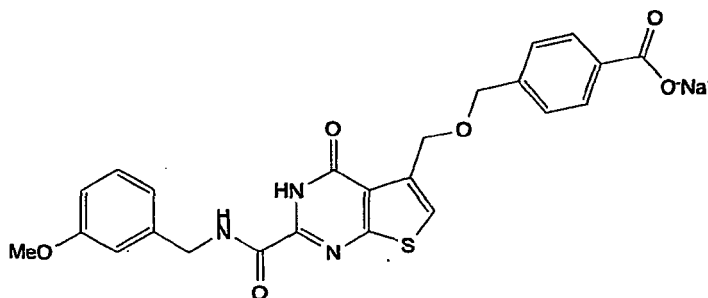
A una mezcla de 5-(((4-(hidroximetil)fenil)metil)oxi)metil-N-((3-(metiloxi)fenil)metil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida (100 mg, 0,215 mmol) obtenida en el Ejemplo 380 y THF (2 ml) se le añadieron cloruro de acetilo (0,0245 ml, 0,344 mmol) y piridina (0,174 ml, 2,15 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (91 mg, 83%).

punto de fusión: 170 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,06 (3H, s), 3,73 (3H, s), 4,42 (2H, d, J = 6,2 Hz), 4,66 (2H, s), 4,85 (2H, d, J = 1,3 Hz), 5,07 (2H, s), 6,76-6,95 (3H, m), 7,24 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,31-7,44 (4H, m), 7,59 (1H, t, J = 1,2 Hz), 9,64 (1H, t, J = 6,4 Hz), 12,42 (1H, s).

Ejemplo 383

4-(((2-(((3-(metiloxi)fenil)metil)amino)carbonyl)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)metil)oxi)metil}benzoato sódico



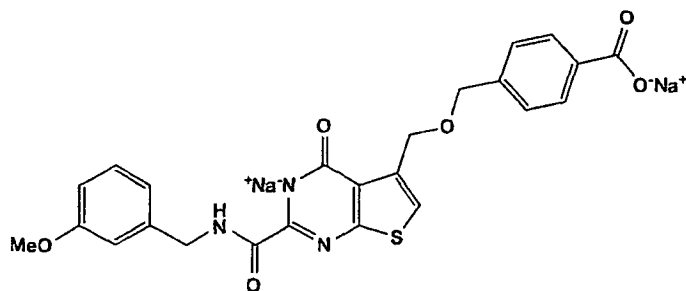
A una solución mixta de ácido 4-(((2-(((3-(metiloxi)fenil)metil)amino)carbonyl)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)metil)oxi)metil}benzoico (150 mg, 0,313 mmol) obtenido en el Ejemplo 217 en THF (24 ml) y etanol (6 ml) se le añadió una solución acuosa (3 ml) de hidrogenocarbonato sódico (26,3 mg, 0,313 mmol) a 90 °C y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió etanol (18 ml) y la suspensión de etanol se agitó a 90 °C durante 30 min. Después de dejarla enfriar a temperatura ambiente, el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con etanol y se secó para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (114 mg, 73%).

punto de fusión: 276-278 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,73 (3H, s), 4,40 (2H, d, J = 6,2 Hz), 4,69 (2H, s), 4,89 (2H, s), 6,73-6,94 (3H, m), 7,15-7,30 (2H, m), 7,40 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,88 (2H, d, J = 8,1 Hz), 9,27 (1H, s).

Ejemplo 384

4-(((2-(((3-(metiloxi)fenil)metil)amino)carbonyl)-4-oxo-4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-id-5-il)metil)oxi)metil}benzoato disódico



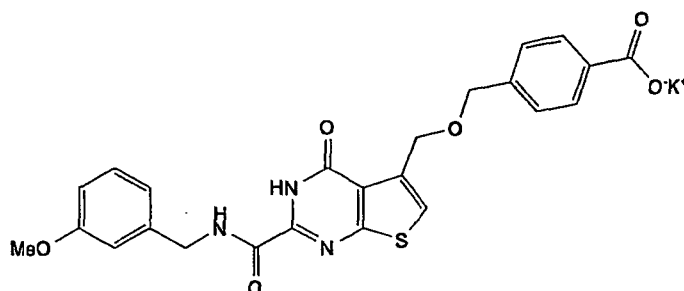
A una solución mixta de ácido 4-(((2-((3-(metiloxi)fenil)metil)amino)carbonil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)metil)oxi)metil}benzoico (150 mg, 0,313 mmol) obtenido en el Ejemplo 217 en THF (24 ml) y etanol (6 ml) se le añadió una solución acuosa (3 ml) de hidrogenocarbonato sódico (52,6 mg, 0,626 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, al residuo obtenido se le añadió etanol (18 ml), y la suspensión de etanol se agitó a 90 °C durante 30 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con etanol y se secó para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (149 mg, 91%).

punto de fusión: >300 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,73 (3H, s), 4,40 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,63 (2H, s), 4,88 (2H, d, J = 1,3 Hz), 6,74-6,94 (3H, m), 6,98 (1H, t, J = 1,3 Hz), 7,14-7,33 (3H, m), 7,84 (2H, d, J = 8,1 Hz), 9,03 (1H, t, J = 6,4 Hz).

Ejemplo 385

4-(((2-((3-(metiloxi)fenil)metil)amino)carbonil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)metil)oxi)metil}benzoato potásico



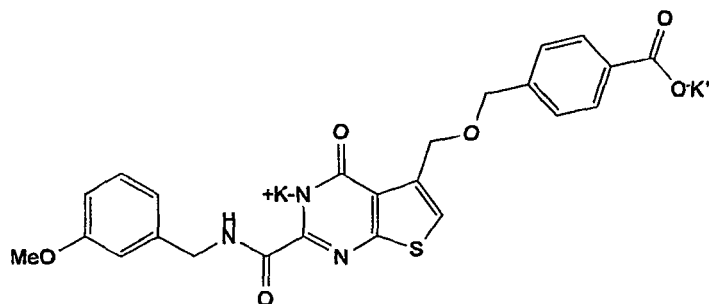
A una solución mixta de ácido 4-(((2-((3-(metiloxi)fenil)metil)amino)carbonil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)metil)oxi)metil}benzoico (150 mg, 0,313 mmol) obtenido en el Ejemplo 217 en THF (24 ml) y etanol (6 ml) se le añadió una solución acuosa (3 ml) de hidrogenocarbonato potásico (31,3 mg, 0,313 mmol) a 90 °C y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, al residuo obtenido se le añadió etanol (18 ml), y la suspensión de etanol se agitó a 90 °C durante 30 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con etanol y se secó para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (140 mg, 87%).

punto de fusión: 281-282 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,73 (3H, s), 4,40 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,69 (2H, s), 4,89 (2H, d, J = 1,1 Hz), 6,73-6,95 (3H, m), 7,19-7,27 (2H, m), 7,40 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,88 (2H, d, J = 8,1 Hz), 9,24 (1H, t, J = 6,1 Hz).

Ejemplo 386

4-(((2-((3-(metiloxi)fenil)metil)amino)carbonil)-4-oxo-4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-id-5-il)metil)oxi)metil}benzoato dipotásico



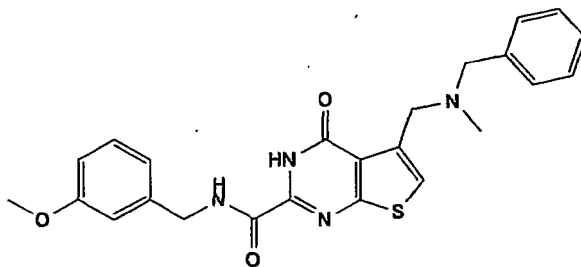
A una solución mixta de ácido 4-[[[2-[[[3-(metiloxi)fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoico (150 mg, 0,313 mmol) obtenido en el Ejemplo 217 en THF (24 ml) y etanol (6 ml) se le añadió una solución acuosa (3 ml) de hidrógenocarbonato potásico (62,6 mg, 0,626 mmol) a 90 °C y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, al residuo obtenido se le añadió etanol (18 ml), y la suspensión de etanol se agitó a 90 °C durante 30 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con etanol y se secó para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (161 mg, 93%).

punto de fusión: >300 °C.

- ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,73 (3H, s), 4,39 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,61 (2H, s), 4,88 (2H, d, J = 1,3 Hz), 6,74-6,92 (3H, m), 6,94 (1H, t, J = 1,3 Hz), 7,17-7,29 (3H, m), 7,80 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,94 (1H, t, J = 6,4 Hz).

Ejemplo 387

N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-5-[[metil(fenilmetil)amino]metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida



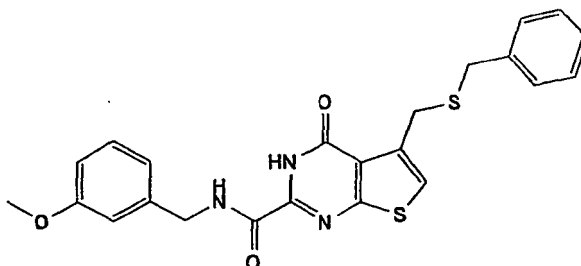
- Una mezcla de 5-[[metil(fenilmetil)amino]metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (150 mg, 0,420 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 160 y 1-[3-(metiloxi)fenil]metanamina (0,0967 ml, 0,756 mmol) se agitó en etanol (3 ml) a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con tampón fosfato (pH = 6,86) y salmuera saturada, se se cò sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (110 mg, 58%).

punto de fusión: 127 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,18 (3H, s), 3,60 (2H, s), 3,73 (3H, s), 3,94 (2H, s), 4,42 (2H, d, J = 6,4 Hz), 6,78-6,86 (1H, m), 6,87-6,93 (2H, m), 7,17-7,44 (6H, m), 7,59 (1H, s), 9,63 (1H, s), 12,34 (1H, s).

Ejemplo 388

- N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-5-[[fenilmetil]tio]metil]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida



Una mezcla de 4-oxo-5-[[fenilmetil]tio]metil]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (150 mg, 0,416

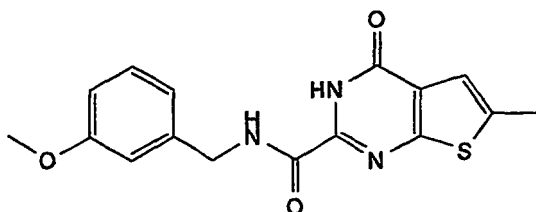
mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 161 y 1-[3-(metiloxi)fenil]metanamina (0,133 ml, 1,04 mmol) se agitó en etanol (3 ml) a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en un disolvente mixto de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (126 mg, 67%).

punto de fusión: 126 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,73 (2H, s), 3,74 (3H, s), 3,99 (2H, s), 4,42 (2H, d, J = 6,4 Hz), 6,79-6,93 (3H, m), 7,19-7,32 (6H, m), 7,51 (1H, s), 9,64 (1H, t, J = 6,1 Hz), 12,42 (1H, s).

Ejemplo 389

6-metil-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida



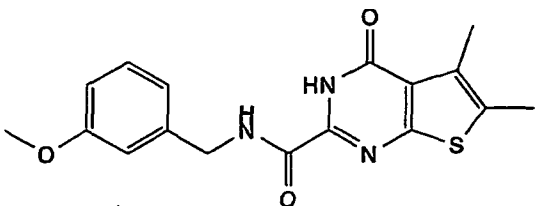
Una mezcla de 6-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con un método del documento B E 8 598 181 978 0417 y similares) (180 mg, 0,756 mmol), 1-[3-(metiloxi)fenil]metanamina (0,145 ml, 1,13 mmol) y etanol (3 ml) se agitó a 90 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (210 mg, 84%).

punto de fusión: 187 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,55 (3H, d, J = 1,1 Hz), 3,73 (3H, s), 4,41 (2H, d, J = 6,4 Hz), 6,78-6,94 (3H, m), 7,13-7,30 (2H, m), 9,63 (1H, t, J = 6,3 Hz), 12,39 (1H, s).

Ejemplo 390

5,6-dimetil-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida



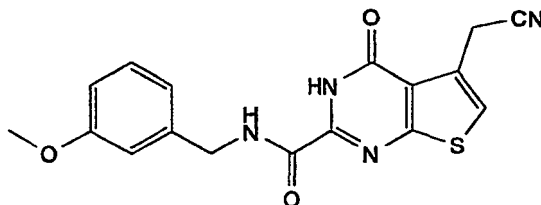
Una mezcla de 5,6-dimetil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con un método de la patente de Estados Unidos N° 4.054.656 19771018 y similares) (200 mg, 0,793 mmol), 1-[3-(metiloxi)fenil]metanamina (0,203 ml, 1,59 mmol) y etanol (3 ml) se agitó a 90 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (228 mg, 84%).

punto de fusión: 194 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,40 (3H, s), 2,42 (3H, s), 3,73 (3H, s), 4,40 (2H, d, J = 6,4 Hz), 6,78-6,93 (3H, m), 7,18-7,29 (1H, m), 9,60 (1H, t, J = 6,3 Hz), 12,17 (1H, s).

Ejemplo 391

5-(cianometil)-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida



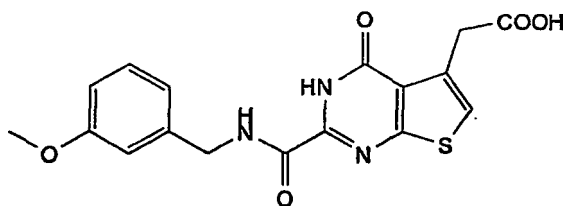
Una mezcla de 5-(cianometil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (270 mg, 1,03 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 162, 1-[3-(metiloxi)fenil]metanamina (0,197 ml, 1,54 mmol) y etanol (5 ml) se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color pardo (275 mg, 76%).

punto de fusión: 217 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,73 (3H, s), 4,27 (2H, d, J = 0,9 Hz), 4,42 (2H, d, J = 6,4 Hz), 6,78-6,94 (3H, m), 7,24 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,69 (1H, t, J = 0,9 Hz), 9,66 (1H, t, J = 6,4 Hz), 12,60 (1H, s).

Ejemplo 392

ácido {2-[[[3-(metiloxi)fenil]metil]amino]carbonil}-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il}acético



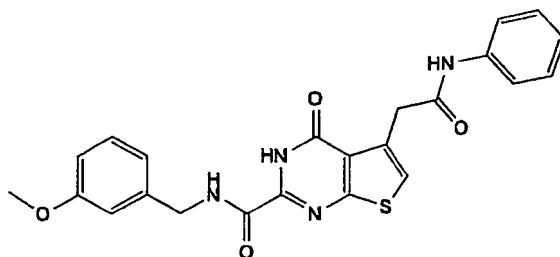
Una mezcla de 5-(cianometil)-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida (200 mg, 0,564 mmol) obtenida en el Ejemplo 391, una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (4 ml, 8 mmol) y etanol (2 ml) se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color pardo (131 mg, 62%).

punto de fusión: 228-229 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,73 (3H, s), 3,91 (2H, s), 4,42 (2H, d, J = 6,2 Hz), 6,77-6,93 (3H, m), 7,24 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,49 (1H, s), 9,64 (1H, t, J = 6,3 Hz), 12,25 (1H, s), 12,38 (1H, s).

Ejemplo 393

N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-5-[2-oxo-2-(fenilamino)etil]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida



A una mezcla de ácido {2-[[[3-(metiloxi)fenil]metil]amino]carbonil}-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il}acético (200 mg, 0,536 mmol) obtenido en el Ejemplo 392 y THF (3 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (0,140 ml, 1,61 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron THF (3,0 ml), anilina (0,146 ml, 1,61 mmol) y piridina (0,217 ml, 2,68 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al

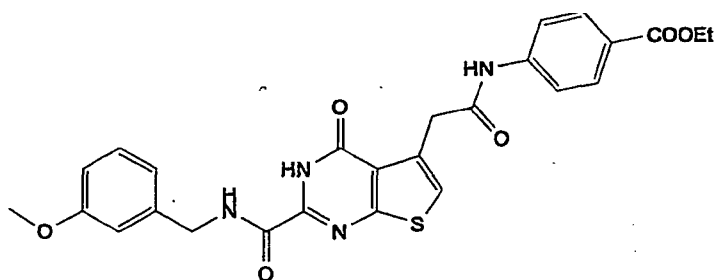
residuo obtenido se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, ácido clorhídrico 1 N, y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (154 mg, 64%).

5 punto de fusión: 194-195 °C.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,73 (3H, s), 3,94-4,12 (2H, m), 4,42 (2H, d, J = 6,4 Hz), 6,78-6,94 (3H, m), 7,02 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,19-7,34 (3H, m), 7,49-7,63 (3H, m), 9,64 (1H, t, J = 6,4 Hz), 10,14 (1H, s), 12,42 (1H, s).

Ejemplo 394

10 4-[[{2-[[{3-(metiloxi)fenil]metil]amino}carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]acetil]amino]benzoato de etilo



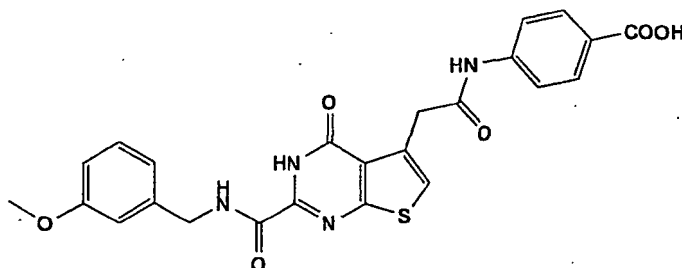
15 A una mezcla de ácido {2-[[{3-(metiloxi)fenil]metil]amino}carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]acético (350 mg, 0,937 mmol) obtenido en el Ejemplo 392 y THF (3 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (0,245 ml, 2,81 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, al residuo obtenido se le añadieron THF (3 ml), 4-aminobenzoato de etilo (464 mg, 2,81 mmol) y piridina (0,379 ml, 4,69 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso, ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (370 mg, 76%).

20 punto de fusión: 222-223 °C.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,30 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,73 (3H, s), 4,07 (2H, s), 4,28, (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,42 (2H, d, J = 6,2 Hz), 6,77-6,95 (3H, m), 7,24 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,52 (1H, s), 7,71 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8,7 Hz), 9,64 (1H, s), 10,52 (1H, s), 12,42 (1H, s).

25 Ejemplo 395

ácido 4-[[{2-[[{3-(metiloxi)fenil]metil]amino}carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]acetil]amino]benzoico



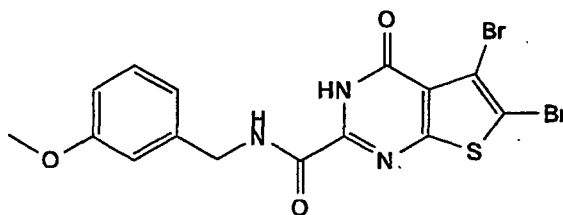
30 Una mezcla de 4-[[{2-[[{3-(metiloxi)fenil]metil]amino}carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]acetil]amino]benzoato de etilo (188 mg, 86%) obtenido en el Ejemplo 394, una solución acuosa 12 N de hidróxido sódico (0,0920 ml, 1,11 mmol), THF (1 ml), metanol (1 ml) y agua (1 ml) se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (188 mg, 86%).

35 punto de fusión: 279 °C.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,73 (3H, s), 4,07 (2H, s), 4,42 (2H, d, J = 6,4 Hz), 6,73-6,96 (3H, m), 7,24 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,52 (1H, s), 7,69 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,87 (2H, d, J = 8,9 Hz), 9,61 (1H, s), 10,54 (1H, s), 12,51 (2H, s).

Ejemplo 396

5,6-dibromo-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida



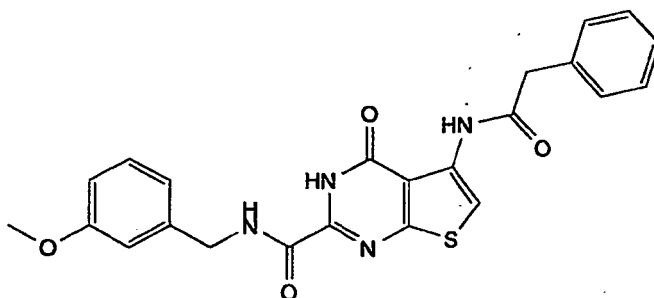
Una mezcla de 5, 6-dibromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (200 mg, 0,524 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 163, 1-[3-(metiloxi)fenil]metanamina (0,101 ml, 0,785 mmol) y etanol (5 ml) se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (188 mg, 76%).

10 punto de fusión: 189 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,73 (3H, s), 4,40 (2H, d, J = 6,4 Hz), 6,80-6,92 (3H, m), 7,23 (1H, t, J = 8,1 Hz), 9,72 (1H, t, J = 6,3 Hz), 12,75 (1H, s).

Ejemplo 397

N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-5-[(fenilacetil)amino]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida



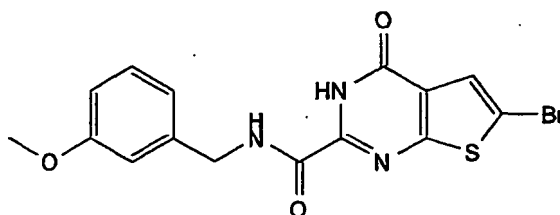
15 Una mezcla de 4-oxo-5-[(fenilacetil)amino]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (100 mg, 0,280 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 167, 1-[3-(metiloxi)fenil]metanamina (0,0895 ml, 0,700 mmol) y etanol (3 ml) se agitó a 90 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color pardo pálido (117 mg, 93%).

punto de fusión: 201 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,73 (3H, s), 3,80 (2H, s), 4,41 (2H, d, J = 6,2 Hz), 6,77-6,94 (3H, m), 7,18-7,42 (6H, m), 7,86 (1H, s), 9,67 (1H, t, J = 6,4 Hz), 9,93 (1H, s), 12,78 (1H, s).

Ejemplo 398

6-bromo-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida



Una mezcla de 6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (120 mg, 0,396 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 164, 1-[3-(metiloxi)fenil]metanamina (0,152 ml, 1,19 mmol) y etanol (3 ml) se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió acetato

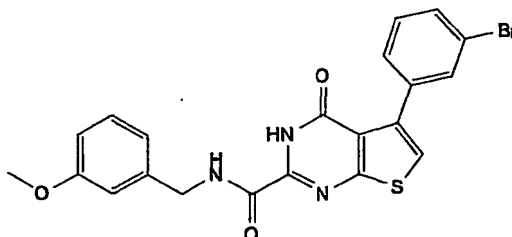
de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color pardo pálido (142 mg, 91%).

punto de fusión: 179 °C.

- 5 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,73 (3H, s), 4,40 (2H, d, J = 6,2 Hz), 6,72-6,98 (3H, m), 7,23 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,66 (1H, s), 9,71 (1H, t, J = 6,3 Hz), 12,66 (1H, s).

Ejemplo 399

5-(3-bromofenil)-N-([3-(metiloxi)fenil]metil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida



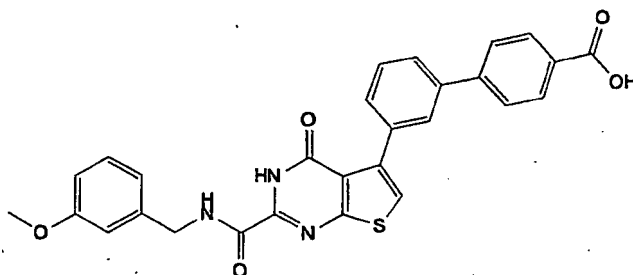
- 10 Una mezcla de 5-(3-bromofenil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (800 mg, 2,11 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 168, 1-[3-(metiloxi)fenil]metanamina (0,472 ml, 3,70 mmol) y etanol (10 ml) se agitó a 90 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (900 mg, 90,7%).

punto de fusión: 127 °C.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,74 (3H, s), 4,44 (2H, d, J = 6,4 Hz), 6,81 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,89-6,94 (2H, m), 7,25 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,37 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,56 (2H, ddd, J = 7,9, 3,2, 1,8 Hz), 7,75 (1H, t, J = 1,7 Hz), 7,79 (1H, s), 9,68 (1H, t, J = 6,6 Hz), 12,46 (1H, s).

20 Ejemplo 400

ácido 3'-[2-([3-(metiloxi)fenil]metil)amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]-bifenil-4-carboxílico



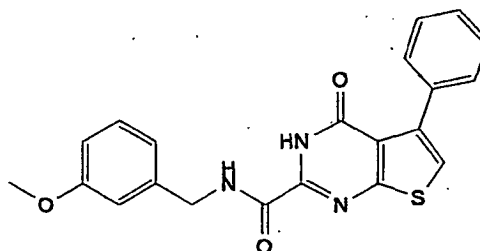
- Una mezcla de 5-(3-bromofenil)-N-([3-(metiloxi)fenil]metil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida (200 mg, 0,425 mmol) obtenida en el Ejemplo 399, ácido 4-etoxicarbonilfenilborónico (198 mg, 1,02 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (20,0 mg, 0,017 mmol), carbonato sódico 2 N (0,532 ml, 1,06 mmol) y tolueno (10 ml) se agitó con radiación de microondas a 145 °C durante 10 min. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, a agua, ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Al residuo concentrado se le añadieron una solución acuosa 12 N de hidróxido sódico (0,0883 ml, 1,06 mmol), THF (3 ml), metanol (3 ml) y agua (3 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (163 mg, 75%).

punto de fusión: 259-260 °C.

- 35 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,74 (3H, s), 4,44 (2H, d, J = 6,4 Hz), 6,79-6,96 (3H, m), 7,25 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,48-7,65 (2H, m), 7,69-7,78 (1H, m), 7,80-7,89 (3H, m), 7,93 (1H, d), 8,03 (2H, d, J = 8,3 Hz), 9,69 (1H, s), 12,51 (1H, s), 12,82 (1H, s).

Ejemplo 401

N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-5-fenil-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida



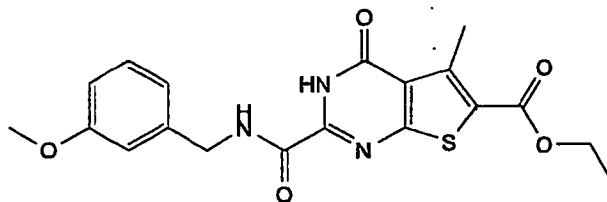
- 5 Una mezcla de 5-(3-bromofenil)-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida (200 mg, 0,425 mmol) obtenida por el Ejemplo 399, paladio al 10% sobre carbono (húmedo al 50%) (300 mg), THF (3 ml) y etanol (3 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 12 h. El material insoluble se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (136 mg, 82%).

punto de fusión: 177-178 °C.

- 10 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,74 (3H, s), 4,44 (2H, d, J = 6,4 Hz), 6,78-6,95 (3H, m), 7,19-7,30 (1H, m), 7,32-7,46 (3H, m), 7,49-7,58 (2H, m), 7,68 (1H, s), 9,68 (1H, t, J = 6,3 Hz), 12,35 (1H, s).

Ejemplo 402

5-metil-2-[[[3-(metiloxi)fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo



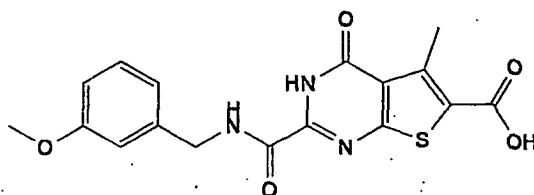
- 15 Una mezcla de 5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2,6-dicarboxilato de dietilo (800 mg, 2,58 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 169, 1-[3-(metiloxi)fenil]metanamina (0,990 ml, 7,73 mmol), etanol (40 ml) y THF (40 ml) se agitó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadieron acetato de etilo y THF. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (1010 mg, 98%).

punto de fusión: 223-224 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,31 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,85 (3H, s), 3,73 (3H, s), 4,33 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,41 (2H, d, J = 6,4 Hz), 6,78-6,94 (3H, m), 7,24 (1H, t, J = 8,1 Hz), 9,67 (1H, t, J = 6,0 Hz).

Ejemplo 403

- 25 ácido 5-metil-2-[[[3-(metiloxi)fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



- 30 Una mezcla de 5-metil-2-[[[3-(metiloxi)fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo 402 (800 mg, 1,99 mmol), una solución acuosa 12 N de hidróxido sódico (0,415 ml, 4,98 mmol), THF (7 ml), metanol (7 ml) y agua (7 ml) se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadieron acetato de etilo y THF. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un

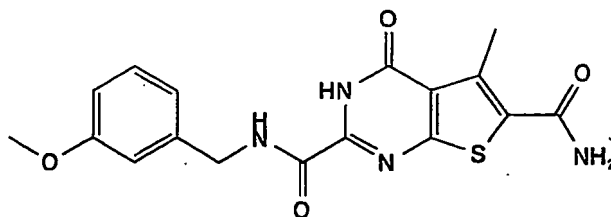
polvo de color blanco (718 mg, 96%).

punto de fusión: >300 °C.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,83 (3H, s), 3,73 (3H, s), 4,41 (2H, d, J = 6,4 Hz), 6,75-6,96 (3H, m), 7,24 (1H, t, J = 8,1 Hz), 9,72 (1H, t, J = 6,4 Hz), 12,53 (1H, s), 13,45 (1H, s).

5 Ejemplo 404

5-metil-N²-[[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2,6-dicarboxamida



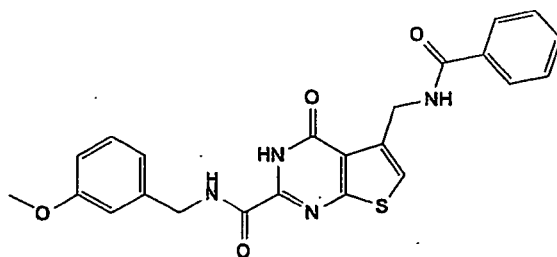
10 A una mezcla de ácido 5 -metil-2-[[[3-(metiloxi)fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (150 mg, 0,402 mmol) obtenido en el Ejemplo 403 y THF (3 ml) se le añadieron cloruro de oxalilo (0,105 ml, 1,21 mmol) y DMF (1 gota), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, al residuo obtenido se le añadieron THF (3 ml) y amoníaco acuoso al 28% (2,20 mmol, 36,2 mmol), y la mezcla se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadieron acetato de etilo y THF. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (121 mg, 81%).

punto de fusión: 258 °C.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,73 (3H, s), 3,73 (3H, s), 4,41 (2H, d, J = 6,4 Hz), 6,77-6,94 (3H, m), 7,24 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,70 (2H, s), 9,62 (1H, s), 12,45 (1H, s).

Ejemplo 405

20 N-[[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-5-[[[fenilcarbonil]amino]metil]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida



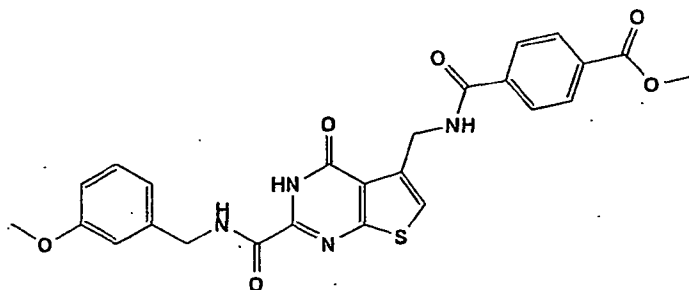
25 Una mezcla de 4-oxo-5-[[[fenilcarbonil]amino]metil]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (100 mg, 0,280 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 172, 1-[3-(metiloxi)fenil]metanamina (0,107 ml, 0,840 mmol) y etanol (3 ml) se agitó a 90 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (103 mg, 82%).

punto de fusión: 195-196 °C.

30 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,73 (3H, s), 4,42 (2H, d, J = 6,2 Hz), 4,80 (2H, d, J = 5,1 Hz), 6,74-6,98 (3H, m), 7,24 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,38-7,62 (4H, m), 7,82-7,98 (2H, m), 9,02 (1H, s), 9,64 (1H, t, J = 6,3 Hz), 12,52 (1H, s).

Ejemplo 406

4-[[[2-[[[3-(metiloxi)fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]amino]carbonil]benzoato de metilo



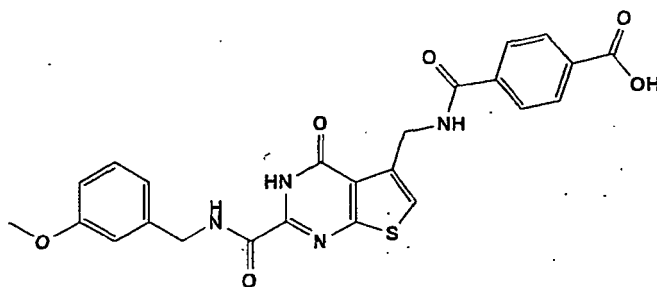
Una mezcla de 5 -[4-[(metiloxi)carbonil]fenil]carbonil]amino]metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (350 mg, 0,843 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 173, 1-[3-(metiloxi)fenil]metanamina (0,324 ml, 2,53 mmol) y etanol (5 ml) se agitó a 90 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (379 mg, 89%).

punto de fusión: 237 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,73 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,42 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,80 (2H, d, J = 5,7 Hz), 6,80-6,93 (3H, m), 7,24 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,41-7,46 (1H, m), 8,00-8,08 (4H, m), 9,26 (1H, s), 9,59 (1H, s), 12,52 (1H, s).

Ejemplo 407

ácido 4-[[[2-[[[3-(metiloxi)fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]amino]carbonil]benzoico



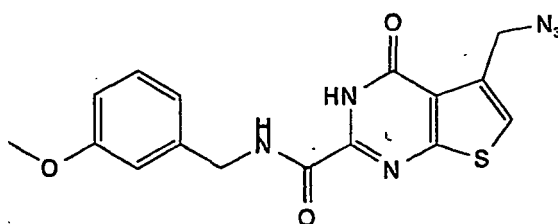
Una mezcla de 4-[[[2-[[[3-(metiloxi)fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]amino]carbonil]benzoato de metilo (275 mg, 0,543 mmol) obtenido en el Ejemplo 406, una solución acuosa 12 N de hidróxido sódico (0,113 ml, 1,36 mmol), THF (2 ml), metanol (2 ml) y agua (2 ml) se agitó a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadieron acetato de etilo y THF. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (263 mg, 98%).

punto de fusión: 285-286 °C.

¹H RMN. (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,74 (3H, s), 4,42 (2H, d, J = 6,2 Hz), 4,81 (2H, d, J = 5,3 Hz), 6,80-6,93 (3H, m), 7,21-7,27 (1H, m), 7,46 (1H, s), 7,98-8,06 (4H, m), 9,15 (1H, t, J = 5,8 Hz), 9,66 (1H, t, J = 6,3 Hz), 12,53 (1H, s), 13,07 (1H, s).

Ejemplo 408

5-(azidometil)-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida



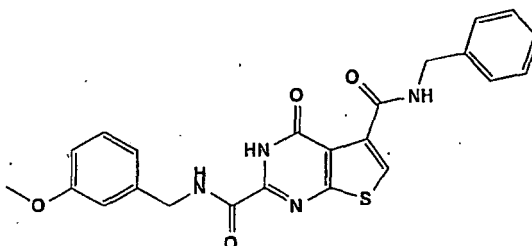
Una mezcla de 5-(azidometil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (120 mg, 0,430 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 170, 1-[3-(metiloxi)fenil]metanamina (0,0825 ml, 0,645 mmol) y etanol (5 ml) se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (147 mg, 92%).

punto de fusión: 191 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,73 (3H, s), 4,42 (2H, d, J = 6,2 Hz), 4,76 (2H, s), 6,74-6,95 (3H, m), 7,24 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,74 (1H, s), 9,65 (1H, t, J = 6,5 Hz), 12,56 (1H, s).

10 Ejemplo 409

N²-[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-N⁵-(fenilmetil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2,5-dicarboxamida



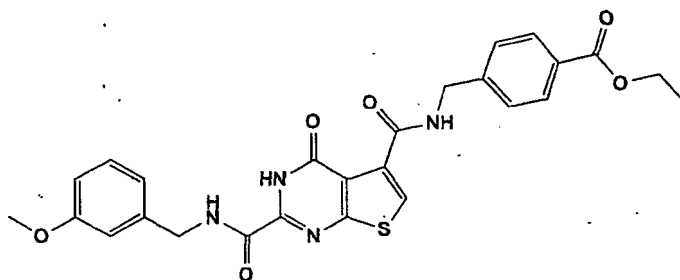
Una mezcla de 4-oxo-5-[[[3-(metiloxi)fenil]metil]amino]carbonil]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (200 mg, 0,560 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 177, 1-[3-(metiloxi)fenil]metanamina (0,215 ml, 1,68 mmol) y etanol (5 ml) se agitó a 90 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (214 mg, 85%).

punto de fusión: 217 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,73 (3H, s), 4,43 (2H, d, J = 6,2 Hz), 4,56 (2H, d, J = 5,5 Hz), 6,80-6,85 (1H, m), 6,89-6,93 (2H, m), 7,21-7,29 (2H, m), 7,30-7,38 (4H, m); 8,52 (1H, s), 9,74 (1H, s), 11,29 (1H, s), 13,16 (1H, s).

Ejemplo 410

4-[[[2-[[[3-(metiloxi)fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]amino]metil]benzoato de etilo



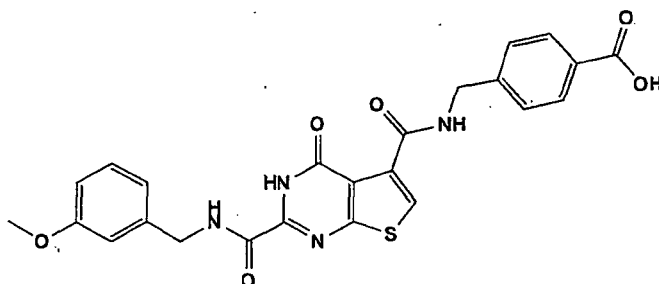
Una mezcla de 5-[[[4-[(etiloxi)carbonil]fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (300 mg, 0,699 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 178, 1-[3-(metiloxi)fenil]metanamina (0,268 ml, 2,10 mmol) y etanol (10 ml) se agitó a 90 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (331 mg, 91%).

punto de fusión: 229-230 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,31 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,73 (3H, s), 4,31 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,44 (2H, d, J = 6,2 Hz), 4,64 (2H, d, J = 5,3 Hz), 6,78-6,96 (3H, m), 7,24 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,88-7,97 (2H, m), 8,51 (1H, s), 9,73 (1H, t, J = 6,0 Hz), 11,39 (1H, s), 13,20 (1H, s).

Ejemplo 411

ácido 4-[[[2-[[[3-(metiloxi)fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]amino]metil]benzoico



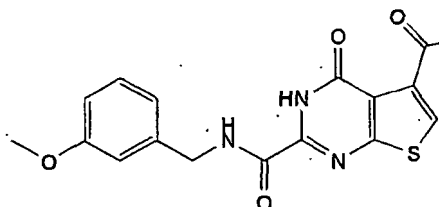
Una mezcla de 4-[[[2-[[[3-(metiloxi)fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]carbonil]amino]metil]benzoato de etilo (330 mg, 0,634 mmol) obtenido en el Ejemplo 410, una solución acuosa 12 N de hidróxido sódico (0,132 ml, 1,59 mmol), THF (2 ml), metanol (2 ml) y agua (2 ml) se agitó a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadieron acetato de etilo y THF. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (294 mg, 94%).

punto de fusión: 254-255 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,73 (3H, s), 4,44 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,64 (2H, d, J = 5,5 Hz), 6,74-6,97 (3H, m), 7,24 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,91 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,52 (1H, s), 9,76 (1H, t, J = 6,4 Hz), 11,32 (1H, t, J = 5,6 Hz), 13,19 (1H, s).

Ejemplo 412

ácido 2-[[[3-(metiloxi)fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico



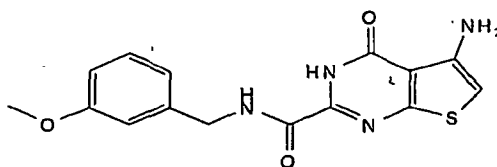
Una mezcla de ácido 2-[[[3-(metiloxi)fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico (5,00 g, 18,6 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 176, 1-[3-(metiloxi)fenil]metanamina (7,16 ml, 56,0 mmol), N,N-diisopropiletilamina (29,0 ml, 168 mmol) y etanol (50 ml) se agitó a 90 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color pardo (4,5 g, 67%).

punto de fusión: 236-237 °C.

¹H RMN, (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,74 (3H, s), 4,45 (2H, d, J = 6,4 Hz), 6,76-6,96 (3H, m), 7,25 (1H, t, J = 8,1 Hz), 8,65 (1H, s), 9,82 (1H, t, J = 6,3 Hz), 13,85 (1H, s), 15,44 (1H, s).

Ejemplo 413

5-amino-N-[[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida



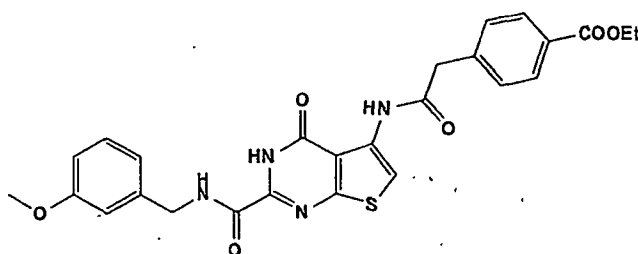
A una mezcla de ácido 2-[[[3-(metiloxi)fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico (4,45 g, 12,4 mmol) obtenido en el Ejemplo 412 y tolueno (45 ml) se le añadieron trietilamina (10,0 ml, 74,3 mmol) y

azidofosfato de difenilo (6,90 ml, 32,2 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 min. Se añadió t-butanol (12,0 ml, 124 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Una mezcla del residuo concentrado y una solución 4 N (45,0 ml) de hidrógeno cloruro en acetato de etilo se agitó durante 12 h y se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron una solución acuosa 12 N de hidróxido sódico (4,10 ml, 49,5 mmol), THF (15 ml), metanol (15 ml) y agua (15 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N y se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de una espuma de color pardo (1,18 g, 26%).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,66-3,78 (3H, m), 4,40 (2H, d, J = 6,4 Hz), 6,72-7,33 (5H, m), 9,57 (1H, t, J = 6,3 Hz), 11,59 (1H, s).

Ejemplo 414

4-[2-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]amino)-2-oxoetil]benzoato de etilo



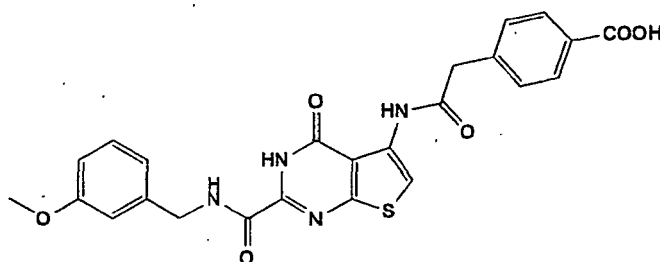
A una mezcla de ácido {4-[(etiloxi)carbonil]fenil}acético (215 mg, 1,033 mmol, obtenido por el método descrito en J. Med. Chem. (2001), 44(5), 814-821 y similares) y THF (3 ml) se le añadieron cloruro de oxalilo (0,183 ml, 2,10 mmol) y DMF (1 gota), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, al residuo obtenido se le añadieron THF (3 ml), 5-amino-N-{{[3-(metiloxi)fenil]metil}-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida (276 mg, 0,837 mmol) obtenida en el Ejemplo 413 y piridina (0,418 ml, 5,17 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Al residuo concentrado se le añadieron una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (2 ml), etanol (1 ml) y THF (1 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color pardo (29,6 mg, 5,5%).

punto de fusión: 218-219 °C.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,32 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,73 (3H, s), 3,93 (2H, s), 4,31 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,41 (2H, d, J = 6,2 Hz), 6,77-6,95 (3H, m), 7,23 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,86 (1H, s), 7,95 (2H, d, J = 8,3 Hz), 9,67 (1H, t, J = 6,1 Hz), 9,95 (1H, s), 12,79 (1H, s).

Ejemplo 415

ácido 4-[2-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]amino)-2-oxoetil]benzoico



A una mezcla de ácido {4-[(etiloxi)carbonil]fenil}acético (215 mg, 1,033 mmol) obtenido por el método descrito en J. Med. Chem., (2001), 44 (5), 814-821 y similares, y THF (3 ml) se le añadieron cloruro de oxalilo (0,183 ml, 2,10

- mmol) y DMF (1 gota), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, al residuo obtenido se le añadieron THF (3 ml), 5-amino-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida (276 mg, 0,837 mmol) obtenida en el Ejemplo 413 y piridina (0,418 ml, 5,17 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Al residuo concentrado se le añadieron una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (2 ml), etanol (1 ml) y THF (1 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y la capa acuosa obtenida se acidificó con ácido clorhídrico 1 N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color pardo (83,9 mg, 17%).

punto de fusión: 218-219 °C.

- ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,73 (3H, s), 3,92 (2H, s), 4,40 (2H, d, J = 6,4 Hz), 6,73-6,96 (3H, m), 7,23 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,87 (1H, s), 7,93 (2H, d, J = 8,3 Hz), 9,67 (1H, t, J = 6,5 Hz), 9,94 (1H, s), 12,79 (1H, s), 12,91 (1H, s).

Ejemplo de referencia

- Los siguientes Ejemplo de Referencia 1 al Ejemplo de Referencia 4 se sintetizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1.

Ejemplo de Referencia 1

4-oxo-N-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando 2-(aminometil)piridina en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 187-188 °C.

- Ejemplo de Referencia 2**

4-oxo-N-(piridin-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando 3-(aminometil)piridina en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 228-229 °C.

Ejemplo de Referencia 3

- 4-oxo-N-(piridin-4-ilmetil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando 4-(aminometil)piridina en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 266-267 °C.

Ejemplo de Referencia 4

4-oxo-N-(fenilmetil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

- El compuesto se sintetizó usando bencilamina en lugar de 3-metoxibencilamina.

punto de fusión: 193-195 °C.

Ejemplo de Referencia 5

N-metil-4-oxo-N-(fenilmetil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

- El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 121 usando N-metilbencilamina en lugar de hidrocloreuro de 6,7-bis(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

punto de fusión: 153-154 °C.

Ejemplo de Referencia 6

3-metil-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

El compuesto se sintetizó usando de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando 3-metil-4-oxo-3,4-

dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 97 en lugar de 4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo.

punto de fusión: 87-88 °C.

Ejemplo de Referencia 7

5 6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo

Etapa 1

A una solución de 2-amino-5-fluorobenzamida (2,00 g, 13,0 mmol) y trietilamina (1,45 g, 14,3 mmol) en THF (40 ml) se le añadió gota a gota cloroglicolato de etilo (1,95 g, 14,3 mmol) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, la mezcla se lavó con agua y se lavó a temperatura ambiente, se seccó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado obtenido se lavó con etanol para dar ((2-(aminocarbonil)-4-fluorofenil)amino)(oxo)acetato de etilo en forma de un polvo de color blanco (2,88 g, 87%).

Etapa 2

A una suspensión de ((2-(aminocarbonil)-4-fluorofenil)amino)(oxo)acetato de etilo (1,50 g, 5,90 mmol) en EtOH (30 ml) se le añadió gota a gota etilato sódico (solución de etanol al 20%, 2,40 g, 7,08 mmol) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 3-4 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, y el material insoluble precipitado se recogió por filtración. La torta filtrada se lavó con agua y etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (1,05 g, 75%).

¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,36 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,39 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,77-7,97 (3H, m).

20 Ejemplo de Referencia 8

6-(metiloxi)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo

Etapa 1

A una solución de ácido 5-metoxi-2-nitrobenzoico (18,0 g, 91,3 mmol) y DMF (0,1 ml) en THF (150 ml) se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (12,7 g, 100 mmol) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y esta solución se añadió gota a gota a amoníaco acuoso (solución acuosa al 7%, 200 ml) en refrigeración con hielo. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el THF se evaporó. El material insoluble precipitado se recogió por filtración y la torta filtrada se lavó con agua para dar 5-metoxi-2-nitrobenzamida en forma de un polvo de color amarillo pálido (10,0 g, 56%).

Etapa 2

A una solución (250 ml) de 5-metoxi-2-nitrobenzamida (9,70 g, 49,4 mmol) en MeOH se le añadió Pd al 10%-C (2,00 g), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 6 h. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró para dar 2-amino-5-metoxibenzamida en forma de un polvo de color amarillo pálido (8,20 g, 99%).

Etapa 3

A una solución de 2-amino-5-metoxibenzamida (1,50 g, 9,03 mmol) y trietilamina (1,00 g, 9,93 mmol) en THF (40 ml) se le añadió gota a gota cloroglicolato de etilo (1,36 g, 9,93 mmol) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y el material insoluble precipitado se recogió por filtración. La torta filtrada se lavó con agua y etanol para dar ((2-(aminocarbonil)-4-metoxifenil)amino)(oxo)acetato de etilo en forma de un polvo de color amarillo pálido (2,42 g, 100%).

40 Etapa 4

A una suspensión de ((2-(aminocarbonil)-4-metoxifenil)amino)(oxo)acetato de etilo (1,50 g, 5,63 mmol) en EtOH (30 ml) se le añadió gota a gota etilato sódico (solución de etanol al 20%, 2,30 g, 6,76 mmol) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 3-4 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, y el material insoluble precipitado se recogió por filtración. La torta filtrada se lavó con agua y etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (1,04 g, 74%).

¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,35 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,91 (3H, s), 4,38 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 3,0, 8,8 Hz), 7,57 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,79 (1H, d, J = 8,8 Hz).

Ejemplo de Referencia 9

6-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo

Etapa 1

- 5 A una solución de ácido 5-metil-2-nitrobenzoico (17,0 g, 93,8 mmol) y DMF (0,1 ml) en THF (150 ml) se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (13,1 g, 103 mmol) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Esta solución se añadió gota a gota a amoníaco acuoso (solución acuosa al 8%, 210 ml) en refrigeración con hielo. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el THF se evaporó. El material insoluble precipitado se recogió por filtración y la torta filtrada se lavó con agua para dar 5-metil-2-nitrobenzamida en forma de un polvo de color amarillo pálido (15,3 g, 90%). Etapa 2

- 10 A una solución de 5-metil-2-nitrobenzamida (15,0 g, 83,3 mmol) en MeOH (300 ml) se le añadió Pd al 10%-C (2,50 g), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 12 h. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró para dar 2-amino-5-metilbenzamida en forma de un polvo de color blanco (12,4 g, 99%).

Etapa 3

- 15 A una solución de 2-amino-5-metilbenzamida (5,80 g, 38,6 mmol) y trietilamina (4,69 g, 46,3 mmol) en THF (200 ml) se le añadió gota a gota clorogluoxilato de etilo (5,80 g, 42,5 mmol) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado obtenido se lavó con etanol para dar ((2-(aminocarbonil)-4-metilfenil)amino)(oxo)acetato de etilo en forma de un polvo de color blanco (9,83 g, 100%).

Etapa 4

- 20 A una suspensión de ((2-(aminocarbonil)-4-metilfenil)amino)(oxo)acetato de etilo (4,90 g, 19,6 mmol) en EtOH (100 ml) se le añadió gota a gota etilato sódico (solución de etanol al 20%, 7,33 g, 21,5 mmol) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 0,25 N (200 ml) en refrigeración con hielo, y el material insoluble precipitado se recogió por filtración. La torta filtrada se lavó con agua y etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color naranja pálido (2,90 g, 64%).
- 25 ^1H RMN (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,36 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,48 (3H, s), 4,39 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,69-7,79 (2H, m), 7,98 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 10

4-oxo-6-(trifluorometil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo

Etapa 1

- 30 A una solución de 2-nitro-5-(trifluorometil)anilina (5,00 g, 24,3 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (6,1 ml) en agua (50 ml) se le añadió gota a gota en refrigeración con hielo una solución acuosa (15 ml) de nitrito sódico (1,84 g, 26,7 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El material insoluble se retiró por filtración, y al filtrado obtenido en refrigeración con hielo se le añadió gota a gota una solución acuosa (20 ml) de cianuro de cobre (2,91 g, 29,2 mmol) y cianuro sódico (600 mg, 12,2 mmol). Se añadió tolueno (9 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo. La mezcla se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado obtenido se suspendió en etanol (100 ml), y se añadió hidrazina monohidrato (2,43 g, 48,6 mmol). Mientras se calentaba la mezcla a 45 °C, se añadió en varias veces Ni Raney (1,2 g), la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h y se calentó a reflujo durante 2 h. Después de dejarlo enfriar a temperatura ambiente, el material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo concentrado obtenido se disolvió en acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 33-50%/hexano) para dar 2-amino-5-trifluorometilbenzamida en forma de un polvo de color pardo (792 mg, 16% en 2 etapas).
- 40
- 50

Etapa 2

- 45 A una solución de 2-amino-5-trifluorometilbenzamida (760 mg, 3,72 mmol) y trietilamina (452 mg, 4,46 mmol) en THF (20 ml) se le añadió gota a gota clorogluoxilato de etilo (560 mg, 4,10 mmol) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado obtenido se lavó con etanol para dar ((2-(aminocarbonil)-4-trifluorometilfenil)amino)(oxo)acetato de etilo en forma de un polvo de color pardo (1,13 g, 99%).
- 50

Etapa 3

A una suspensión de ((2-(aminocarbonil)-4-trifluorometilfenil)amino)(oxo)acetato de etilo (1,10 g, 3,62 mmol) en EtOH (15 ml) se le añadió gota a gota etilato sódico (solución de etanol al 20%, 1,23 g, 3,62 mmol) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó en refrigeración con hielo durante 30 min y a temperatura ambiente durante 30 min. A

la mezcla de reacción se le añadieron ácido clorhídrico 1 N (5 ml) y agua (15 ml), y el material insoluble precipitado se recogió por filtración. La torta filtrada se lavó con agua y etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color pardo (545 mg, 53%).

¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,37 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,41 (2H, c, J = 7,0 Hz), 8,03 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,20 (1H, dd, J = 2,2, 8,8 Hz), 8,42-8,38 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 11

4-oxo-6-[(trifluorometil)oxi]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo

Etapa 1

Se disolvió 5-(trifluorometoxi)isatina (2,00 g, 8,65 mmol) en una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (150 ml) y a esta solución se le añadió gota a gota peróxido de hidrógeno acuoso (30-35%, 2,45 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, y se ajustó a pH 3-4 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N. El material insoluble precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua para dar ácido 5-(trifluorometoxi)antranílico en forma de un polvo de color pardo (1,88 g, 98%).

Etapa 2

A una solución de ácido 5-(trifluorometoxi)antranílico (1,88 g, 8,50 mmol) en THF (40 ml) se le añadió bis(triclorometil)carbonato (840 mg, 2,83 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 60 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió amoníaco acuoso 2 N (50 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento a 50 °C durante 2 h. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 67%/hexano) para dar 2-amino-5-(trifluorometoxi)benzamida en forma de un polvo de color amarillo (809 mg, 43%).

Etapa 3

A una solución de 2-amino-5-(trifluorometoxi)benzamida (780 mg, 3,54 mmol) y trietilamina (430 mg, 4,25 mmol) en THF (20 ml) se le añadió gota a gota cloroglioxilato de etilo (532 mg, 3,90 mmol) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado obtenido se lavó con etanol para dar ((2-(aminocarbonil)-4-(trifluorometoxi)fenil)amino)(oxo)acetato de etilo en forma de un polvo de color amarillo (1,13 g, 99%).

Etapa 4

A una suspensión de ((2-(aminocarbonil)-4-(trifluorometoxi)fenil)amino)(oxo)acetato de etilo (1,10 g, 3,44 mmol) en EtOH (15 ml) se le añadió gota a gota etilato sódico (solución de etanol al 20%, 1,17 g, 3,44 mmol) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó en refrigeración con hielo durante 30 min y a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadieron ácido clorhídrico 1 N (5 ml) y agua (15 ml). El material insoluble precipitado se recogió por filtración. La torta filtrada se lavó con agua y etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (728 mg, 70%).

¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,36 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,40 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,85-7,91 (1H, m), 7,96-8,02 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 12

5-(metiloxi)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo

Etapa 1

A una solución de 2,6-dinitrobenzonitrilo (6,00 g, 31,1 mmol) en MeOH (120 ml) se le añadió gota a gota a una solución (30 ml) de metilato sódico (1,68 g, 31,1 mmol) en MeOH a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. Después de dejarla enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo concentrado se le añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. Después del secado sobre sulfato sódico, la mezcla se concentró a presión reducida para dar 2-metoxi-6-nitrobenzonitrilo en forma de un polvo de color pardo (5,50 g, 99%).

Etapa 2

A una suspensión de 2-metoxi-6-nitrobenzonitrilo (2,60 g, 14,6 mmol) en etanol (60 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (1,53 g, 30,7 mmol). Mientras se calentaba la mezcla a 45 °C, se añadió en varias porciones Ni Raney (600 mg), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. Se añadió de nuevo Ni Raney (300 mg), y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Después de dejarlo enfriar a temperatura ambiente, el material insoluble se retiró por filtración, y

el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo concentrado obtenido se le añadió acetato de etilo, y la mezcla se extrajo con ácido clorhídrico 1 N. La capa acuosa se basificó con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar 2-amino-6-metoxibenzamida en forma de un polvo de color pardo (980 mg, 40%).

Etapa 3

A una solución de 2-amino-6-metoxibenzamida (960 mg, 5,78 mmol) y trietilamina (701 mg, 6,93 mmol) en THF (20 ml) se le añadió gota a gota cloroglixilato de etilo (868 mg, 6,36 mmol) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado obtenido se lavó con etanol y ((2-(aminocarbonil)-3-metoxifenil)amino)(oxo)acetato de etilo para dar un polvo de color amarillo (1,56 g, 100%). Etapa 4

A una suspensión de ((2-(aminocarbonil)-3-metoxifenil)amino)(oxo)acetato de etilo (1,50 g, 5,63 mmol) en tolueno (60 ml) se le añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (535 mg, 2,81 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 15 h. Se añadió de nuevo ácido p-toluenosulfónico monohidrato (535 mg, 2,81 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado obtenido se lavó con etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (304 mg, 22%).

¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,34 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,89 (3H, s), 4,36 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,32 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,76 (1H, t, J = 8,2 Hz).

Ejemplo de Referencia 13

7-(metiloxi)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo

Etapa 1

A una solución de 2, 4-dinitrobenzonitrilo (5,00 g, 25,9 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadió gota a gota una solución (20 ml) de metilato sódico (1,40 g, 25,9 mmol) en MeOH a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se calentó a reflujo durante 2 h. Después de dejarlo enfriar a temperatura ambiente, el material insoluble se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo concentrado se le añadió MeOH-agua (1:1) para dar una suspensión y el material insoluble se recogió por filtración. El sólido se lavó con MeOH-agua (1:1) para dar una mezcla (2,70 g) de 4-metoxi-2-nitrobenzonitrilo y 2-metoxi-4-nitrobenzonitrilo en forma de un polvo de color amarillo pálido. El polvo de color amarillo pálido obtenido se suspendió en etanol (80 ml) y se añadió hidrazina monohidrato (1,59 g, 31,8 mmol). Mientras se calentaba la mezcla a 45 °C, se añadió en varias porciones Ni Raney (600 mg), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. Se añadió de nuevo Ni Raney (600 mg), y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Después de dejarlo enfriar a temperatura ambiente, el material insoluble se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo concentrado obtenido se le añadió acetato de etilo, y se extrajo con ácido clorhídrico 1 N (x 3). La capa acuosa se basificó con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 67-75%/hexano) para dar 2-amino-4-metoxibenzamida en forma de un polvo de color amarillo pálido (1,45 g, 34% en 2 etapas).

Etapa 2

A una solución de 2-amino-4-metoxibenzamida (1,40 g, 8,42 mmol) y trietilamina (1,02 g, 10,1 mmol) en THF (30 ml) se le añadió gota a gota cloroglixilato de etilo (1,27 g, 9,27 mmol) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado obtenido se lavó con etanol para dar ((2-(aminocarbonil)-5-metoxifenil)amino)(oxo)acetato de etilo en forma de un polvo de color amarillo (2,30 g, 100%).

Etapa 3

A una suspensión (100 ml) de ((2-(aminocarbonil)-5-metoxifenil)amino)(oxo)acetato de etilo (2,15 g, 8,08 mmol) en tolueno se le añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (1,54 g, 8,08 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo-THF, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. Al residuo concentrado obtenido se le añadió agua para dar una suspensión, y el material insoluble se recogió por filtración para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color pardo (549 mg, 27%).

¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,36 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,92 (3H, s), 4,38 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,21 (1H, dd, J = 2,6, 8,8 Hz), 7,30 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,07 (1H, d, J = 8,8 Hz).

Ejemplo de Referencia 14

8-(metiloxi)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo

Etapas

A una solución de ácido 3-metoxiantranílico (4,90 g, 29,3 mmol) en THF (40 ml) se le añadió bis(triclorometil)carbonato (2,90 g, 9,77 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 60 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió amoníaco acuoso 1 N (150 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento a 60 °C durante 2 h. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se seccó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar 2-amino-3-metoxibenzamida en forma de un polvo de color amarillo pálido (3,65 g, 75%).

Etapas

A una solución de 2-amino-3-metoxibenzamida (3,50 g, 21,1 mmol) y trietilamina (2,56 g, 25,3 mmol) en THF (100 ml) se le añadió gota a gota cloroglioxilato de etilo (3,16 g, 23,2 mmol) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y el material insoluble precipitado se recogió por filtración. El sólido se lavó con agua para dar ((2-(aminocarbonil)-6-metoxifenil)amino)(oxo)acetato de etilo en forma de un polvo de color blanco (4,54 g, 81%).

Etapas

A una suspensión (20 ml) de ((2-(aminocarbonil)-6-metoxifenil)amino)(oxo)acetato de etilo (1,00 g, 3,76 mmol) en EtOH se le añadió gota a gota etilato sódico (solución de etanol al 20%, 1,41 g, 4,13 mmol) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadieron ácido clorhídrico 1 N (5 ml) y agua (20 ml), y el material insoluble precipitado se recogió por filtración. La torta filtrada se lavó con agua y etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (357 mg, 38%).

¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,36 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,94 (3H, s), 4,39 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 1,4, 7,8 Hz), 7,58 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 1,4, 7,8 Hz).

Ejemplo de Referencia 15

4-oxo-6-[(fenilmetil)oxi]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo

Etapas

A una solución de ácido 5-hidroxi-2-nitrobenzoico (10,0 g, 54,6 mmol) en DMF (200 ml) se le añadieron bromuro de bencilo (20,5 g, 120 mmol) y carbonato potásico (18,9 g, 137 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y al residuo concentrado se le añadió agua. El material insoluble precipitado se recogió por filtración y el sólido se lavó con agua para dar 5-benciloxi-2-nitrobenzoato de bencilo en forma de un polvo de color amarillo (19,4 g, 98%).

Etapas

A una solución de 5-benciloxi-2-nitrobenzoato de bencilo (19,0 g, 52,2 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadió una solución acuosa (50 ml) de hidróxido potásico (8,79 g, 157 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Después de dejarla enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 4 N y se concentró a presión reducida para evaporar el MeOH. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y a la capa orgánica se le añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (80 ml). El material insoluble precipitado se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo. El sólido se disolvió en metanol y se añadió ácido clorhídrico 1 N (60 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se seccó sobre sulfato sódico y se concentró para dar ácido 5-benciloxi-2-nitrobenzoico en forma de un polvo de color amarillo pálido (12,0 g, 84%).

Etapas

A una solución de ácido 5-benciloxi-2-nitrobenzoico (11,9 g, 43,6 mmol) y DMF (0,12 ml) en THF (120 ml) se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (6,08 g, 47,9 mmol) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Esta solución se añadió gota a gota a amoníaco acuoso (solución acuosa al 3%, 270 ml) en refrigeración con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y el material insoluble precipitado se recogió por filtración. La torta filtrada se lavó con agua y éter dietílico para dar 5-benciloxi-2-nitrobenzamida en forma de un polvo de color amarillo pálido (11,0 g, 93%).

Etapas

A una suspensión de 5-benciloxi-2-nitrobenzamida (10,5 g, 38,8 mmol) en EtOH (100 ml)-agua (100 ml) se le añadieron cloruro de amonio (10,0 g) y hierro (10,0 g), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h. El material

insoluble se retiró por filtración, y el filtrado se concentró. El residuo concentrado se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar 2-amino-5-(benciloxi)benzamida en forma de un polvo de color amarillo (9,42 g, 100%).

5 Etapa 5

A una solución de 2-amino-5-(benciloxi)benzamida (9,20 g, 38,0 mmol) y trietilamina (4,61 g, 45,6 mmol) en THF (200 ml) se le añadió gota a gota cloroglixilato de etilo (5,71 g, 41,8 mmol) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y el material insoluble precipitado se recogió por filtración. La torta filtrada se lavó con agua y etanol para dar ((2-(aminocarbonil)-4-(benciloxi)fenil)amino)(oxo)acetato de etilo en forma de un polvo de color amarillo (13,0 g, 100%).

Etapa 6

A una suspensión (180 ml) de ((2-(aminocarbonil)-4-(benciloxi)fenil)amino)(oxo)acetato de etilo (12,5 g, 36,5 mmol) en EtOH se le añadió gota a gota etilato sódico (solución de etanol al 20%, 13,7 g, 40,2 mmol) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Esta mezcla de reacción se añadió gota a gota a ácido clorhídrico 0,3 N (350 ml) en refrigeración con hielo, y el material insoluble precipitado se recogió por filtración. La torta filtrada se lavó con agua y etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (10,3 g, 87%).

^1H RMN (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,35 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,38 (2H, c, J = 7,0 Hz), 5,28 (2H, s), 7,34-7,59 (6H, m), 7,66 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,80 (1H, d, J = 8,8 Hz).

20 Ejemplo de Referencia 16

6-yodo-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo

Etapa 1

A una solución de ácido 5-yodoantranílico (25,0 g, 95,0 mmol) en THF (400 ml) se le añadió bis(triclorometil)carbonato (9,40 g, 31,7 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 60 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió amoníaco acuoso 2 N (235 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento a 60 °C durante 2 h. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado obtenido se suspendió en diisopropil éter, y el material insoluble se recogió por filtración para dar 2-amino-5-yodobenzamida en forma de un polvo de color blanco (15,9 g, 64%).

30 Etapa 2

A una solución de 2-amino-5-yodobenzamida (15,8 g, 60,3 mmol) y trietilamina (7,32 g, 72,4 mmol) en THF (300 ml) se le añadió gota a gota cloroglixilato de etilo (9,05 g, 66,3 mmol) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y el material insoluble precipitado se recogió por filtración. El sólido se lavó con agua para dar ((2-(aminocarbonil)-4-yodofenil)amino)(oxo)acetato de etilo en forma de un polvo de color blanco (20,9 g, 96%).

Etapa 3

A una suspensión (300 ml) de ((2-(aminocarbonil)-4-yodofenil)amino)(oxo)acetato de etilo (20,9 g, 57,7 mmol) en EtOH se le añadió gota a gota etilato sódico (solución de etanol al 20%, 21,6 g, 63,5 mmol) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 0,3 N (600 ml) en refrigeración con hielo y el material insoluble precipitado se recogió por filtración. La torta filtrada se lavó con agua y etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color rosa pálido (17,0 g, 86%).

^1H RMN (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,35 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,38 (2H, c, J = 7,0 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,18 (1H, dd, J = 2,0, 8,5 Hz), 8,44 (1H, d, J = 2,0 Hz).

Ejemplo de Referencia 17

45 5-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo

Etapa 1

A una solución de ácido 6-metilantranílico (10,2 g, 67,5 mmol) en THF (100 ml) se le añadió bis(triclorometil)carbonato (6,67 g, 22,5 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 50 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió amoníaco acuoso 6 N (100 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento a 60 °C durante 3 h. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado obtenido

se suspendió en diisopropil éter, y el material insoluble se recogió por filtración para dar 2-amino-6-metilbenzamida en forma de un polvo de color amarillo pálido (1,35 g, 13%).

Etapa 2

- 5 A una solución de 2-amino-6-metilbenzamida (1,28 g, 8,52 mmol) y trietilamina (1,03 g, 10,2 mmol) en THF (30 ml) se le añadió gota a gota cloroglixilato de etilo (1,28 g, 9,38 mmol) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado obtenido se suspendió en diisopropil éter-EtOH, y el material insoluble se recogió por filtración para dar ((2-(aminocarbonil)-3-metilfenil)amino)(oxo)acetato de etilo en forma de un polvo de color blanco (1,85 g, 87%).

10 Etapa 3

- 15 A una suspensión (15 ml) de ((2-(aminocarbonil)-3-metilfenil)amino)(oxo)acetato de etilo (760 mg, 3,04 mmol) en EtOH se le añadió gota a gota etilato sódico (solución de etanol al 20%, 1,14 g, 3,34 mmol) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 N (5 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado obtenido se suspendió en diisopropil éter-EtOH, y el material insoluble se recogió por filtración para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (450 mg, 64%).

¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,36 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,79 (3H, s), 4,37 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,37 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,61 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,70 (1H, t, J = 7,5 Hz), 12,35 (1H, s a).

20 Ejemplo de Referencia 18

5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo

Etapa 1

- 25 A una solución de 2-amino-6-fluorobenzamida (3,80 g, 24,7 mmol) y trietilamina (2,99 g, 29,6 mmol) en THF (50 ml) se le añadió gota a gota cloroglixilato de etilo (3,70 g, 27,1 mmol) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado obtenido se suspendió en EtOH, y el material insoluble se recogió por filtración para dar ((2-(aminocarbonil)-3-fluorofenil)amino)(oxo)acetato de etilo en forma de un polvo de color blanco (4,95 g, 79%).

Etapa 2

- 30 A una suspensión de ((2-(aminocarbonil)-3-fluorofenil)amino)(oxo)acetato de etilo (2,45 g, 9,64 mmol) en EtOH (50 ml) se le añadió gota a gota etilato sódico (solución de etanol al 20%, 3,61 g, 10,6 mmol) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 N (20 ml), y el material insoluble se recogió por filtración. El sólido se lavó con agua y éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (1,29 g, 57%).

- 35 ¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,35 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,37 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,34-7,41 (1H, m), 7,62 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,81-7,89 (1H, m), 12,64 (1H, s a).

Ejemplo de Referencia 19

4-oxo-5-[(2-feniletil)oxi]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo

Etapa 1

- 40 A una solución de 2-feniletanol (2,00 g, 10,4 mmol) en DMF (20 ml)-THF (5 ml) se le añadió hidruro sódico (dispersión en aceite al 60%, 460 mg, 11,4 mmol) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A esta mezcla de reacción se le añadió una solución de 2,6-dinitrobenzonitrilo (2,00 g, 10,4 mmol) en THF (5 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento a 90 °C durante 3 h. Después de dejarla enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo concentrado se le añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado obtenido se suspendió en EtOH y el material insoluble se recogió por filtración. El sólido se lavó con EtOH para dar 2-nitro-6-((2-feniletil)oxi)benzonitrilo en forma de un polvo de color pardo (894 mg, 32%).

Etapa 2

- 50 A una suspensión (20 ml) de 2-nitro-6-((2-feniletil)oxi)benzonitrilo (850 mg, 3,17 mmol) en etanol se le añadió hidrazina monohidrato (333 mg, 6,65 mmol). Mientras se calentaba la mezcla a 45 °C, se añadió en varias porciones

Ni Raney (300 mg), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h y se calentó a reflujo durante 1 h. Después de dejarlo enfriar a temperatura ambiente, el material insoluble se retiró por filtración y se concentró a presión reducida. Al residuo concentrado obtenido se le añadió acetato de etilo, y la mezcla se extrajo con ácido clorhídrico 1 N (x 3). La capa acuosa se basificó con una solución acuosa 4 N de hidróxido sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo.

5 La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado obtenido se suspendió en diisopropil éter, y el material insoluble se recogió por filtración para dar 2-amino-6-((2-feniletil)oxi)benzamida en forma de un polvo de color pardo (358 mg, 44%).

Etapa 3

10 A una solución de 2-amino-6-((2-feniletil)oxi)benzamida (330 mg, 1,29 mmol) y trietilamina (170 mg, 1,68 mmol) en THF (8 ml) se le añadió gota a gota clorogioxilato de etilo (212 mg, 1,55 mmol) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado obtenido se suspendió en diisopropil éter, y el material insoluble se recogió por filtración para dar ((2-(aminocarbonil)-3-((2-feniletil)oxi)fenil)amino)(oxo)acetato de etilo en forma de un polvo de color blanco (459 mg, 100%).

15

Etapa 4

A una suspensión (9 ml) de ((2-(aminocarbonil)-3-((2-feniletil)oxi)fenil)amino)(oxo)acetato de etilo (450 mg, 1,26 mmol) en EtOH se le añadió gota a gota etilato sódico (solución de etanol al 20%, 516 mg, 1,52 mmol) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió gota a gota de nuevo etilato sódico (solución de etanol al 20%, 516 mg, 1,52 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 0,5 N (10 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado obtenido se lavó con etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (200 mg, 47%).

20

25 ¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,35 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,10 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,23-4,32 (2H, m), 4,37 (2H, c, J = 7,2 Hz), 6,94-8,04 (8H, m), 12,20 (1H, s a).

Ejemplo de Referencia 20

6-(morfolin-4-ilmetil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo

Etapa 1

30 A una suspensión (25 ml) de 6-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo (500 mg, 2,15 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 9 y N-bromosuccinimida (402 mg, 2,26 mmol) en cloroformo se le añadió 2,2'-azobis(isobutironitrilo) (18 mg, 110 μmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo, y el material insoluble se recogió por filtración. El sólido se lavó con acetato de etilo para dar 6-(bromometil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo en forma de un polvo de color blanco (547 mg, 100%).

35

Etapa 2

Una suspensión (10 ml) de 6-(bromometil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo (500 mg, 1,61 mmol), morfolina (168 μl, 1,93 mmol) y trietilamina (367 μl, 2,41 mmol) en THF se agitó con calentamiento a 40 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se extrajo con ácido clorhídrico 1 N. La capa acuosa se basificó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y la mezcla se extrajo con un disolvente mixto de acetato de etilo-THF (x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El sólido obtenido se lavó con éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (240 mg, 47%).

40

45 ¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,36 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,40-2,60 (4H, m), 3,60-3,80 (6H, m), 4,39 (2H, c, J = 7,2 Hz), 8,13 (1H, s a).

Ejemplo de Referencia 21

6-[(metiloxi)metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de metilo

A una suspensión (3 ml) de 6-(bromometil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo (320 mg, 1,03 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 20, Etapa 1 en MeOH se le añadió una solución (3 ml) de metilato sódico (111 mg, 2,06 mmol) en MeOH en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió de nuevo una solución (3 ml) de metilato sódico (166 mg, 3,07 mmol) en MeOH, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo (x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El sólido obtenido se lavó con éter

50

dietílico para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (160 mg, 63%).

^1H RMN (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,35 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,59 (2H, s), 7,80-7,83 (2H, m), 8,11-8,12 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 22

5,6-difluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo

5 Etapa 1

A una solución de (3,4-difluorofenil)carbamato de terc-butilo (5,00 g, 21,8 mmol) sintetizado de acuerdo con el método descrito en la bibliografía (Tetrahedron, 1992, 48, 7373) en THF (50 ml) se le añadió gota a gota n-butil litio (solución 1,6 M de hexano, 30 ml, 48,0 mmol) a -78°C , y la mezcla se agitó a -78°C durante 3 h. A la mezcla de reacción se le añadió una solución (15 ml) de clorocarbonato de etilo (2,60 g, 24,0 mmol) en THF, y la mezcla se agitó a -78°C durante 1 h. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml), y la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, y la mezcla se concentró a presión reducida para dar un aceite de color amarillo (7,14 g). El aceite obtenido se disolvió en acetato de etilo (10 ml), se añadió una solución 4 N de ácido clorhídrico-acetato de etilo (40 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla de reacción se le añadió éter dietílico (20 ml), y el material insoluble se recogió por filtración. El sólido se lavó con etanol y éter para dar hidrocloreto de 5,6-difluoroantranilato de etilo en forma de un polvo de color blanco (2,91 g, 70% en 2 etapas).

Etapa 2

Se suspendió hidrocloreto de 5,6-difluoroantranilato de etilo (2,50 g, 10,5 mmol) en una solución 1 N de ácido clorhídrico-ácido acético (50 ml), se añadió cianoformiato de etilo (1,14 g, 11,6 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 80°C durante 3 h. Después de dejarla enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo concentrado obtenido se le añadió etanol para dar una suspensión, y el material insoluble se recogió por filtración para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (2,18 g, 82%).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,35 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 4,38 (2H, c, $J = 7,2$ Hz), 7,70 (1H, ddd, $J = 2,1, 7,5, 9,0$ Hz), 7,92-8,02 (1H, m), 12,78 (1H, s a).

Ejemplo de Referencia 23

6-ciano-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo

Una suspensión (10 ml) de 6-yodo-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo (2,00 g, 5,81 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 16, cianuro de cinc (375 mg, 3,19 mmol) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (336 mg, 0,29 mmol) en DMF se agitó en una atmósfera de argón a 80°C durante 5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo, diisopropil éter y agua y se secó sobre pentóxido de fósforo a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (965 mg, 68%).

^1H RMN (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,35 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 4,39 (2H, c, $J = 6,8$ Hz), 7,96 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,23 (1H, dd, $J = 1,8, 8,4$ Hz), 8,55 (1H, d, $J = 1,8$ Hz).

Ejemplo de Referencia 24

4-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo

Etapa 1

A una suspensión (30 ml) de ácido 2-aminonicotínico (2,50 g, 18,1 mmol) en piridina se le añadió gota a gota cloroglixilato de etilo (4,94 g, 36,2 mmol) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se agitó adicionalmente a 50°C durante 1 h, y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo concentrado se le añadió agua para dar una suspensión, y el material insoluble se recogió por filtración para dar 4-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-d]-1,3-oxazin-2-carboxilato de etilo en forma de un polvo de color amarillo pálido (2,21 g, 56%).

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,47 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 4,52 (2H, c, $J = 7,2$ Hz), 7,64 (1H, dd, $J = 8,0, 4,8$ Hz), 8,61 (1H, dd, $J = 8,0, 1,8$ Hz), 9,11 (1H, dd, $J = 4,8, 1,8$ Hz).

Etapa 2

Una suspensión (30 ml) de 4-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-d]-1,3-oxazin-2-carboxilato de etilo (2,20 g, 9,99 mmol), acetato amónico (770 mg, 9,99 mmol) y ácido acético (240 mg, 4,00 mmol) en EtOH se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el material insoluble se recogió por filtración. El sólido se

lavó con EtOH para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (1,11 g, 51%).

^1H RMN (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,38 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,41 (2H, c, J = 7,0 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 7,8, 4,4 Hz), 8,56 (1H, dd, J = 7,8, 1,8 Hz), 9,04 (1H, dd, J = 4,4, 1,8 Hz).

Ejemplo de Referencia 25

5 4-oxo-3,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo

Etapas 1

A una solución acuosa al 10% de hidróxido sódico (100 ml) se le añadió bromo (1,93 ml, 38,6 mmol) en refrigeración con hielo, y se añadió posteriormente 1 H-pirrol[3,4-c]piridin-1,3 (2H)-diona (5,20 g, 35,1 mmol). A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa al 10% de hidróxido sódico (60 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento a 90 °C durante 40 min. Después de dejarla enfriar a temperatura ambiente, se añadió ácido sulfúrico al 50% para ajustar la mezcla de reacción a pH 3. El material insoluble precipitado se recogió por filtración, y el sólido se lavó con agua para dar ácido 3-aminoisonicotínico en forma de un polvo de color amarillo pálido (5,00 g, 100%).

^1H RMN (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,46 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,73 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,21 (1H, s).

15 Etapas 2

A una suspensión (60 ml) de ácido 3-aminoisonicotínico (4,84 g, 35,1 mmol, 100%) en piridina se le añadió gota a gota cloroglioxilato de etilo (9,58 g, 70,2 mmol) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y al residuo concentrado se le añadió agua para dar una suspensión. El material insoluble se recogió por filtración para dar ácido 3-[[[etiloxi](oxo)acetil]amino]piridin-4-carboxílico en forma de un polvo de color amarillo pálido (3,74 g, 45%).

^1H RMN (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,33 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,33 (2H, c, J = 7,0 Hz), 7,88 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,53 (1H, d, J = 5,0 Hz), 9,71 (1H, s), 12,10 (1H, s).

Etapas 3

A una solución de ácido 3-[[[etiloxi](oxo)acetil]amino]piridin-4-carboxílico (100 mg, 420 μmol) y DMF (30 μl) en THF (3 ml) se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (40 μl , 460 μmol) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, se añadió una solución 2 M de amoniaco-etanol (693 μl , 1,39 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se seccó sobre sulfato sódico. El filtrado se concentró a presión reducida para dar {[4-(aminocarbonil)piridin-3-il]amino}(oxo)acetato de etilo en forma de un polvo de color blanco (76 mg, 76%).

^1H RMN (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,32 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,31 (2H, c, J = 7,4 Hz), 7,78 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,17 (1H, s a), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,60 (1H, s a), 9,68 (1H, s).

Etapas 4

A una suspensión (4 ml) de {[4-(aminocarbonil)piridin-3-il]amino}(oxo)acetato de etilo (76 mg, 320 μmol) en EtOH se le añadió gota a gota etilato sódico (solución de etanol al 20%, 120 mg, 350 μmol) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 N (0,5 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se seccó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título como una forma amorfa de color blanco (22 mg, 31%). El compuesto obtenido se usó para la siguiente reacción sin purificación.

40 Ejemplo de Referencia 26

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

Etapas 1

Una solución (100 ml) de 2,5-dihidroxi-1,4-ditiano (11,8 g, 155 mmol), cianoacetamida (17,0 g, 202 mmol) y trietilamina (20 ml) en EtOH se calentó a 70 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida a aproximadamente la mitad de la cantidad de la solución. Al residuo concentrado se le añadió agua y el material insoluble precipitado se recogió por filtración. El sólido se lavó con agua para dar amida 2-amino-3-tiofenocarboxílica en forma de un polvo de color pardo (15,3 g, 69%).

^1H RMN (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 6,22 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,04 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,21 (2H, s a).

Etapas 2

A una solución de amida 2-amino-3-tiofenocarboxílica (5,00 g, 35,2 mmol) y trietilamina (5,39 ml, 38,7 mmol) en THF (200 ml) se le añadió gota a gota clorogloxiolato de etilo (4,81 g, 35,2 mmol) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado

5 obtenido se suspendió en EtOH, y el material insoluble se recogió por filtración para dar (3-(aminocarbonil)-2-tiofenoamino)(oxo)acetato de etilo en forma de un polvo de color amarillo pálido (8,32 g, 97%).

^1H RMN (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,32 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,33 (2H, c, J = 7,0 Hz), 7,15 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,50 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,67 (1H, s a), 8,03 (1H, s a).

Etapa 3

10 A una suspensión (50 ml) de (3-(aminocarbonil)-2-tiofenoamino)(oxo)acetato de etilo (2,00 g, 8,26 mmol) en xileno se le añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (314 mg, 1,65 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. Se añadió de nuevo ácido p-toluenosulfónico monohidrato (200 mg, 1,05 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 8 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado obtenido se purificó por

15 cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 67%/hexano) para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (531 mg, 29%).

^1H RMN (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,35 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,38 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,49 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,81 (1H, d, J = 5,6 Hz).

Ejemplo de Referencia 27

20 4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo

Etapa 1

A una suspensión (100 ml) de ácido 3-amino-2-tiofenocarboxílico (3,84 g, 26,5 mmol) en piridina se le añadió gota a gota clorogloxiolato de etilo (7,69 g, 56,3 mmol) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo concentrado se le añadió

25 agua para dar una suspensión, y el material insoluble se recogió por filtración para dar 4-oxo-3,4-dihidrotieno-[3,2-d]-1,3-oxazin-2-carboxilato de etilo en forma de un polvo de color pardo (4,86 g, 81%).

^1H RMN (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,35 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,39 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,64 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,49 (1H, d, J = 5,6 Hz).

Etapa 2

30 Una suspensión (30 ml) de 4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]-1,3-oxazin-2-carboxilato de etilo (2,50 g, 11,1 mmol) y acetato amónico (941 mg, 12,2 mmol) en EtOH se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se diluyó con acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 67-

35 80%/hexano) para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color pardo (478 mg, 19%).

^1H RMN (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,35 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,38 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,56 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,28 (1H, d, J = 5,6 Hz).

Ejemplo de Referencia 28

2-[(tetrahidrofurano-3-ilmetil)oxi]piridin-4-carbonitrilo

40 A una suspensión (1,0 ml) de hidruro sódico (100 mg, 2,50 mmol) en THF se le añadió tetrahidrofurano-3-ilmetanol (138 μl , 1,43 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 50 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió gradualmente una solución (1,0 ml) de 2-cloropiridin-4-carbonitrilo (200 mg, 1,44 mmol) en THF a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y el THF se evaporó a

45 presión reducida. El residuo concentrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y, después del secado sobre sulfato sódico anhidro, se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10%-20%/hexano) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (202 mg, 68%).

50 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,64-1,83 (1H, m), 2,05-2,20 (1H, m), 2,64-2,86 (1H, m), 3,68 (1H, dd, J = 8,9, 5,3 Hz), 3,74-3,84 (1H, m), 3,85-3,96 (2H, m), 4,19-4,42 (2H, m), 6,99 (1H, s), 7,07 (1H, dd, J = 5,3, 1,1 Hz), 8,28 (1H, d, J = 5,1 Hz).

Ejemplo de Referencia 29

{2-[(tetrahydrofuran-3-ylmethyl)oxy]pyridin-4-yl}methylamine

Una solución de 2-[(tetrahydrofuran-3-ylmethyl)oxy]pyridin-4-carbonitrilo (200 mg, 0,98 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 28 y Ni Raney (3,0 g) en una solución de amoníaco 5 N en metanol se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de 4,8 atm durante 9 h. El catalizador se retiró por filtración, y el filtrado se concentró. El aceite de color verde obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 0%-25%/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (89 mg, 44%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,58 (2H, s), 1,69-1,82 (1H, m), 2,01-2,18 (1H, m), 2,65-2,85 (1H, m), 3,61-3,99 (6H, m), 4,15-4,37 (2H, m), 6,71 (1H, s), 6,83 (1H, dd, J = 5,4, 0,9 Hz), 8,07 (1H, d, J = 5,5 Hz).

Ejemplo de Referencia 30

2-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)oxy]pyridin-4-carbonitrile

El compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (184,2 mg, 63%) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 28 a partir de 2-cloropiridin-4-carbonitrilo y tetrahydro-2H-piran-4-ol.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,45 (2H, m), 1,73 (2H, m, J = 13,0, 1,9 Hz), 2,06 (1H, m), 3,44 (2H, dt, J = 11,8, 2,0 Hz), 4,02 (2H, m), 4,19 (2H, d, J = 6,6 Hz), 6,98 (1H, m), 7,06 (1H, dd, J = 5,1, 0,8 Hz), 8,28 (1H, d, J = 5,3 Hz).

Ejemplo de Referencia 31

{2-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)oxy]pyridin-4-yl}methylamine

Se añadió gradualmente una solución (100 ml) de 2-[(tetrahydro-2H-piran-4-ylmethyl)oxy]pyridin-4-carbonitrilo (10,6 g, 0,049 mol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 30 en THF a una suspensión (100 ml) de hidruro de litio y aluminio (1,85 g, 0,049 mol) en THF a 0 ° C, y la mezcla se agitó durante 15 min. A la mezcla de reacción se le añadieron a agua y una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El aceite obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 0%-25%/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (11,0 g, 94%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,45 (2H, m), 1,75 (2H, m), 2,04 (1H, m), 3,44 (2H, dt, J = 11,8, 2,1 Hz), 3,85 (2H, s), 4,01 (2H, dd, J = 11,5, 2,5 Hz), 4,15 (2H, d, J = 6,6 Hz), 6,71 (1H, s), 6,82 (1H, m), 8,07 (1H, d, J = 5,3 Hz).

Ejemplo de Referencia 32

2-[[3-(methyloxetan-3-yl)methyl]oxy]pyridin-4-carbonitrile

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro (3,47 g, 79%) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 28 a partir de 2-cloropiridin-4-carbonitrilo y (3-metiloxtan-3-il)metanol.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ: 1,43 (3H, s), 4,43 (2H, s), 4,46 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,62 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,05-7,06 (1H, m), 7,10 (1H, dd, J = 1,6, 5,2 Hz), 8,30 (1H, dd, J = 1,6, 5,2 Hz).

Ejemplo de Referencia 33

{2-[[3-(methyloxetan-3-yl)methyl]oxy]pyridin-4-yl}methylamine

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (2,12 g, 60%) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 31 a partir de 2-[[3-(metiloxtan-3-il)metil]oxi]piridin-4-carbonitrilo sintetizado en el Ejemplo de Referencia 32.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,43 (3H, s), 1,69 (2H, s), 3,86 (2H, s), 4,37 (2H, s), 4,44 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,66 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,78 (1H, s), 6,85 (1H, dd, J = 5,3, 1,5 Hz), 8,08 (1H, d, J = 5,3 Hz).

Ejemplo de Referencia 34

2-[(furan-3-ylmethyl)oxy]pyridin-4-carbonitrile

El compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (3,93 g, 91%) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 28 a partir de 2-cloropiridin-4-carbonitrilo y furan-3-ilmetanol.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 5,29 (2H, s), 6,49 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,01 (1H, s), 7,08 (1H, dd, J = 5,3, 1,3 Hz), 7,42 (1H, t, J = 1,6 Hz), 7,54 (1H, s), 8,32 (1H, d, J = 5,3 Hz).

Ejemplo de Referencia 35

(2-[(furan-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il)metil)amina

- 5 El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (1,84 g, 60%) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 29 a partir de 2-[(furan-3-ilmetil)oxi]piridin-4-carbonitrilo sintetizado en el Ejemplo de Referencia 34.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,43 (2H, s), 3,84 (2H, s), 5,25 (2H, s), 6,50 (1H, d, J = 1,3 Hz), 6,73 (1H, s), 6,84 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 1,6 Hz), 7,52 (1H, s), 8,11 (1H, d, J = 5,3 Hz).

Ejemplo de Referencia 36

2-[(furan-2-ilmetil)oxi]piridin-4-carbonitrilo

- 10 El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (2,54 g, 59%) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 28 a partir de 2-cloropiridin-4-carbonitrilo y furan-2-ilmetanol.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 5,37 (2H, s), 6,38 (1H, dd, J = 3,2, 1,9 Hz), 6,47 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,01 (1H, s), 7,09 (1H, dd, J = 5,2, 1,2 Hz), 7,43-7,47 (1H, m), 8,32 (1H, d, J = 5,3 Hz).

Ejemplo de Referencia 37

- 15 (2-[(furan-2-ilmetil)oxi]piridin-4-il)metil)amina

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (1,91 g, 75%) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 31 a partir de 2-[(furan-2-ilmetil)oxi]piridin-4-carbonitrilo sintetizado en el Ejemplo de Referencia 36.

- 20 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,54 (2H, s), 3,84 (2H, s), 5,33 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 3,1, 1,8 Hz), 6,44 (1H, d, J = 3,2 Hz), 6,74 (1H, s), 6,85 (1H, dd, J = 5,3, 0,9 Hz), 7,41-7,46 (1H, m), 8,11 (1H, d, J = 5,3 Hz).

Ejemplo de Referencia 38

2-[(3-tienilmetil)oxi]piridin-4-carbonitrilo

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro (3,87 g, 83%) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 28 a partir de 2-cloropiridin-4-carbonitrilo y 3-tienilmetanol.

- 25 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 5,41 (2H, s), 7,02 (1H, s), 7,08 (1H, dd, J = 5,2, 1,2 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 4,8, 1,2 Hz), 7,34 (2H, m), 8,32 (1H, d, J = 5,1 Hz).

Ejemplo de Referencia 39

(2-[(3-tienilmetil)oxi]piridin-4-il)metil)amina

- 30 El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (3,54 g, 90%) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 31 a partir de 2-[(3-tienilmetil)oxi]piridin-4-carbonitrilo sintetizado en el Ejemplo de Referencia 38.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 3,85 (2H, s), 5,39 (2H, s), 6,76 (1H, s), 6,85 (1H, dd, J = 5,3, 1,3 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 4,9, 1,3 Hz), 7,33 (2H, m), 8,11 (1H, d, J = 5,5 Hz).

Ejemplo de Referencia 40

- 35 2-[[5-metilisoxazol-3-il)metil]oxi]piridin-4-carbonitrilo

El compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (575 mg, 25%) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 28 a partir de 2-cloropiridin-4-carbonitrilo y (5-metilisoxazol-3-il)metanol.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 2,43 (3H, d, J = 0,75 Hz), 5,45 (2H, s), 6,07 (1H, s), 7,06 (1H, d, J = 1,13 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 5,27, 1,32 Hz), 8,28-8,37 (1H, m).

- 40 **Ejemplo de Referencia 41**

[(2-[[5-metilisoxazol-3-il)metil]oxi]piridin-4-il)metil)amina

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (398 mg, 72%) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 31 a partir de 2-[[5-metilisoxazol-3-il)metil]oxi]piridin-4-carbonitrilo sintetizado en el Ejemplo de Referencia 40.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 2,32-2,51 (5H, m), 3,87 (2H, s), 5,42 (2H, s), 6,07 (1H, s), 6,77 (1H, d, J = 0,75 Hz), 6,88 (1H, dd, J = 5,27, 1,51 Hz), 8,11 (1H, d, J = 5,27 Hz).

Ejemplo de Referencia 42

2-[[3,5-dimetilisoxazol-4-il]metil]oxi}piridin-4-carbonitrilo

- 5 El compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (1,18 g, 48%) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 28 a partir de 2-cloropiridin-4-carbonitrilo y (3,5-dimetilisoxazol-4-il)metanol.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 2,32 (3H, s), 2,46 (3H, s), 5,18 (2H, s), 6,98 (1H, s), 7,10 (1H, dd, J = 5,09, 1,32 Hz), 8,30 (1H, d, J = 5,27 Hz).

Ejemplo de Referencia 43

- 10 [(2-[[3,5-dimetilisoxazol-4-il]metil]oxi}piridin-4-il)metil]amina

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (880 mg, 77%) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 31 a partir de 2-[[3,5-dimetilisoxazol-4-il]metil]oxi}piridin-4-carbonitrilo sintetizado en el Ejemplo de Referencia 42.

- 15 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 2,09 (2H, d, J = 8,85 Hz), 2,32 (3H, s), 2,45 (3H, s), 3,85 (2H, s), 5,14 (2H, s), 6,69 (1H, s), 6,85 (1H, dd, J = 5,27, 1,32 Hz), 8,09 (1H, d, J = 5,27 Hz).

Ejemplo de Referencia 44

2-[[3-(metiloxi)propil]oxi}piridin-4-carbonitrilo

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (2,46 g, 59%) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 28 a partir de 2-cloropiridin-4-carbonitrilo y 3-(metiloxi)propan-1-ol.

- 20 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,95-2,14 (2H, m), 3,35 (3H, s), 3,54 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,42 (2H, t, J = 6,5 Hz), 6,98 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 5,3, 1,3 Hz), 8,07 (1H, m), 10,07 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 45

[(2-[[3-(metiloxi)propil]oxi}piridin-4-il)metil]amina

- 25 El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (649 mg, 64%) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 29 a partir de 2-[[3-(metiloxi)propil]oxi}piridin-4-carbonitrilo sintetizado en el Ejemplo de Referencia 44.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,61 (2H, s), 1,91-2,15 (2H, m), 1,94-2,15 (2H, m), 3,21-3,45 (3H, m), 3,55 (2H, d, J = 6,2 Hz), 3,83 (2H, s), 6,60-6,88 (2H, m), 7,95-8,16 (1H, m, J = 3,6 Hz).

Ejemplo de Referencia 46

- 30 2-[[3-metil-3-(metiloxi)butil]oxi}piridin-4-carbonitrilo

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (2,91 g, 61%) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 28 a partir de 2-cloropiridin-4-carbonitrilo y 3-metil-3-(metiloxi)butan-1-ol.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,24 (6H, s), 2,00 (2H, m), 3,23 (3H, s), 4,43 (2H, m), 6,96 (1H, m), 7,05 (1H, dd, J = 5,2, 1,2 Hz), 8,29 (1H, d, J = 5,3 Hz).

- 35 **Ejemplo de Referencia 47**

[(2-[[3-metil-3-(metiloxi)butil]oxi}piridin-4-il)metil]amina

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (2,05 g, 80%) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 29 a partir de 2-[[3-metil-3-(metiloxi)butil]oxi}piridin-4-carbonitrilo sintetizado en el Ejemplo de Referencia 46.

- 40 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,24 (6H, s), 1,67 (2H, s), 1,99 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,23 (3H, s), 3,84 (2H, s), 4,38 (2H, t, J = 7,4 Hz), 6,68 (1H, s), 6,80 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,09 (1H, d, J = 5,3 Hz).

Ejemplo de Referencia 48

2-[(fenilmetil)oxi}piridin-4-carbonitrilo

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (2,98 g, 65%) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 28 a partir de 2-cloropiridin-4-carbonitrilo y fenilmetanol.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 5,41 (2H, s), 7,04 (1H, s), 7,08 (1H, dd, J = 5,2, 1,2 Hz), 7,29-7,51 (5H, m), 8,32 (1H, d, J = 5,1 Hz).

5 Ejemplo de Referencia 49

{2-[(fenilmetil)oxi]piridin-4-il}metil]amina

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (2,40 g, 80%) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 31 a partir de 2-[(fenilmetil)oxi]piridin-4-carbonitrilo sintetizado en el Ejemplo de Referencia 48.

10 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,55 (2H, s), 3,85 (2H, s), 5,38 (2H, s), 6,78 (1H, s), 6,85 (1H, dd, J = 5,3, 0,9 Hz), 7,29-7,51 (5H, m), 8,11 (1H, d, J = 5,3 Hz).

Ejemplo de Referencia 50

2-[(3-fluorofenil)metil]oxi]piridin-4-carbonitrilo

15 El compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (3,66 g, 74%) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 28 a partir de 2-cloropiridin-4-carbonitrilo y (3-fluorofenil)metanol.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 5,40 (2H, s), 6,96-7,23 (5H, m), 7,30-7,39 (1H, m), 8,31 (1H, dd, J = 5,2, 0,9 Hz).

Ejemplo de Referencia 51

[(2-[(3-fluorofenil)metil]oxi]piridin-4-il)metil]amina

20 El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (2,70 g, 83%) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 29 a partir de 2-[(3-fluorofenil)metil]oxi]piridin-4-carbonitrilo sintetizado en el Ejemplo de Referencia 50.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 3,86 (2H, s), 5,38 (2H, s), 6,80 (1H, s), 6,86 (1H, dd, J = 5,3, 0,9 Hz), 6,99 (1H, td, J = 8,4, 2,7 Hz), 7,13-7,24 (2H, m), 7,28-7,38 (1H, m), 8,10 (1H, d, J = 5,3 Hz).

Ejemplo de Referencia 52

25 2-[(4-fluorofenil)metil]oxi]piridin-4-carbonitrilo

El compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (3,14 g, 64%) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 28 a partir de 2-cloropiridin-4-carbonitrilo y (4-fluorofenil)metanol.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 5,37 (2H, s), 7,00-7,12 (m, 4H), 7,36-7,48 (2H, m), 8,31 (1H, d, J = 5,1 Hz).

Ejemplo de Referencia 53

30 [(2-[(4-fluorofenil)metil]oxi]piridin-4-il)metil]amina

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (2,54 g, 83%) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 29 a partir de 2-[(4-fluorofenil)metil]oxi]piridin-4-carbonitrilo sintetizado en el Ejemplo de Referencia 52.

35 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,47 (2H, s), 3,85 (2H, s), 5,34 (2H, s), 6,77 (1H, s), 6,85 (1H, dd, J = 5,3, 1,1 Hz), 7,00-7,11 (2H, m), 7,39-7,47 (2H, m), 8,10 (1H, d, J = 5,3 Hz).

Ejemplo de Referencia 54

2-[(3-(metiloxi)fenil]metil]oxi]piridin-4-carbonitrilo

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro (2,71 g, 52%) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 28 a partir de 2-cloropiridin-4-carbonitrilo y [3-(metiloxi)fenil]metanol.

40 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 3,82 (3H, s), 5,38 (2H, s), 6,88 (1H, dd, J = 8,2, 2,5 Hz), 6,94-7,13 (4H, m), 7,22-7,37 (1H, m), 8,32 (1H, d, J = 5,3 Hz).

Ejemplo de Referencia 55

{[2-[(3-(metiloxi)fenil]metil]oxi]piridin-4-il]metil]amina

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (2,00 g, 76%) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 31 a partir de 2-([3-(metiloxi)fenil]metil)oxi]piridin-4-carbonitrilo sintetizado en el Ejemplo de Referencia 54.

- 5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,46 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,85 (2H, s), 5,36 (2H, s), 6,79 (1H, s), 6,82-6,92 (2H, m), 6,98-7,09 (2H, m), 7,23-7,35 (1H, m), 8,11 (1H, d, $J = 5,3$ Hz).

Ejemplo de Referencia 56

2-([4-(metiloxi)fenil]metil)oxi]piridin-4-carbonitrilo

El compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (3,43 g, 66%) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 28 a partir de 2-cloropiridin-4-carbonitrilo y [4-(metiloxi)fenil]metanol.

- 10 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,82 (3H, s), 5,33 (2H, s), 6,91 (2H, m), 7,01 (1H, s), 7,07 (1H, dd, $J = 5,2, 1,2$ Hz), 7,38 (2H, m), 8,32 (1H, d, $J = 5,3$ Hz).

Ejemplo de Referencia 57

[2-([4-(metiloxi)fenil]metil)oxi]piridin-4-il]metil]amina

- 15 El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (2,37 g, 68%) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 31 a partir de 2-([4-(metiloxi)fenil]metil)oxi]piridin-4-carbonitrilo sintetizado en el Ejemplo de Referencia 56.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 3,81 (3H, s), 3,84 (2H, s), 5,31 (2H, s), 6,75 (1H, s), 6,84 (1H, dd, $J = 5,3, 1,3$ Hz), 6,91 (2H, m), 8,11 (1H, d, $J = 5,3$ Hz).

Ejemplo de Referencia 58

- 20 2-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)oxi]piridin-4-carbonitrilo

El compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (3,09 g, 56%) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 28 a partir de 2-cloropiridin-4-carbonitrilo y 1,3-benzodioxol-5-ilmetanol.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 5,30 (2H, s), 5,97 (2H, s), 6,77-6,83 (1H, m), 6,88-6,96 (2H, m), 7,01 (1H, s), 7,08 (1H, dd, $J = 5,2, 1,2$ Hz), 8,31 (1H, d, $J = 5,3$ Hz).

- 25 **Ejemplo de Referencia 59**

[2-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)oxi]piridin-4-il]metil]amina

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (2,23 g, 73%) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 31 a partir de 2-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)oxi]piridin-4-carbonitrilo sintetizado en el Ejemplo de Referencia 58.

- 30 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,55 (2H, s), 3,85 (2H, d), 5,28 (2H, s), 5,96 (2H, s), 6,75 (1H, s), 6,78-6,82 (1H, m), 6,84 (1H, dd, $J = 5,3, 0,9$ Hz), 6,89-6,99 (2H, m), 8,10 (1H, d, $J = 5,3$ Hz).

Ejemplo de Referencia 60

2-[(bifenil-4-ilmetil)oxi]piridin-4-carbonitrilo

- 35 El compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (230 mg, 47%) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 28 a partir de 2-cloropiridin-4-carbonitrilo y bifenil-4-ilmetanol.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 5,45 (2H, s), 7,05-7,07 (1H, m), 7,09 (1H, dd, $J = 5,1, 1,3$ Hz), 7,31-7,65 (m, 9H), 8,33 (1H, dd, $J = 5,3, 0,8$ Hz).

Ejemplo de Referencia 61

[2-[(bifenil-4-ilmetil)oxi]piridin-4-il]metil]amina

- 40 El compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (6,87 g, 45%) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 31 a partir de 2-[(bifenil-4-ilmetil)oxi]piridin-4-carbonitrilo sintetizado en el Ejemplo de Referencia 60.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,52 (2H, s), 3,85 (2H, s), 5,42 (2H, s), 6,79 (1H, s), 6,85 (1H, dd, $J = 5,3, 0,8$ Hz), 7,29-7,65 (9H, m), 8,12 (1H, d, $J = 5,3$ Hz).

Ejemplo de Referencia 62

2-[(piridin-4-ilmetil)oxi]piridin-4-carbonitrilo

El compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (3,01 g, 66%) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 28 a partir de 2-cloropiridin-4-carbonitrilo y piridin-4-ilmetanol.

- 5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 5,44 (2H, s), 7,13 (2H, m), 7,33 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 8,30 (1H, m), 8,62 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 63

({2-[(piridin-4-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)amina

- 10 El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (1,12 g, 69%) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 29 a partir de 2-[(piridin-4-ilmetil)oxi]piridin-4-carbonitrilo sintetizado en el Ejemplo de Referencia 62.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 1,61 (2H, s), 3,88 (2H, s), 5,42-5,46 (2H, m), 6,68-7,04 (2H, m), 7,29-7,38 (2H, m), 8,07 (1H, d, $J = 5,27$ Hz), 8,52-8,63 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 64

2-[(piridin-3-ilmetil)oxi]piridin-4-carbonitrilo

- 15 El compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (2,52 g, 55%) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 28 a partir de 2-cloropiridin-4-carbonitrilo y piridin-3-ilmetanol.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 5,44 (2H, s), 7,05 (1H, s), 7,11 (1H, dd, $J = 5,1, 1,3$ Hz), 7,32 (1H, dd, $J = 7,6, 4,6$ Hz), 7,73-7,82 (1H, m), 8,27-8,37 (1H, m), 8,59 (1H, dd, $J = 4,9, 1,7$ Hz), 8,71 (1H, d, $J = 1,9$ Hz).

Ejemplo de Referencia 65

- 20 ({2-[(piridin-3-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)amina

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (1,92 g, 75%) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 29 a partir de 2-[(piridin-3-ilmetil)oxi]piridin-4-carbonitrilo sintetizado en el Ejemplo de Referencia 64.

- 25 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,62 (2H, s), 3,86 (2H, s), 5,31-5,50 (2H, m), 6,78 (1H, s), 6,87 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 7,20-7,34 (1H, m), 7,71-7,82 (1H, m), 8,10 (1H, d, $J = 5,3$ Hz), 8,56 (1H, dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz), 8,71 (1H, d, $J = 1,5$ Hz).

Ejemplo de Referencia 66

2-[(piridin-2-ilmetil)oxi]piridin-4-carbonitrilo

El compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (2,15 g, 47%) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 28 a partir de 2-cloropiridin-4-carbonitrilo y piridin-2-ilmetanol.

- 30 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 5,54 (2H, s), 7,06-7,15 (2H, m), 7,18-7,32 (1H, m), 7,43 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,63-7,78 (1H, m), 8,30 (1H, d, $J = 5,3$ Hz), 8,62 (1H, d, $J = 4,7$ Hz).

Ejemplo de Referencia 67

({2-[(piridin-2-ilmetil)oxi]piridin-4-il}metil)amina

- 35 El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (803 mg, 37%) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 31 a partir de 2-[(piridin-2-ilmetil)oxi]piridin-4-carbonitrilo sintetizado en el Ejemplo de Referencia 66.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,87 (2H, s), 5,53 (2H, m), 6,85 (2H, m), 7,21 (1H, dd, $J = 7,0, 5,5$ Hz), 7,45 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,69 (1H, m), 8,09 (1H, m), 8,61 (1H, m)

Ejemplo de Referencia 68

- 40 2-(etiloxi)piridin-4-carbonitrilo

El compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (9,8 g, 92%) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 28 a partir de 2-cloropiridin-4-carbonitrilo y etanol.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,40 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 4,39 (2H, c, $J = 7,2$ Hz), 6,96 (1H, dd, $J = 0,6, 1,2$ Hz), 7,04

(1H, dd, J = 1,2, 5,4 Hz), 8,29 (1H, d, J = 5,4 Hz).

Ejemplo de Referencia 69

{[2-(etilo)piridin-4-il]metil}amina

5 El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (6,18 g, 63%) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 31 a partir de 2-(etilo)piridin-4-carbonitrilo sintetizado en el Ejemplo de Referencia 68.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,39 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,75 (2H, s), 3,85 (2H, s), 4,35 (2H, c, J = 7,2 Hz), 6,69 (1H, s), 6,81 (1H, dd, J = 0,9, 5,4 Hz), 8,09 (1H, d, J = 5,4 Hz).

Ejemplo de Referencia 70

2-[(4-fluorofenil)oxi]piridin-4-carbonitrilo

10 A una suspensión de hidruro sódico (300 mg, 7,50 mmol) en DMF (5,0 ml) se le añadió 4-fluorofenol (810 mg, 7,23 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió gradualmente una solución (5,0 ml) de 2-cloropiridin-4-carbonitrilo (1,0 g, 7,22 mmol) en DMF a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y, después del secado sobre sulfato sódico anhidro, se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 2%-20%/hexano) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,3 g, 81%).

15 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,10 (2H, s), 7,12 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,17 (1H, s), 7,20 (1H, dd, J = 5,1, 1,3 Hz), 8,30 (1H, d, J = 5,1 Hz)

Ejemplo de Referencia 71

20 ({2-[(4-fluorofenil)oxi]piridin-4-il}metil)amina

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (1,53 g, 60%) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 29 a partir de 2-[(4-fluorofenil)oxi]piridin-4-carbonitrilo sintetizado en el Ejemplo de Referencia 70.

25 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,44 (2H, s), 3,90 (2H, s), 6,88 (1H, s), 6,94 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,07 (m, 4H), 8,09 (1H, d, J = 5,1 Hz).

Ejemplo de Referencia 72

2-[[3,4-bis(metilo)fenil]oxi]piridin-4-carbonitrilo

El compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (2,14 g, 40%) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 70 a partir de 2-cloropiridin-4-carbonitrilo y 3,4-bis(metilo)fenol.

30 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 3,86 (3H, s), 3,90 (3H, s), 6,70 (2H, m), 6,90 (1H, d, J = 9,4 Hz), 7,13 (1H, s), 7,19 (1H, dd, J = 5,1, 1,1 Hz), 8,34 (1H, d, J = 5,1 Hz).

Ejemplo de Referencia 73

[(2-[[3,4-bis(metilo)fenil]oxi]piridin-4-il)metil]amina

35 El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (1,46 g, 67%) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 31 a partir de 2-[[3,4-bis(metilo)fenil]oxi]piridin-4-carbonitrilo sintetizado en el Ejemplo de Referencia 72.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 3,85 (3H, s), 3,89 (3H, s), 3,89 (2H, s), 6,69 (2H, m), 6,87 (2H, m), 6,94 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,13 (1H, d, J = 5,3 Hz).

Ejemplo de Referencia 74

40 [1738] 2-(tetrahydrofurano-3-il)oxi]piridin-4-carbonitrilo

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (2,22 g, 54%) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 28 a partir de 2-cloropiridin-4-carbonitrilo y tetrahydrofurano-3-ol.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 2,07-2,20 (1H, m), 2,20-2,36 (1H, m), 3,86-4,08 (m, 4H), 8,51-5,63 (1H, m), 6,97-7,02 (1H, m), 7,08 (1H, dd, J = 5,3, 1,3 Hz), 8,28 (1H, dd, J = 5,3, 0,9 Hz).

Ejemplo de Referencia 75

{[2-(tetrahydrofurano-3-iloxi)piridin-4-il]metil}amina

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (1,84 g, 60%) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 29 a partir de 2-[(furan-3-ilmetil)oxi]piridin-4-carbonitrilo sintetizado en el Ejemplo de Referencia 74.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,50 (2H, s), 2,07-2,32 (2H, m), 3,83-4,08 (6H, m), 5,53-5,61 (1H, m), 6,71 (1H, s), 6,83 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,06 (2H, d, J = 5,3 Hz).

Ejemplo de Referencia 76

2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)piridin-4-carbonitrilo

El compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (3,20 g, 73%) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 28 a partir de 2-cloropiridin-4-carbonitrilo y tetrahydro-2H-piran-4-ol.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,8 (2H, m), 2,1 (2H, m), 3,6 (2H, ddd, J = 11,9, 9,0, 3,0 Hz), 4,0 (2H, ddd, J = 11,9, 4,7, 4,5 Hz), 5,3 (1H, tt, J = 8,5, 4,2 Hz), 7,0 (1H, s), 7,1 (1H, dd, J = 5,2, 1,2 Hz), 8,3 (1H, dd, J = 5,1, 0,6 Hz).

Ejemplo de Referencia 77

{[2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)piridin-4-il]metil}amina

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (2,59 g, 79%) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 31 a partir de 2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)piridin-4-carbonitrilo sintetizado en el Ejemplo de Referencia 76.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,47 (2H, s), 1,71 (2H, m), 1,99 (2H, m), 3,55 (2H, m), 3,77 (2H, s), 3,91 (2H, m), 5,18 (1H, m), 6,64 (1H, s), 6,74 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,99 (1H, d, J = 5,1 Hz).

Ejemplo de Referencia 78

2-[[3-(metiloxi)propil]amino]piridin-4-carbonitrilo

Una solución (20 ml) de [3-(metiloxi)propil]amina (1,61 ml, 14,44 mmol) y 2-cloropiridin-4-carbonitrilo (1,0 g, 7,22 mmol) en THF se calentó a reflujo durante una noche con agitación. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20%-50%/hexano) para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (429 mg, 43%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,90 (2H, tt, J = 6,2, 6,0 Hz), 3,36 (3H, s), 3,41 (2H, dt, J = 6,4 Hz), 3,52 (2H, t, J = 5,7 Hz), 5,24 (1H, m), 6,57 (1H, s), 6,71 (1H, dd, J = 5,1, 1,1 Hz), 8,18 (1H, d, J = 5,3 Hz).

Ejemplo de Referencia 79

4-(aminometil)-N-[3-(metiloxi)propil]piridin-2-amina

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (161 mg, 79%) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 29 a partir de 2-[(4-fluorofenil)oxi]piridin-4-carbonitrilo sintetizado en el Ejemplo de Referencia 78.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,62 (2H, s), 1,89 (2H, tt, J = 6,4, 6,2 Hz), 3,33-3,44 (m, 5H), 3,51 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,78 (2H, s), 4,83 (1H, s), 6,37 (1H, s), 6,50 (1H, dd, J = 5,2, 1,2 Hz), 8,01 (1H, d, J = 5,3 Hz).

Ejemplo de Referencia 80

2-[[3-(etiloxi)propil]amino]piridin-4-carbonitrilo

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (1,82 g, 41%) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 78 a partir de 2-cloropiridin-4-carbonitrilo y [3-(etiloxi)propil]amina.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,23 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,82-1,97 (2H, m), 3,35-3,61 (6H, m), 5,31 (1H, s), 6,57 (1H, d, J = 1,1 Hz), 6,70 (1H, dd, J = 5,1, 1,3 Hz), 8,18 (1H, d, J = 5,1 Hz).

Ejemplo de Referencia 81

4-(aminometil)-N-[3-(etiloxi)propil]piridin-2-amina

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (1,14 g, 75%) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 29 a partir de 2-[[3-(etiloxi)propil]amino]piridin-4-carbonitrilo sintetizado en el Ejemplo de Referencia 80.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,22 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,59 (2H, s), 1,89 (2H, tt, J = 6,3 Hz), 3,33-3,60 (m, 6H), 3,77 (2H, s), 4,83 (1H, s), 6,35 (1H, s), 6,50 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,01 (1H, d, J = 5,3 Hz).

Ejemplo de Referencia 82

2-[[3-[(1-metiletil)oxi]propil]amino]piridin-4-carbonitrilo

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (1,97 g, 41%) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 78 a partir de 2-cloropiridin-4-carbonitrilo y {3-[(1-metiletil)oxi]propil}amina.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,18 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,81-1,94 (2H, m), 3,41 (2H, c, J = 6,3 Hz), 3,50-3,64 (3H, m), 5,39 (1H, s), 6,55 (1H, s), 6,69 (1H, dd, J = 5,2, 1,2 Hz), 8,18 (1H, d, J = 5,1 Hz).

Ejemplo de Referencia 83

4-(aminometil)-N-{3-[(1-metiletil)oxi]propil}piridin-2-amina

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (1,23 g, 77%) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 29 a partir de 2-[[3-[(1-metiletil)oxi]propil]amino]piridin-4-carbonitrilo sintetizado en el Ejemplo de Referencia 82.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,17 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,60 (2H, s), 1,87 (2H, tt, J = 6,4, 6,2 Hz), 3,39 (2H, c, J = 6,4 Hz), 3,49-3,64 (3H, m), 3,77 (2H, s), 4,88 (1H, s), 6,35 (1H, s), 6,47-6,53 (1H, m), 8,01 (1H, d, J = 5,3 Hz).

Ejemplo de Referencia 84

3-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]benzonitrilo

A una suspensión de hidruro sódico al 60% (1,94 g, 48,6 mmol) en DMF (200 ml) se le añadió gradualmente 3-hidroxibenzonitrilo (2,75 g, 23,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Se añadió metanosulfonato de tetrahydrofuran-3-ilmetilo (sintetizado mediante un método descrito en el documento JP 08259562 A2 19961008, etc.) (5,00 g, 27,7 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y a 90 °C durante 12 h. Después de dejarla enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua (dos veces), una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y salmuera saturada. La mezcla se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 14-17%/hexano) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (3,54 g, 75%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,74 (1H, m), 2,14 (1H, m), 2,77 (1H, m), 3,85 (6H, m), 7,09 (2H, m), 7,22 (1H, m), 7,36 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 85

1-{3-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]fenil}metanamina

Una mezcla de 3-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)oxi]benzonitrilo (1,54 g, 7,58 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 84, níquel Raney (1,54 g), amoníaco acuoso al 28%, EtOH (15 ml) y THF (15 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 12 h. El precipitado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color verde pálido (1,57 g, cuantitativamente).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,52-2,23 (4H, m), 2,55-2,85 (1H, m), 3,38-4,17 (8H, m), 6,27-7,58 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 86

3-(etiloxi)benzonitrilo

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro (5,76 g, 93%) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 84 a partir de 3-hidroxibenzonitrilo.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,43 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,05 (2H, c, J = 7,0 Hz), 7,11 (2H, m), 7,23 (1H, m), 7,36 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 87

hidrocloruro de 1-[3-(etiloxi)fenil]metanamina

El compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (6,00 g, 85%) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 85 a partir de 3-(etilo)benzonitrilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 86.

punto de fusión: 137 °C.

Ejemplo de Referencia 88

5 [(3-cianofenil)oxi]acetato de metilo

El compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (1,42 g, 88%) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 84 a partir de 3-hidroxibenzonitrilo y bromoacetato de metilo.

punto de fusión: 66 °C.

Ejemplo de Referencia 89

10 hidrocloreuro de {[3-(aminometil)fenil]oxi}acetato de metilo

Una mezcla de [(3-cianofenil)oxi]acetato de metilo (1,00 g, 5,23 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 88, paladio al 10% sobre carbono (que contenía agua al 50%), ácido fórmico (10 ml) y MeOH (10 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 12 h. El precipitado se retiró por filtración, y el filtrado lo se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió una solución (1,50 ml, 6,00 mmol) de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo. La mezcla se agitó y el disolvente se concentró a presión reducida. Los cristales en bruto obtenidos se recrystalizaron en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (854 mg, 70%).

punto de fusión: 121 °C.

Ejemplo de Referencia 90

20 5-[(3-cianofenil)oxi]pentanoato de metilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 84 en forma de un polvo de color blanco (4,29 g, 86%) a partir de 3-hidroxibenzonitrilo y 5-bromopentanoato de metilo.

punto de fusión: 36-37 °C.

Ejemplo de Referencia 91

25 hidrocloreuro de 5-[[3-(aminometil)fenil]oxi]pentanoato de metilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 89 en forma de un polvo de color blanco (788 mg, 79%) a partir de 5-[(3-cianofenil)oxi]pentanoato de metilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 90.

punto de fusión: 88 °C.

30 Ejemplo de Referencia 92

3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzooxazin-6-il)benzonitrilo

Una mezcla de 6-bromo-2H-1,4-benzooxazin-3(4H)-ona (sintetizada mediante un método descrito en Indian Journal of Chemistry (1969), 7(7), 658-61, etc.) (3,00 g, 13,2 mmol), ácido (3-cianofenil)borónico (1,93 g, 13,2 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (1,10 g, 1,32 mmol), trietilamina (9,20 ml, 65,8 mmol) y DME (300 ml) se calentó a r eflujo en una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 10 días. El d isolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20-50%/hexano). Los cristales en bruto obtenidos se recrystalizaron en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo incoloro (1,58 g, 48%).

punto de fusión: 242 °C.

40 Ejemplo de Referencia 93

6-[3-(aminometil)fenil]-2H-1,4-benzooxazin-3(4H)-ona

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 85 en forma de un polvo de color blanco (34,2 mg, 84%) a par tir d e 3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzooxazin-6-il)benzonitrilo o btenido e n e l Ejemplo de Referencia 92.

45 punto de fusión: 235-236 °C.

Ejemplo de Referencia 94

1-(3-morfolin-4-ilfenil)metanamina

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color verde pálido (1,00 g, 98%) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 85 a partir de 3-morfolin-4-ilbenzonitrilo (sintetizado mediante un método descrito en el documento WO 9808848 A1 19980305, etc.).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,09 (4H, m), 3,22 (4H, s), 3,73 (4H, m), 7,07 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 95

6-nitro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo

Etapla 1

Una mezcla de 2-amino-5-nitrobenzonitrilo (25,39 g) y ácido sulfúrico (70 ml) se agitó a 130 °C durante 40 min. La mezcla de reacción se añadió gradualmente a hielo-agua, y el precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua, etanol y éter dietílico para dar 2-amino-5-nitrobenzamida (24,63 g).

Etapla 2

A una solución de 2-amino-5-nitrobenzamida (18,10 g) y trietilamina (15 ml) en THF (100 ml) se le añadió gota a gota una solución de cloroglixilato de etilo (14,36 g) en THF (20 ml) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y salmuera saturada, se secó y se concentró. Los cristales en bruto obtenidos se lavaron con diisopropil éter para dar {[2-(aminocarbonil)-4-nitrofenil]amino}(oxo)acetato de etilo (8,1 g).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,4 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,3 (s, 3H), 4,4 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 8,0 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,6 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 8,8 (d, J = 2,2 Hz, 1H).

Etapla 3

A una suspensión de {[2-(aminocarbonil)-4-nitrofenil]amino}(oxo)acetato de etilo (2,81 g) en EtOH (30 ml) se le añadió gota a gota etilato sódico (solución de etanol al 20%, 3,47 g) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, y el precipitado se lavó con agua, etanol y éter dietílico para dar el compuesto del título (1,886 g).

punto de fusión: 227-228 °C.

Ejemplo de Referencia 96

6-amino-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo

Etapla 1

A una solución mixta de {[2-(aminocarbonil)-4-nitrofenil]amino}(oxo)acetato de etilo (2,292 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 95, Etapa 2 en THF (100 ml)-etanol (50 ml) se le añadió paladio al 10% sobre carbono (405 mg), y la mezcla se sometió a reducción catalítica en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 8 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró. Los cristales en bruto obtenidos se lavaron con diisopropil éter para dar {[4-amino-2-(aminocarbonil)fenil]amino}(oxo)acetato de etilo (1,96 g).

Etapla 2

A una solución mixta de {[4-amino-2-(aminocarbonil)fenil]amino}(oxo)acetato de etilo (1,96 g) obtenido en la Etapa 1 en THF (60 ml)-etanol (30 ml) se le añadió gota a gota etilato sódico (solución de etanol al 20%, 2,82 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se concentró, y los cristales en bruto obtenidos se lavaron con diisopropil éter para dar el compuesto del título (738 mg).

punto de fusión: 233-235 °C.

Ejemplo de Referencia 97

3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo

Una mezcla de 4-oxo-1,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo (1,091 g), yoduro de metilo (0,47 ml), carbonato potásico (1,031 g) y DMF (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó y

se concentró. Los cristales en bruto obtenidos se recrystalizaron en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (432 mg).

punto de fusión: 48-50 °C.

Ejemplo de Referencia 98

5 6-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo

2-Amino-5-clorobenzamida (2,387 g) y oxalato de dietilo se agitaron a 175 °C durante 6 h. La mezcla se dejó enfriar y los cristales en bruto obtenidos se lavaron con EtOH caliente para dar el compuesto del título (2,051 g).

punto de fusión: 249-251 °C.

Ejemplo de Referencia 99

10 ácido 1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-carboxílico

A una solución mixta de 1 -oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-carboxilato de metilo (914 mg, sintetizado mediante un método descrito en Tetrahedron Lett., 1999, 40, 7935) en THF (10 ml)-metanol(10 ml) se le añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró. Los cristales en bruto obtenidos se lavaron con diisopropil éter para dar el compuesto del título (803 mg).

¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,40 (1H, s), 7,59-7,69 (1H, m), 7,79 (1H, dt, J = 1,4 Hz, 7,5 Hz), 7,88 (1H, d, J = 7,0 Hz), 8,25 (1H, d, J = 7,6 Hz), 10,90 (1H, s a).

Ejemplo de Referencia 100

20 2-quinazolinacarboxilato de etilo

A una solución de 4 -cloro-quinazolin-2-carboxilato de etilo (1,128 g) y trietilamina (0,80 ml) en etanol (8 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbón (125 mg), y la mezcla se sometió a reducción catalítica a temperatura ambiente y a presión atmosférica durante 3 días. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró. Al residuo se le añadió una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, hidrogenocarbonato sódico acuoso y salmuera, se secó y se concentró. Los cristales en bruto obtenidos se recrystalizaron en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (618 mg).

punto de fusión: 71-74 °C.

Ejemplo de Referencia 101

N-(3-metoxibencil)-2-quinazolinacarboxamida

30 Una solución de 2-quinazolinacarboxilato de etilo (136 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 100, m-metoxibencilamina (190 mg) y diisopropilamina (0,24 ml) en tolueno (1 ml) se calentó a reflujo con calentamiento durante 7 h. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, hidrogenocarbonato sódico acuoso y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 1/2-acetato de etilo) para dar el compuesto del título (163 mg, 83%).

punto de fusión: 91-93 °C.

Ejemplo de Referencia 102

4-metoxi-2-quinazolinacarboxilato de metilo

40 A una solución de 4-cloro-quinazolin-2-carboxilato de etilo (985 mg) en metanol (10 ml) se le añadió una solución al 28% en metanol de metilato sódico (4,05 g). La mezcla de reacción se calentó a reflujo con calentamiento durante 4 h. Después de dejar enfriar, se añadió una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, hidrogenocarbonato sódico acuoso y salmuera saturada, se secó y se concentró. Los cristales en bruto obtenidos se lavaron con diisopropil éter para dar el compuesto del título (169 mg, 19%).

45 punto de fusión: 129-130 °C.

Ejemplo de Referencia 103

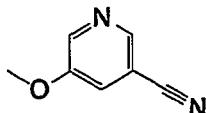
4-metoxi-N-(3-metoxibencil)-2-quinazolinacarboxamida

Una solución de 4-metoxi-2-quinazolinacarboxilato de metilo (60 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 102, m-metoxibencilamina (172-mg) y diisopropiletilamina (0,05 ml) en tolueno (2 ml) se calentó a reflujo con calentamiento durante 16 h. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, hidrogenocarbonato sódico acuoso y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 1/2-acetato de etilo) para dar el compuesto del título (60 mg, 67%).

punto de fusión: 129-130 °C.

Ejemplo de Referencia 104

5-(metiloxi)piridin-3-carbonitrilo

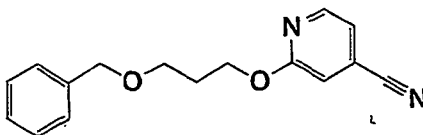


Una suspensión de 3,5-dibromopiridina (3,0 g, 12,6 mmol) y metóxido sódico (3,4 g, 62,9 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo concentrado se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 2%-20%/hexano) para dar 3-bromo-5-(metiloxi)piridina en forma de un polvo de color blanco. (1,25 g, 53%). Una suspensión de la 3-bromo-5-(metiloxi)piridina obtenida (500 mg, 2,659 mmol), cianuro de cinc (187 mg, 1,59 mmol) y tetraquistrifenilfosfina paladio (154 mg, 0,133 mmol) en DMF se hizo reaccionar en un aparato de reacción por microondas a 80 °C durante 10 min, y después a 120 °C durante 10 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo concentrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 2%-30%/hexano) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (300 mg, 84%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 3,91 (3H, s), 7,40 (1H, dd, J = 2,8, 1,7 Hz), 8,49 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,51 (1H, d, J = 3,0 Hz).

Ejemplo de Referencia 105

2-({3-[(fenilmetil)oxi]propil}oxi)piridin-4-carbonitrilo

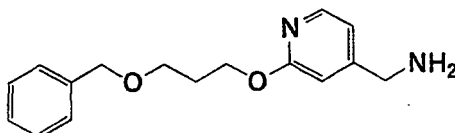


El compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (6,27 g, 65%) a partir de 2-cloropiridin-4-carbonitrilo y 3-[(fenilmetil)oxi]propan-1-ol mediante un método similar al del Ejemplo de Referencia 28.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 2,04-2,14 (2H, m), 3,63 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,45 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,52 (2H, s), 6,94 (1H, s), 7,05 (1H, dd, J = 5,1, 1,3 Hz), 7,27-7,34 (5H, m), 8,28 (1H, d, J = 5,1 Hz).

Ejemplo de Referencia 106

{[2-({3-[(fenilmetil)oxi]propil}oxi)piridin-4-il]metil}amina

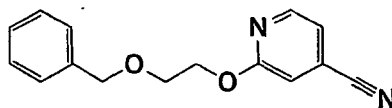


El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (1,89 g, 62%) a partir de 2-({3-[(fenilmetil)oxi]propil}oxi)piridin-4-carbonitrilo sintetizado en el Ejemplo de Referencia 105 mediante un método similar al del Ejemplo de Referencia 31.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,39 (2H, s), 2,04-2,14 (2H, m), 3,65 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,84 (2H, s), 4,41 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,52 (2H, s), 6,68 (1H, s), 6,81 (1H, dd, J = 5,3, 1,3 Hz), 7,23-7,36 (5H, m), 8,08 (1H, d, J = 5,3 Hz).

Ejemplo de Referencia 107

2-({2-[(fenilmetil)oxi]etil}oxi)piridin-4-carbonitrilo

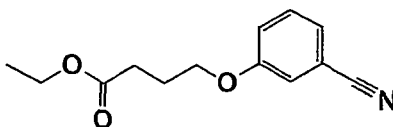


El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (11,8 g, 64%) a partir de 2-cloropiridin-4-carbonitrilo y 2-[(fenilmetil)oxi]etanol mediante un método similar al del Ejemplo de Referencia 28.

- 5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,79-3,86 (2H, m), 4,50-4,56 (2H, m), 4,61 (2H, s), 7,01-7,09 (2H, m), 7,27-7,40 (5H, m), 8,27 (1H, d, $J = 5,3$ Hz).

Ejemplo de Referencia 108

4-[(3-cianofenil)oxi]butanoato de etilo

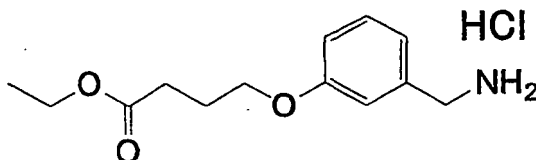


- 10 El compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (10,3 g, 99%) a partir de 3-hidroxibenzonitrilo y 4-hidroxibutanoato de etilo mediante un método similar al del Ejemplo de Referencia 84.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,27 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,13 (2H, tt, $J = 6,7$ Hz), 2,52 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 4,03 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 4,16 (2H, c, $J = 7,2$ Hz), 7,08-7,16 (2H, m), 7,21-7,26 (1H, m), 7,32-7,40 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 109

- 15 hidrocloreto de 4-[(3-(aminometil)fenil)oxi]butanoato de etilo

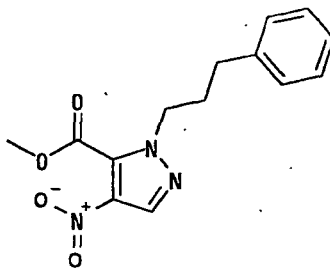


El compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (7,79 g, 78%) a partir de 4-[(3-cianofenil)oxi]butanoato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 108 mediante un método similar al del Ejemplo de Referencia 89.

- 20 ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,18 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,98 (2H, tt, $J = 6,8$ Hz), 2,46 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 3,95-4,03 (4H, m), 4,07 (2H, c, $J = 7,1$ Hz), 6,92 (1H, dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz), 7,04 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,12 (1H, s), 7,31 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 8,26 (3H, s).

Ejemplo de Referencia 110

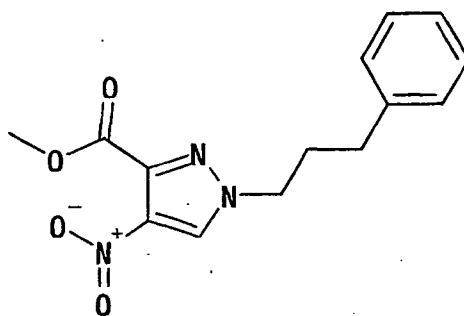
4-nitro-1-(3-fenilpropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



25

Ejemplo de Referencia 111

4-nitro-1-(3-fenilpropil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo



(Etapa 1)

Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (9,2 ml) a una solución de ácido 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico (19,77 g, 125,9 mmol) en metanol (200 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se combinó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada, se secó y se concentró. El cristal en bruto obtenido se lavó con diisopropil éter para dar 4-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (17,77 g, 82%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 4,06 (3H, s), 8,50 (1H, s).

(Etapa 2)

Se añadieron 4-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (3,587 g, 21,0 mmol), (3-bromopropil)benceno (4,178 g, 21,0 mmol) y carbonato potásico (2,940 g, 21,3 mmol) a acetona (100 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo con calentamiento durante 3 h. Después de dejar enfriar, se añadieron agua y acetato de etilo y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexano) para dar 4-nitro-1-(3-fenilpropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (1,83 g) y 4-nitro-1-(3-fenilpropil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (3,76 g).

Aceite de 4-nitro-1-(3-fenilpropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo.

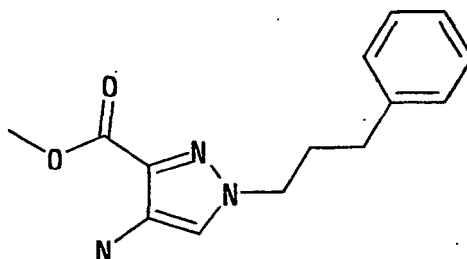
^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,16-2,28 (2H, m), 2,65 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,96 (3H, s), 4,27 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 7,14-7,34 (5H, m), 8,04 (1H, s).

4-nitro-1-(3-fenilpropil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo

punto de fusión: 80-82 °C.

Ejemplo de Referencia 112

4-amino-1-(3-fenilpropil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo

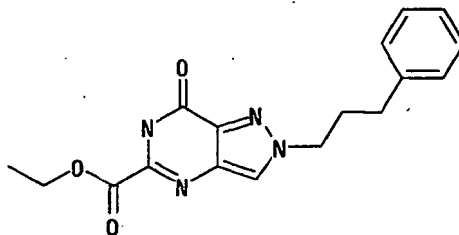


A una solución mixta de 4-nitro-1-(3-fenilpropil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (638 mg, 2,21 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 111 en metanol (10 ml) y acetato de etilo (5 ml) se le añadió paladio al 10% sobre carbono (0,20 g) para realizar una reducción catalítica en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante una noche a temperatura ambiente. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Los cristales en bruto obtenidos se lavaron con diisopropil éter para dar el compuesto del título (564 mg).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,11-2,27 (2H, m), 2,62 (2H, t, $J = 7,7$ Hz), 3,92 (3H, s), 4,07 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 6,95 (1H, s), 7,23-7,35 (5H, m).

Ejemplo de Referencia 113

7-oxo-2-(3-fenilpropil)-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-carboxilato de etilo



- 5 Se añadieron 4-amino-1-(3-fenilpropil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (421 mg, 1,62 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 112 y cianoformiato de etilo (177 mg, 1,79 mmol) a cloruro de hidrógeno 1 N -ácido acético (10 ml) y la mezcla se agitó con calentamiento a 90 °C durante 4,5 h. Después de dejar enfriar, se añadió agua, y los cristales en bruto precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con agua y diisopropil éter para dar el compuesto del título (289 mg).

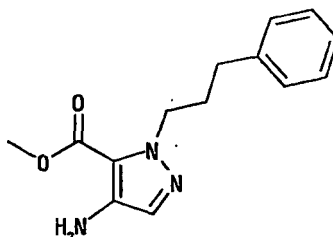
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,46 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,30-2,41 (2H, m, J = 7,2, 7,2, 7,2, 7,2 Hz), 2,63 (2H, t, J = 7,4 Hz), 4,35 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,53 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,15 (5H, s), 7,99 (1H, s), 9,77 (1H, s).

- 10 Anál. calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$: C, 62,57; H, 5,56; N, 17,17, Encontrado: C, 62,36; H, 5,59; N, 17,17.

punto de fusión: 195-197 °C.

Ejemplo de Referencia 114

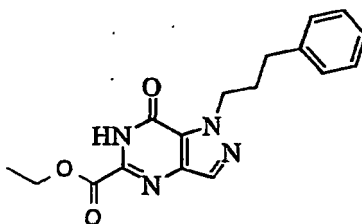
4-amino-1-(3-fenilpropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo



- 15 A una solución mixta de 4-nitro-1-(3-fenilpropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (1,117 g, 3,86 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 110 en metanol (20 ml)-acetato de etilo (10 ml) se le añadió paladio al 10% sobre carbono (0,428 g) para realizar una reducción catalítica en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 8 h. El catalizador se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. Los cristales en bruto obtenidos se lavaron con diisopropil éter para dar el compuesto del título (1,280 g).
- 20 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,05-2,15 (2H, m), 2,62 (2H, t), 3,86 (3H, s), 4,10 (2H, s), 4,44 (2H, t), 7,15-7,20 (2H, m), 7,23-7,30 (3H, m).

Ejemplo de Referencia 115

7-oxo-1-(3-fenilpropil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-carboxilato de etilo



- 25 Se añadieron 4-amino-1-(3-fenilpropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (1,280 mg, 4,94 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 114 y cianoformiato de etilo (549 mg, 5,54 mmol) a cloruro de hidrógeno 1 N -ácido acético (30 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento a 90 °C durante 5 h. Después de dejar enfriar, se añadió agua, y los cristales en bruto precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con agua, etanol y diisopropil éter para dar el compuesto del título (1,031 g).
- 30 ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,33 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,09-2,19 (2H, m), 2,51-2,58 (2H, m), 4,34 (2H, c, J = 7,1

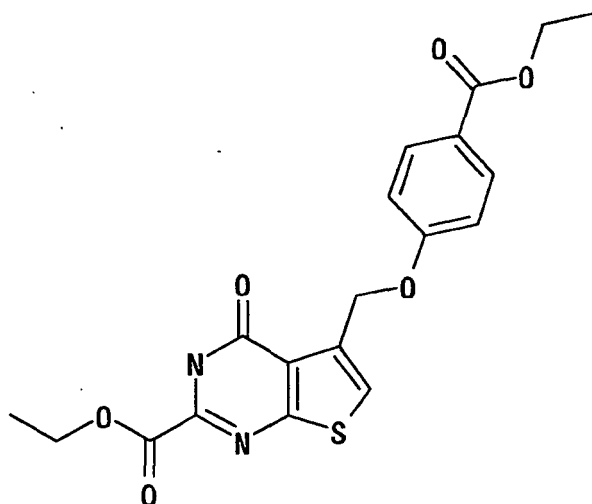
Hz), 4,59 (2H, t, J = 6,9 Hz), 7,12-7,19 (3H, m), 7,21-7,27 (2H, m), 8,18 (1H, s), 12,66 (1H, s).

Anál. calc. para $C_{17}H_{18}N_4O_3$: C, 62,57; H, 5,56; N, 17,17, Encontrado: C, 62,44; H, 5,57; N, 17,2.

punto de fusión: 180-182 °C.

Ejemplo de Referencia 116

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

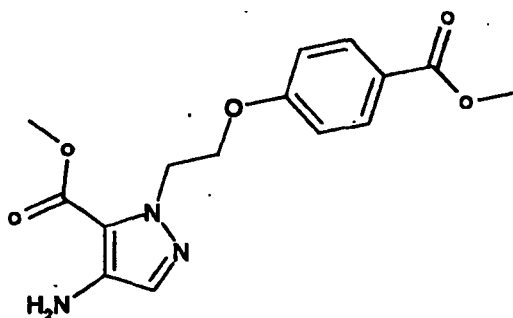


- 10 A una suspensión de hidruro sódico oleoso al 60% (0,276 g, 11,5 mmol) en THF (10 ml) se le añadió gota a gota una solución de 5-(bromometil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (1,500 g, 4,73 mmol) obtenido en el Ejemplo 216, etapa 1 y p-hidroxibenzoato de etilo (0,865 g, 5,21 mmol) en THF (30 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se añadió a una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, y la mezcla se extrajo con THF/acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y salmuera saturada, se secó y se concentró a presión reducida. Los cristales en bruto obtenidos se lavaron con una solución mixta de acetato de etilo-hexano (1/1) para dar el compuesto del título (820 mg).

- 15 punto de fusión: 205-208 °C.

Ejemplo de Referencia 117

4-amino-1-[2-({4-[(metiloxi)carbonil]fenil}oxi)etil]-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo



(Etapa 1)

- 20 Se añadieron 4-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (5,37 g, 31,4 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 110, etapa 1, 4-[(2-bromoetil)oxi]benzoato de metilo (8,15 g, 31,5 mmol) y carbonato potásico (4,37 g, 31,6 mmol) a acetona (150 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo con calentamiento durante 4 h. Después de dejar enfriar, se añadió una solución mixta de agua y acetato de etilo/THF para separar la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con hexano para dar una mezcla (7,42 g) de 1-[2-({4-[(metiloxi)carbonil]fenil}oxi)etil]-4-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo y 1-[2-({4-[(metiloxi)carbonil]fenil}oxi)etil]-4-nitro-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo.

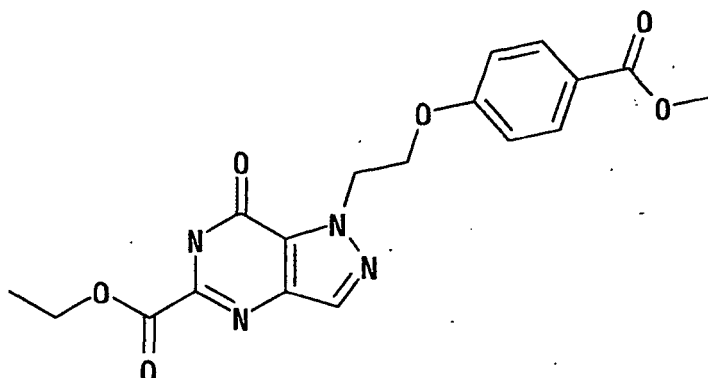
(Etapa 2)

A una solución mixta de la mezcla (7,42 g) de 1-[2-({4-[(metiloxi)carbonil]fenil}oxi)etil]-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo y 1-[2-({4-[(metiloxi)carbonil]fenil}oxi)etil]-4-nitro-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo en THF (200 ml)-metanol (100 ml) se le añadió paladio al 10% sobre carbono (1,17 g) para realizar una reducción catalítica en una atmósfera de hidrógeno durante una noche a temperatura ambiente. El catalizador se retiró por filtración, y el filtrado se concentró. El 4-amino-1-[2-({4-[(metiloxi)carbonil]fenil}oxi)etil]-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo precipitado (3,62 g) se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (2,18 g).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,88 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,33-4,40 (2H, m), 4,44-4,51 (2H, m), 6,85-6,91 (2H, m), 7,15 (1H, s), 7,95-8,01 (2H, m).

10 Ejemplo de Referencia 118

1-[2-({4-[(metiloxi)carbonil]fenil}oxi)etil]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-carboxilato de etilo



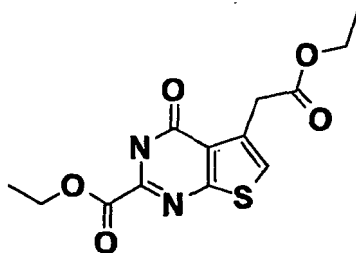
Se añadieron 4-amino-1-[2-({4-[(metiloxi)carbonil]fenil}oxi)etil]-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (2,180 g, 6,83 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 117 y cianoforniato de etilo (811 mg, 8,18 mmol) a cloruro de hidrógeno 1 N-ácido acético (40 ml) y la mezcla se agitó con calentamiento a 90 °C durante 4 h. Después de dejar enfriar, se añadió éter dietílico, y los cristales en bruto precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con éter dietílico para dar el compuesto del título (1,793 g).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,48 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,87 (3H, s), 4,49-4,59 (4H, m), 5,09 (2H, t, J = 5,5 Hz), 6,85 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,94 (2H, d, J = 9,0 Hz), 8,13 (1H, s), 9,99 (1H, s).

20 punto de fusión: 194-196 °C.

Ejemplo de Referencia 119

5-(2-etoxi-2-oxoetil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo



Se añadieron 2-amino-4-[2-(etiloxi)-2-oxoetil]tiofeno-3-carboxilato de etilo (sintetizado mediante un método descrito en Monatshefte Chemie, 132, 279 (2001), 2,197 g, 8,538 mmol) y cianoforniato de etilo (1,017 g, 10,0 mmol) a cloruro de hidrógeno 1 N-ácido acético (50 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento a 90 °C durante 5 h. Después de dejar enfriar, se añadió éter dietílico, el sólido precipitado se recogió por filtración y se disolvió en etanol (100 ml). A esta solución se le añadió gota a gota cloruro de etionilo (0,3 ml, 4,1 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y los cristales en bruto obtenidos se lavaron con acetato de etilo para dar el compuesto del título (1,026 g).

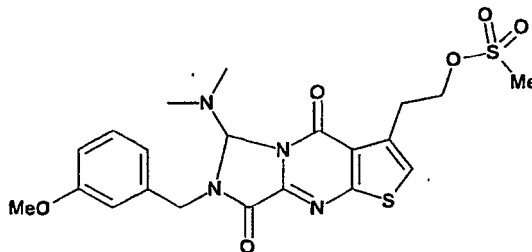
^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,18 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,34 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,98 (2H, s), 4,08 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,37 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,58 (1H, s), 12,79 (1H, s).

Anál. calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: C, 48,90; H, 4,73; N, 8,77, Encontrado: C, 49,2; H, 4,64; N, 9,25.

punto de fusión: 182-184 °C.

Ejemplo de Referencia 120

metanosulfonato de 2-[6-(dimetilamino)-7-(3-metoxibencil)-4,8-dioxo-4,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]etilo



5

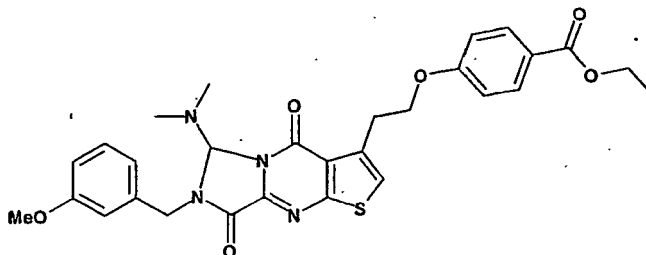
A una solución de cloruro de oxalilo (0,11 ml, 1,2 mmol) en THF (10 ml) se le añadió DMF (0,1 ml, 1,3 mmol) a 0 °C. La suspensión obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se añadió una solución de 5-{2-[(metilsulfonil)oxi]etil}-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de [3-(metiloxi)fenil]metilo (0,213 g, 0,49 mmol) obtenido en el Ejemplo 255 en THF (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, y se añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (0,164 g).

10

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 2,47 (6H, s), 2,94 (3H, s), 3,34-3,59 (2H, m), 3,80 (3H, s), 4,04-4,18 (1H, m), 4,45-4,60 (2H, m), 5,26 (1H, d, J = 14,1 Hz), 5,98 (1H, s), 6,84-6,94 (3H, m), 7,21-7,32 (2H, m).

15 Ejemplo de Referencia 121

4-{2-[6-(dimetilamino)-7-(3-metoxibencil)-4,8-dioxo-4,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]etoxi}benzoato de etilo



20

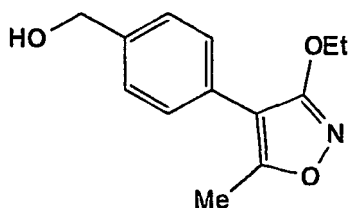
Se añadieron metanosulfonato de 2-(6-(dimetilamino)-7-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-4,8-dioxo-4,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]etilo (0,155 g, 0,31 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 120, p-hidroxibenzoato de etilo (0,059 g, 0,35 mmol) y carbonato potásico (0,052 g, 0,38 mmol) a DMF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 h y se dejó enfriar. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (0,103 g).

25

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,37 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,48 (6H, s), 3,41-3,59 (2H, m), 3,80 (3H, s), 4,14 (1H, d, J = 14,1 Hz), 4,24-4,38 (4H, m), 5,26 (1H, d, J = 14,1 Hz), 5,98 (1H, s), 6,85-6,94 (5H, m), 7,22 (1H, s), 7,25-7,31 (1H, m), 7,93-7,99 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 122

30 {4-[3-(etiloxi)-5-metilisoxazol-4-il]fenil}metanol

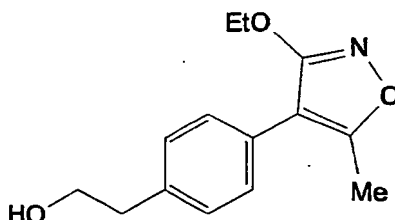


A una solución de 3-(4-(etiloxi)-4-yodo-5-metilisoxazol (0,900 g, 3,56 mmol, sintetizado por un método descrito en Tetrahedron, 2001, 57, 2195) en DMA (10 ml) se le añadió bis(trifenilfosfina)dichloropaladio (II) (0,125 g, 0,178 mmol) y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 15 min. Se añadieron agua (10 ml), hidrogenocarbonato sódico (0,897 g, 10,7 mmol) y ácido [4-(hidroximetil)fenil]borónico (0,810 g, 5,34 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 °C durante 15 h en una atmósfera de argón. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se repartió entre éter dietílico y agua. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico, agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 33%/hexano) para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color pardo (798 mg, 96%).

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ: 1,43 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,71 (1H, t, J = 7,0 Hz), 2,45 (3H, s), 4,37 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,73 (2H, d, J = 5,6 Hz), 7,43 (4H, s a).

Ejemplo de Referencia 123

2-{4-[3-(etiloxi)-5-metilisoxazol-4-il]fenil}etanol



(Etapa 1)

A una solución de 2-(4-bromofenil)etanol (3,00 g, 14,9 mmol) en THF (60 ml) se le añadió una solución 1,6 M de butil litio/hexano (23,3 ml, 37,3 mmol) a -78 °C y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h y después a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a -78 °C y se añadió ácido triisopropilbórico (7,02 g, 37,3 mmol). La mezcla se calentó gradualmente a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (150 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 67-100%/hexano-metanol al 9%/acetato de etilo) para dar ácido [4-(2-hidroxietil)fenil]borónico como una forma amorfa incolora (925 mg, 37%).

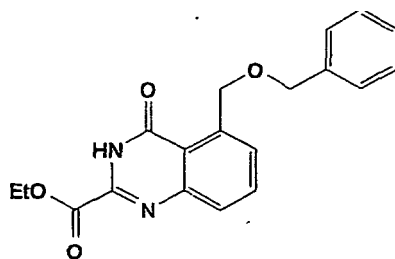
(Etapa 2)

A una solución de 3-(4-(etiloxi)-4-yodo-5-metilisoxazol (0,864 g, 3,41 mmol, sintetizado por el método descrito en Tetrahedron, 2001, 57, 2195) en DMA (15 ml) se le añadió bis(trifenilfosfina)dichloropaladio (II) (0,120 g, 0,171 mmol), y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 15 min. Se añadieron agua (10 ml), hidrogenocarbonato sódico (0,859 g, 10,2 mmol) y el ácido [4-(2-hidroxietil)fenil]borónico que se ha mencionado anteriormente (0,850 g, 5,12 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 °C durante 15 h en una atmósfera de argón. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se repartió entre éter dietílico y agua. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico, agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 33%/hexano) para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color pardo (770 mg, 91%).

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ: 1,44 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,40-1,47 (1H, m), 2,44 (3H, s), 2,90 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,85-3,95 (2H, m), 4,37 (2H, c, J = 7,0 Hz), 7,25-7,31 (2H, m), 7,36-7,41 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 124

4-oxo-5-[[[(fenilmetil)oxi]metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo



(Etapa 1)

A una solución de 5-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo (1,50 g, 6,46 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 17 en DMF (30 ml) se le añadió hidruro sódico al 60% (284 mg, 7,10 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se enfrió de nuevo a 0 °C, se añadió {2-[(clorometil)oxi]etil}(trimetil)silano (1,25 ml, 7,10 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 17-50%/hexano) para dar 5-metil-4-oxo-3-([2-(trimetilsilil)etil]oxi)metil-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo en forma de un aceite de color amarillo pálido (1,80 g, 77%).

(Etapa 2)

A una suspensión de 5-metil-4-oxo-3-([2-(trimetilsilil)etil]oxi)metil-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo (1,70 g, 4,69 mmol) y N-bromosuccinimida (918 mg, 5,16 mmol) en cloroformo (30 ml) se le añadió 2,2'-azobis(isobutironitrilo) (38 mg, 234 μmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo concentrado se suspendió en éter dietílico y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 17%/hexano) para dar 5-(bromometil)-4-oxo-3-([2-(trimetilsilil)etil]oxi)metil-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo en forma de un aceite de color amarillo pálido (819 mg, 40%).

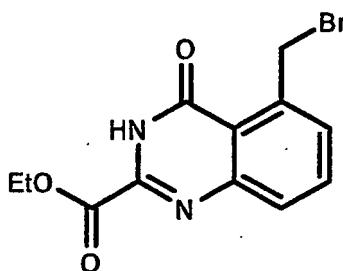
(Etapa 3)

A una solución de alcohol bencílico (108 mg, 0,996 mmol) en THF (2 ml) se le añadió hidruro sódico al 60% (36,0 mg, 0,906 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A esta suspensión se le añadió una solución de 5-(bromometil)-4-oxo-3-([2-(trimetilsilil)etil]oxi)metil-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo (200 mg, 0,453 mmol) en THF (3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió cloruro de amonio saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar 4-oxo-5-[[[fenilmetil]oxi]metil]-3-([2-(trimetilsilil)etil]oxi)metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo en forma de un aceite de color amarillo (220 mg). A una solución del aceite de color amarillo obtenido (200 mg) en diclorometano (8 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (2 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y después a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó a presión reducida de la mezcla de reacción, y el residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 33%-100%/hexano) para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color pardo (42 mg, 27%).

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ: 1,49 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,57 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,76 (2H, s), 5,32 (2H, s), 7,30-7,46 (5H, m), 7,78-7,86 (2H, m), 7,97-8,01 (1H, m), 9,92 (1H, s a).

Ejemplo de Referencia 125

5-(bromometil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo



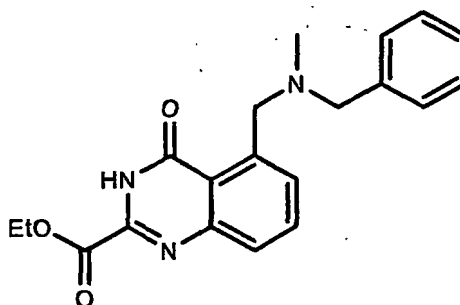
A una suspensión de 5-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo (3,00 g, 12,9 mmol) obtenido en el

Ejemplo de Referencia 17 y N-bromosuccinimida (2,53 g, 14,2 mmol) en cloroformo (60 ml) se le añadió 2,2'-azobis(isobutironitrilo) (106 mg, 645 μ mol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, al residuo concentrado se le añadió acetato de etilo, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (3,17 g, 79%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,36 (3H, t, J = 6,9 Hz), 4,39 (2H, c, J = 6,9 Hz), 5,38 (2H, s), 7,67-7,69 (1H, m), 7,77-7,87 (2H, m), 12,66 (1H, s a).

Ejemplo de Referencia 126

5-[[metil(fenilmetil)amino]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo

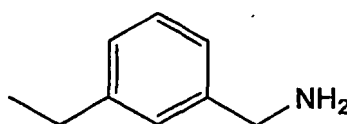


A una suspensión de 5-(bromometil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo (300 mg, 0,964 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 125 en THF (6 ml)-DMF (2 ml) se le añadieron piridina (0,078 ml, 0,964 mmol) y N-metil-1-fenilmetanamina (117 mg, 0,964 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 N (2 ml) y agua y la mezcla se lavó con acetato de etilo. A la capa acuosa se le añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (4 ml) y el producto objeto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo concentrado se le añadió éter dietílico y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (200 mg, 59%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,67 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,50 (3H, s), 3,99 (2H, s a), 4,58 (2H, s), 4,69 (2H, c, J = 6,9 Hz), 7,56-7,71 (5H, m), 8,02 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,13-8,22 (2H, m), 12,69 (1H, s a).

Ejemplo de Referencia 127

1-(3-etilfenil)metanamina



(Etapa 1)

Una suspensión de 1-bromo-3-etilbenceno (2,00 g, 10,8 mmol), cianuro de cinc (698 mg, 5,94 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (624 mg, 0,540 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 80 °C durante 4 h en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y al residuo concentrado se le añadió etanol. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró para dar 3-etilbenzonitrilo en forma de un aceite de color pardo (1,07 g, 76%).

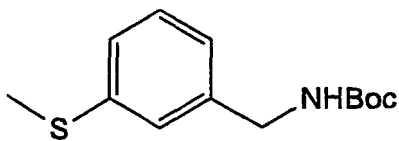
(Etapa 2)

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color verde pálido a partir de 3-etilbenzonitrilo obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 127 mediante un método similar al del Ejemplo de Referencia 85 (400 mg, 39%).

^1H RMN (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,18 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,58 (2H, c, J = 7,6 Hz), 3,20-3,35 (4H, m), 6,99-7,66 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 128

[[3-(metiltio)fenil]metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

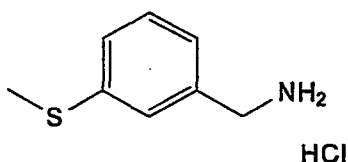


A una solución de ácido [3-(metiltio)fenil]acético (6,81 g, 37,4 mmol) en tolueno (120 ml) se le añadieron trietilamina (3,97 g, 39,2 mmol) y difenilfosforil azida (10,8 g, 39,2 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después con calentamiento a 90 °C durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió 2-metil-2-propanol (71,5 ml, 747 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 90 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 14%-17%/hexano) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (5,00 g, 53%).

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ: 1,46 (9H, s), 2,48 (3H, s), 4,28 (1H, d, J = 5,8 Hz), 4,82 (1H, s a), 7,02-7,28 (4H, m).

10 Ejemplo de Referencia 129

hidrocloruro de 1-[3-(metiltio)fenil]metanamina

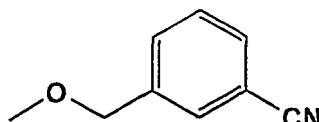


A una solución de {[3-(metiltio)fenil]metil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (4,90 g, 19,3 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 128 en acetato de etilo (25 ml) se le añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (19,3 ml, 77,4 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Se añadió éter dietílico (50 ml), y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (3,33 g, 91%).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,50 (3H, s), 3,99 (2H, s), 7,27-7,23 (2H, m), 7,31-7,37 (1H, m), 7,44 (1H, s), 8,45 (3H, s a).

20 Ejemplo de Referencia 130

3-[(metiloxi)metil]benzonitrilo

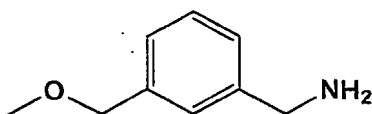


A una suspensión de metilato sódico (3,03 g, 56,1 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió una solución de 3-(bromometil)benzonitrilo (10,0 g, 51,0 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron DMF (30 ml) y metilato sódico (1,21 g, 22,4 mmol), y la mezcla se agitó de nuevo a temperatura ambiente durante 8 h. El THF y el metanol se evaporaron a presión reducida y el residuo concentrado se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua (3 veces) y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (7,04 g, 94%).

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ: 3,42 (3H, s), 4,48 (2H, s), 7,41-7,49 (1H, m), 7,54-7,64 (3H, m).

Ejemplo de Referencia 131

1-[3-[(metiloxi)metil]fenil]metanamina



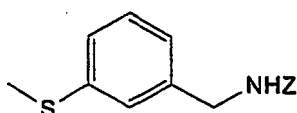
A una suspensión de hidruro de aluminio y litio (2,90 g, 61,2 mmol) en éter dietílico (70 ml) se le añadió gota a gota una solución de 3-[(metiloxi)metil]benzonitrilo (6,00 g, 40,8 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 130 en éter

- 5 dietílico (50 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se calentó a reflujo durante 1 h. Se añadió de nuevo hidruro de litio y aluminio (1,00 g, 21,1 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Después de enfriar a 0 °C, se añadieron gota a gota agua (60 ml) y una solución acuosa 4 N de hidróxido sódico (80 ml). El material insoluble se retiró por filtración a través de celite y el filtrado se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (4,43 g, 72%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,40 (3H, s), 3,88 (2H, s), 4,46 (2H, s), 7,19-7,36 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 132

- 10 {[3-(metiltio)fenil]metil}carbamato de fenilmetilo

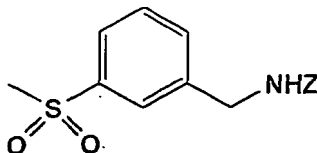


- 15 A una solución de ácido [3-(metiltio)fenil]acético (1,00 g, 5,49 mmol) en tolueno (20 ml) se le añadieron trietilamina (0,583 g, 5,76 mmol) y difenilfosforil azida (1,76 g, 5,76 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después con calentamiento a 90 °C durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió alcohol bencílico (0,653 g, 6,04 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 90 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 25%/hexano) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (1,33 g, 80%).

^1H RMN (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,46 (3H, s), 4,34-4,40 (2H, m), 5,14 (2H, s), 7,16-7,39 (9H, m).

Ejemplo de Referencia 133

- 20 {[3-(metilsulfonyl)fenil]metil}carbamato de fenilmetilo

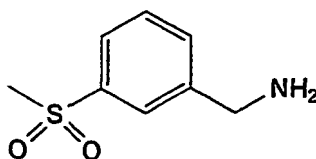


- 25 A una solución de {[3-(metiltio)fenil]metil}carbamato de fenilmetilo (0,710 g, 2,47 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 132 en cloroformo (10 ml) se le añadió ácido 3-cloroperbenzoico (1,24 g, 4,94 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo concentrado se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50%/hexano) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (0,540 g, 68%);

- 30 ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ : 3,03 (3H, s), 4,47 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 5,14 (2H, s), 5,30 (1H, m), 7,30-7,38 (5H, m), 7,52-7,57 (2H, m), 7,82-7,86 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 134

- 1-[3-(metilsulfonyl)fenil]metanamina



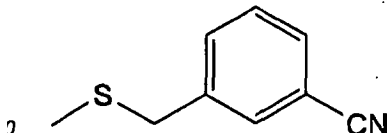
- 35 A una solución de {[3-(metilsulfonyl)fenil]metil}carbamato de fenilmetilo (0,490 g, 1,53 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 133 en MeOH (10 ml) se le añadió Pd al 10%-C (200 mg), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 1,5 h. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (251 mg, 88%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,06 (3H, s), 4,00 (2H, s), 7,54 (1H, t, $J = 7,5$ Hz), 7,64 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,83 (1H, d,

J = 7,5 Hz), 7,93 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 135

3-[(metiltio)metil]benzonitrilo

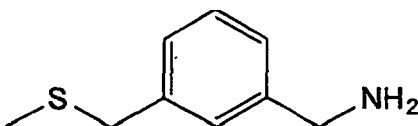


- 5 A una suspensión de metanotiolato sódico (3,75 g, 53,6 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió 3-(bromometil)benzonitrilo (10,0 g, 51,0 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó con agua (3 veces) y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (8,16 g, 98%).

- 10 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 2,00 (3H, s), 3,68 (2H, s), 7,43 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,54-56 (2H, m), 7,61 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 136

1-(3-[(metiltio)metil]fenil)metanamina

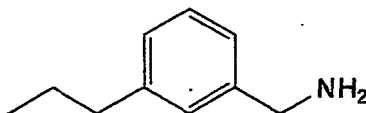


- 15 El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (3,35 g, 82 %) a partir de 3-[(metiltio)metil]benzonitrilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 135 mediante un método similar al del Ejemplo de Referencia 131.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 2,01 (3H, s), 3,68 (2H, s), 3,87 (2H, s), 7,17-7,33 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 137

1-(3-propilfenil)metanamina



20

(Etapa 1)

- 25 Una suspensión de 3-(bromometil)benzonitrilo (1,25 g, 6,38 mmol), tetraetiltina (3,00 g, 12,8 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (148 mg, 0,128 mmol) en HMPA (6 ml) se agitó a 60 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se repartió entre éter dietílico y agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20%/hexano) para dar 3-propilbenzonitrilo en forma de un aceite de color amarillo pálido (1,25 g, en bruto).

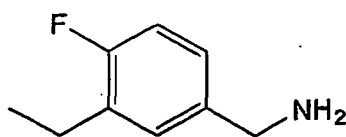
(Etapa 2)

- 30 El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (0,560 g, 59% en 2 etapas) a partir de 3-propilbenzonitrilo mediante un método similar al del Ejemplo de Referencia 131.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,95 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,60-1,68 (2H, m), 2,58 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,84 (2H, s), 7,04-7,12 (3H, m), 7,21-7,26 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 138

1-(3-etil-4-fluorofenil)metanamina



(Etapa 1)

- Una suspensión de 3-bromo-4-fluorobenzonitrilo (0,851 g, 4,26 mmol), tetraetiltina (2,00 g, 8,51 mmol) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (98,4 mg, 0,0851 mmol) en HMPA (4 ml) se agitó a 60 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20%/hexano) para dar 3-etil-4-fluorobenzonitrilo en forma de un aceite de color amarillo pálido (1,25 g, en bruto).

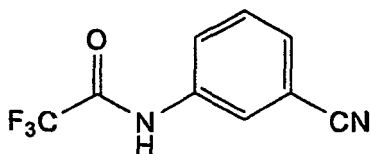
(Etapa 2)

- El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (0,354 g, 54 % en 2 etapas) a partir de 3-etil-4-fluorobenzonitrilo mediante un método similar al del Ejemplo de Referencia 131.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,23 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 2,66 (2H, c, $J = 7,5$ Hz), 3,82 (2H, s), 6,91-6,99 (1H, m), 7,07-7,16 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 139

- 15 N-(3-cianofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida

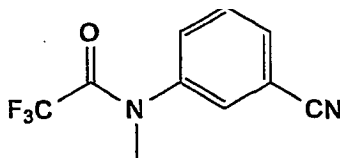


- A una solución de 3-aminobenzonitrilo (10,0 g, 84,6 mmol) y trietilamina (23,6 ml, 169 mmol) en THF (150 ml) se le añadió gota a gota ácido trifluoroacético anhídrido (18,7 g, 88,9 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 0,1 N, agua, hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y al residuo concentrado se le añadió hexano. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color pardo (16,8 g, 93%).

- ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 6,43 (1H, t, $J = 8,1$ Hz), 7,72 (1H, dt, $J = 8,1, 1,5$ Hz), 7,96 (1H, ddd, $J = 1,5, 2,1, 8,1$ Hz), 8,10 (1H, t, $J = 1,5$ Hz), 11,58 (1H, s a).

Ejemplo de Referencia 140

N-(3-cianofenil)-2,2,2-trifluoro-N-metilacetamida

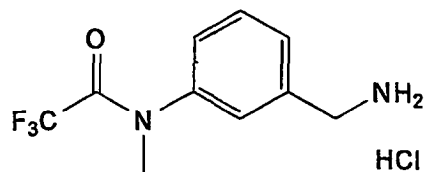


- A una solución de N-(3-cianofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (5,00 g, 23,3 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 139 y yodometano (4,97 g, 35,0 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió carbonato potásico (6,45 g, 46,7 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 N. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y al residuo concentrado se le añadió hexano-diisopropil éter. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color pardo pálido (4,70 g, 88%).

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3,30 (3H, s), 7,72 (1H, t, $J = 8,1$ Hz), 7,86 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,96 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 8,10 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 141

hidrocloruro de N-[3-(aminometil)fenil]-2,2,2-trifluoro-N-metilacetamida

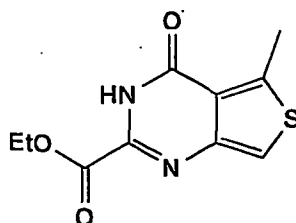


A una solución de N-(3-cianofenil)-2,2,2-trifluoro-N-metilacetamida (2,00 g, 8,77 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 140 y ácido acético (0,502 ml, 8,77 mmol) en THF (20 ml)-MeOH (20 ml) se le añadió Pd al 10%-C (2,00 g), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 2 h. El material insoluble se retiró por filtración, y el filtrado se concentró y se disolvió de nuevo en acetato de etilo. Se añadieron gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (3,5 ml) y éter dietílico y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (800 mg, 34%).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,29 (3H, s), 4,06 (2H, c, $J = 5,4$ Hz), 7,44-7,60 (4H, m), 8,46 (3H, s a).

Ejemplo de Referencia 142

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

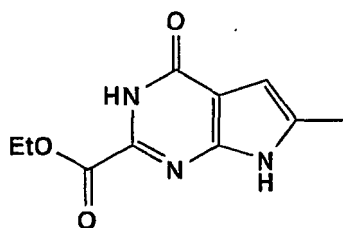


El compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color azul (1,48 g, 68%) a partir de hidrocloruro de 4-amino-2-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (sintetizado por el método descrito en Synth. Commun., 2002, 32(16), 2565) mediante un método similar al del Ejemplo de Referencia 22, Etapa 2.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,33 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,88 (3H, s), 4,34 (2H, c, $J = 7,2$ Hz), 7,79 (1H, s), 11,72 (1H, s a).

Ejemplo de Referencia 143

6-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo

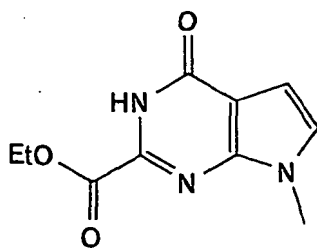


El compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (650 mg, 50%) a partir de 2-amino-5-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (sintetizado mediante un método descrito en J. Heterocyclic. Chem., 1986, 23, 1555,) mediante un método similar al del Ejemplo de Referencia 22, Etapa 2.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,33 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,31 (3H, s), 4,33 (2H, c, $J = 7,2$ Hz), 6,26 (1H, s), 11,97 (1H, s a), 12,12 (1H, s a).

Ejemplo de Referencia 144

6,7-dimetil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo

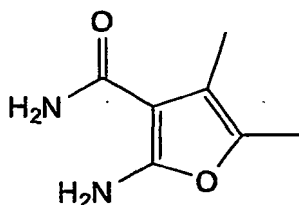


El compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (180 mg, 26%) a partir de 2-amino-1,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (sintetizado por el método descrito en J. Heterocyclic Chem., 1986, 23, 1555) mediante un método similar al del Ejemplo de Referencia 22, Etapa 2.

- 5 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,34 (3H, t, J = 6,9 Hz), 2,36 (3H, s), 3,66 (3H, s), 4,36 (2H, c, J = 7,2 Hz), 6,37 (1H, s), 12,06 (1H, s a).

Ejemplo de Referencia 145

2-amino-4,5-dimetilfuran-3-carboxamida

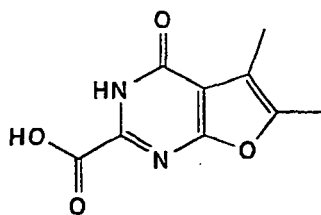


- 10 Se añadió 2-amino-4,5-dimetilfuran-3-carbonitrilo sintetizado por un método descrito en Bull. Chem. Soc. Jpn., 1970, 43, 3290, (4,50 g, 33,1 mmol) a ácido sulfúrico concentrado (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó con calentamiento a 60 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió cuidadosamente hielo pulverizado (40 g), y se añadió gota a gota amoníaco acuoso al 28% (45 ml) para ajustar la mezcla a pH 9. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y etanol y se secó a presión reducida para dar el compuesto
- 15 del título en forma de un polvo de color pardo (3,71 g, 73%).

^1H RMN (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,98 (3H, s), 2,03 (3H, s), 6,30 (2H, s a), 6,51 (2H, s a).

Ejemplo de Referencia 146

ácido 5,6-dimetil-4-oxo-3,4-dihidrofuro[2,3-d]pirimidin-2-carboxílico

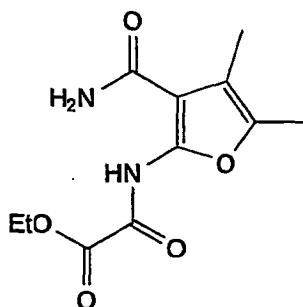


- 20 A una suspensión de 2-amino-4,5-dimetilfuran-3-carboxamida (1,50 g, 10,7 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 145 y oxalato de dietilo (6,26 g, 42,8 mmol) en etanol (70 ml) se le añadió etilato sódico (18,2 g, 53,5 mmol) a 0 °C, y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. Se añadió de nuevo etilato sódico (9,10 g, 26,7 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 15 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en ácido clorhídrico 1 N enfriado a 0 °C. El etanol se evaporó a presión reducida, y el sólido precipitado se recogió
- 25 por filtración, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color pardo (1,67 g, 75%).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,07 (3H, s), 2,15 (3H, s), 11,21 (1H, s a), 12,67 (1H, s a).

Ejemplo de Referencia 147

{[3-(aminocarbonil)-4,5-dimetilfuran-2-il]amino}(oxo)acetato de etilo

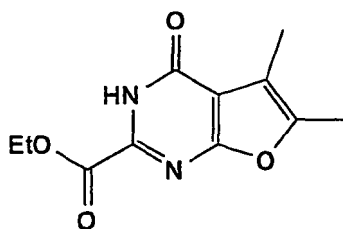


A una suspensión de ácido 5,6-dimetil-4-oxo-3,4-dihidrofuro[2,3-d]pirimidin-2-carboxílico (500 mg, 2,40 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 146 y DMF (0,1 ml) en THF (10 ml) se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (457 mg, 3,60 mmol) a 0 ° C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y al residuo concentrado se le añadieron etanol (5 ml) y THF (5 ml). Se añadió gota a gota adicionalmente piridina (0,291 ml, 3,60 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después con calentamiento a 50 ° C durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo concentrado se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, al residuo concentrado se le añadió éter dietílico-etanol. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (297 mg, 49%).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,29 (3H, t, J = 6,9 Hz), 2,02 (3H, s), 2,16 (3H, s), 4,28 (2H, c, J = 6,9 Hz), 6,85-7,38 (2H, m), 11,17 (1H, s a).

Ejemplo de Referencia 148

15 5,6-dimetil-4-oxo-3,4-dihidrofuro[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo

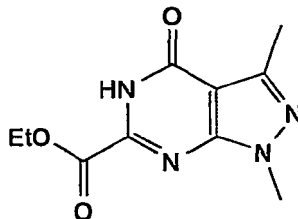


A una suspensión de {[3-(aminocarbonil)-4,5-dimetilfuran-2-il]amino}(oxo)acetato de etilo (280 mg, 1,10 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 147 en tolueno (20 ml) se le añadió p-tolueno sulfónico monohidrato (105 mg, 0,550 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo concentrado obtenido se cristalizó en etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (150 mg, 58%).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,33 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,19 (3H, s), 2,34 (3H, s), 4,35 (2H, c, J = 7,2 Hz), 12,81 (1H, s a).

25 Ejemplo de Referencia 149

1,3-dimetil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo



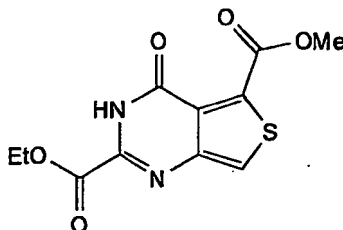
A una solución de 5-amino-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida (3,00 g, 19,5 mmol) sintetizada por el método descrito en J. Org. Chem., 1956, 21, 1240 y oxalato de dietilo (11,4 g, 77,8 mmol) en etanol (500 ml) se le añadió

etilato sódico (33,1 g, 97,3 mmol) a 0 °C, y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en ácido clorhídrico 1 N (aproximadamente 100 ml) enfriado a 0 °C. Etanol se evaporó a presión reducida, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua y etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (2,52 g, 55%).

- 5 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,35 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,44 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,38 (2H, c, J = 7,2 Hz), 12,40 (1H, s a).

Ejemplo de Referencia 150

5-metil 4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2,5-dicarboxilato de 2-etilo

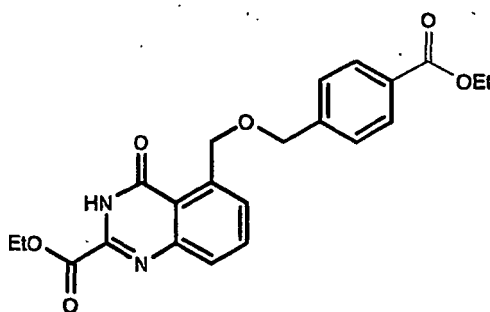


- 10 El compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (707 mg, 54%) a partir de hidrocloreto de 4-aminotieno-2,3-dicarboxilato de dimetilo (sintetizado mediante un método descrito en Synth. Commun., 2002, 32(16), 2565) mediante un método similar al del Ejemplo de Referencia 22, Etapa 2.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,34 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,88 (3H, s), 4,37 (2H, c, J = 7,2 Hz), 8,41 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 151

- 15 5-[[[4-[(etilo)carbonil]fenil]metil]oxi]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo



(Etapa 1)

- A una solución de 5-(bromometil)-4-oxo-3-[[[2-(trimetilsilil)etil]oxi]metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo (1,00 g, 2,26 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 124, Etapa 2 y 4-(hidroximetil)benzoato de etilo (408 mg, 2,26 mmol) en THF (20 ml) se le añadió una suspensión de hidruro sódico al 60% (99,4 mg, 2,49 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió cloruro de amonio saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 11%/hexano) para dar 5-[[[4-[(etilo)carbonil]fenil]metil]oxi]metil]-4-oxo-3-[[[2-(trimetilsilil)etil]oxi]metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo en forma de un aceite incoloro (310 mg, 25%).

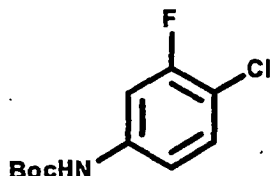
(Etapa 2)

- A una solución de 5-[[[4-[(etilo)carbonil]fenil]metil]oxi]metil]-4-oxo-3-[[[2-(trimetilsilil)etil]oxi]metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo (310 mg, 0,573 mmol) en diclorometano (8 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (2 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se evaporó a presión reducida de la mezcla de reacción, y el residuo concentrado se cristalizó en éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (211 mg, 90%).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,30-1,38 (6H, m), 4,28-4,42 (4H, m), 4,81 (2H, s), 5,23 (2H, s), 7,57 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,72-7,74 (1H, m), 7,86-7,89 (2H, m), 7,98 (2H, d, J = 8,1 Hz), 12,55 (1H, s a).

Ejemplo de Referencia 152

(4-cloro-3-fluorofenil)carbamato de 1,1-dimetiletilo

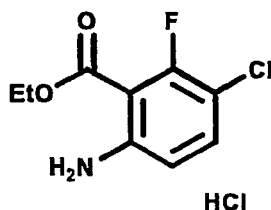


Una solución de 4-cloro-3-fluoroanilina (9,90 g, 68,0 mmol) y dicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo) (16,3 g, 74,8 mmol) en THF (100 ml) se agitó con calentamiento a 60 °C durante 15 h. Se añadió de nuevo bicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo) (4,75 g, 21,8 mmol), y la mezcla se agitó adicionalmente a 60 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y cristalizó en hexano para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (11,8 g, 71%).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,48 (9H, s), 7,24 (1H, ddd, J = 8,9, 2,4, 0,9 Hz), 7,45 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 12,2, 2,3 Hz), 9,73 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 153

hidrocloruro de 6-amino-3-cloro-2-fluorobenzoato de etilo



(Etapa 1)

A una solución de (4-cloro-3-fluorofenil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (10,0 g, 40,7 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 152 en THF (150 ml) se le añadió gota a gota n-butil litio (solución 1,6 M de hexano, 56 ml, 89,5 mmol) a -78 °C, y la mezcla se agitó a -78 °C durante 4 h. A la mezcla de reacción se le añadió clorocarbonato de etilo (4,64 g, 42,7 mmol), y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (150 ml), y la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar 3-cloro-6-((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)-2-fluorobenzoato de etilo en forma de un polvo de color amarillo pálido (12,8 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,29 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,45 (9H, s), 4,27 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 9,0, 1,5 Hz), 7,64-7,72 (1H, m), 9,58 (1H, s).

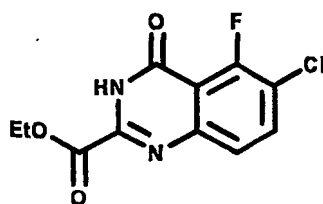
(Etapa 2)

Se disolvió 3-cloro-6-((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)-2-fluorobenzoato de etilo (12,8 g) en acetato de etilo (20 ml), se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (70 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A la mezcla de reacción se le añadió éter dietílico (70 ml), y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido se lavó con éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (8,40 g, 81% en 2 etapas).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,29 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,30 (2H, c, J = 7,1 Hz), 6,48 (3H, s), 6,63 (1H, dd, J = 9,1, 1,6 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 9,0, 8,1 Hz).

Ejemplo de Referencia 154

6-cloro-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo

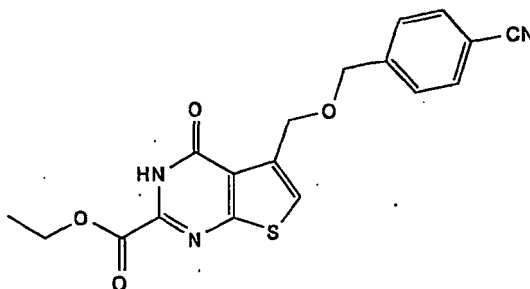


Se suspendió hidrocloreto de 6-amino-3-cloro-2-fluorobenzoato de etilo (5,00 g, 19,7 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 153 en una solución de cloruro de hidrógeno 1 N-ácido acético (100 ml), se añadió cianoformiato de etilo (2,92 g, 29,5 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 °C durante 4 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió éter dietílico (50 ml), y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido se lavó con etanol y éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (4,81 g, 90%).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,35 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,38 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 8,9, 1,5 Hz), 8,03 (1H, dd, J = 8,9, 7,5 Hz), 12,86 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 155

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



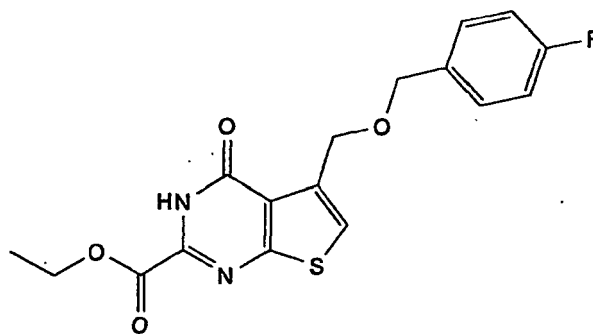
A una solución (10 ml) de 4-(hidroximetil)benzonitrilo (176 mg, 1,32 mmol) en THF se le añadió en porciones pequeñas hidruro sódico (al 60% en una dispersión de aceite, 102 mg, 2,65 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A la mezcla de reacción se le añadió 5-(bromometil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (400 mg, 1,26 mmol) obtenido en el Ejemplo 216, Etapa 1, y la mezcla se agitó adicionalmente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Al residuo concentrado se le añadió éter dietílico y el sólido precipitado se recogió por filtración. A una mezcla del sólido obtenido, hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (363 mg, 1,89 mmol), 4-dimetilaminopiridina (15,4 mg, 0,126 mmol) y THF (5 ml) se le añadió etanol (0,735 ml, 12,6 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (244 mg, 52%).

punto de fusión: 236-237 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,34 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,37 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,76 (2H, s), 4,90 (2H, d, J = 1,1 Hz), 7,59 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,71 (1H, t, J = 1,1 Hz), 7,77-7,89 (2H, m), 12,87 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 156

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



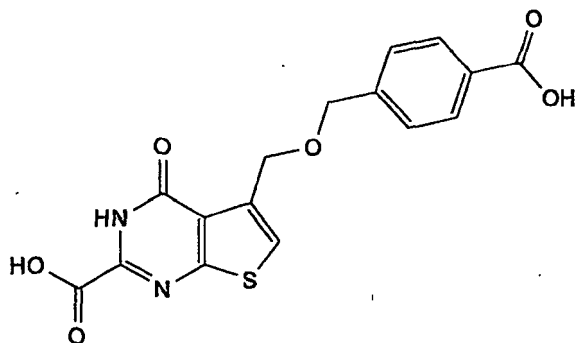
A una solución de (4-fluorofenil)metanol (0,181 ml, 1,66 mmol) en THF (10 ml) se le añadió en pequeñas porciones hidruro sódico (dispersión en aceite al 60%, 127 mg, 3,31 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A la mezcla de reacción se le añadió 5-(bromometil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (500 mg, 1,58 mmol) obtenido en el Ejemplo 216, Etapa 1, y la mezcla se agitó adicionalmente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Al residuo concentrado se le añadió éter dietílico, y el sólido precipitado se recogió por filtración. A una mezcla del sólido obtenido, hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (453 mg, 2,36 mmol), 4-dimetilaminopiridina (19,3 mg, 0,158 mmol) y THF (5 ml) se le añadió etanol (0,919 ml, 15,8 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (105 mg, 8%).

punto de fusión: 195-196 °C.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,34 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,37 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,64 (2H, s), 4,85 (2H, d, J = 1,3 Hz), 7,18 (2H, t, J = 8,9 Hz), 7,44 (2H, dd, J = 8,7, 5,7 Hz), 7,66 (1H, t, J = 1,2 Hz), 12,85 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 157

ácido 5-(((4-carboxifenil)metil)oxi)metil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxílico



A una mezcla de hidruro sódico (dispersión en aceite al 60%, 1,39 g, 36,4 mmol) y THF (43 ml) se le añadió gota a gota una solución de 5-(bromometil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (5,49 g, 17,3 mmol) obtenido en el Ejemplo 216, Etapa 1 y 4-(hidroximetil)benzoato de etilo (3,27 g, 18,2 mmol) obtenido por el método descrito en J. Am. Chem. Soc. (2004), 126 (23), 7186-7187 y similares en THF (72 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se añadió gota a gota a una mezcla de ácido clorhídrico 2 N (210 ml), acetato de etilo (70 ml) y hielo seco. Después de una adición gota a gota, la mezcla se añadió a acetato de etilo (700 ml), se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Al residuo concentrado se le añadió éter dietílico y el sólido precipitado se recogió por filtración. A una solución (58 ml) del sólido obtenido en THF se le añadieron cloruro de oxalilo (1,51 ml, 17,3 mmol) y DMF (1 gota), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo concentrado se le añadieron THF (30 ml) etanol (30 ml) y piridina (3,50 ml, 43,3 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo concentrado se le añadieron éter dietílico y ácido clorhídrico 1 N, y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó 3 veces con ácido clorhídrico 1 N, 4 veces con agua y 3 veces con éter dietílico y se secó para dar un polvo de color amarillo pálido (5,17 g). Una suspensión del sólido obtenido (3,52 g) y una solución acuosa 4 N de hidróxido sódico (10,6 ml, 42,3 mmol) en agua (45 ml), metanol (45 ml) y THF (45 ml) se agitó a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo concentrado se acidificó con ácido clorhídrico 1 N (10,6 ml) y se extrajo con THF (1000 ml). La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó

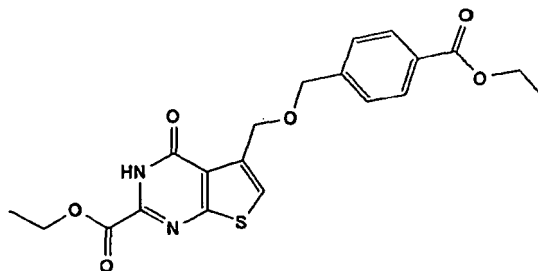
sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. La cristalización en el disolvente mixto de metanol-THF dio el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (2,88 g, 46%).

punto de fusión: 248 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,74 (2H, s), 4,89 (2H, d, J = 0,9 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,67 (1H, s), 7,94 (2H, d, J = 8,1 Hz), 12,61 (1H, s), 12,94 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 158

5-[[[4-[(etilo)carbonil]fenil]metil]oxi]metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo



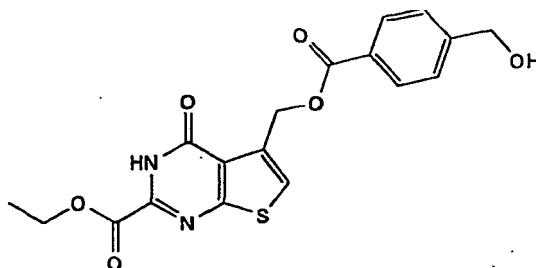
A una mezcla de ácido 5-[[[4-carboxifenil]metil]oxi]metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxílico (2,88 g, 7,99 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 157 y THF (30 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (4,60 ml, 52,7 mmol) y DMF (1 gota), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, y al residuo concentrado se le añadieron THF (15 ml) y etanol (15 ml). A la mezcla se le añadió piridina (5,69 ml, 70,3 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo concentrado se le añadieron acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 N. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó dos veces con ácido clorhídrico 1 N, 4 veces con agua y una vez con éter dietílico. Los cristales en bruto obtenidos se recrystalizaron en THF-acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (1,87 g, 56%).

punto de fusión: 181 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,34 (6H, c, J = 7,1 Hz), 4,25-4,44 (4H, m), 4,76 (2H, s), 4,90 (2H, s), 7,54 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,70 (1H, s), 7,89-8,01 (2H, m), 12,87 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 159

5-[[[4-(hidroximetil)fenil]carbonil]oxi]metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo



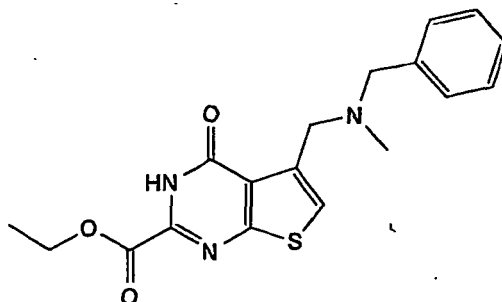
Se añadió gota a gota a una mezcla de 5-(bromometil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (1000 mg, 3,15 mmol) obtenido en el Ejemplo 216, Etapa 1, ácido 4-(hidroximetil)benzoico (504 mg, 3,31 mmol) y DMA (20 ml) a una mezcla de hidruro sódico (dispersión en aceite al 60%, 363 mg, 9,46 mmol) y DMA (10 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y 45 min y se añadió gota a gota a una mezcla de ácido clorhídrico 2 N (100 ml) y hielo seco. Después de la adición gota a gota, la mezcla se añadió a acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se seccó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado obtenido se cristalizó en acetato de etilo-éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (347 mg, 28%).

punto de fusión: 196 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,35 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,38 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,59 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,38 (1H, t, J = 5,7 Hz), 5,62 (2H, s), 7,47 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,86 (1H, s), 7,99 (2H, d, J = 8,3 Hz), 12,95 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 160

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



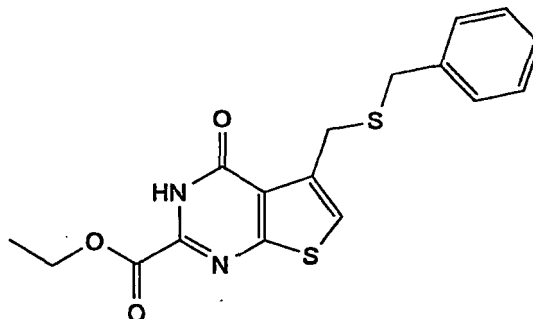
A una mezcla de 5-(bromometil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (600 mg, 1,89 mmol) obtenido en el Ejemplo 216, Etapa 1 y THF (12 ml) se le añadieron N-metil-1-fenilmetanamina (0,269 ml, 2,08 mmol) y trietilamina (0,527 ml, 3,78 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo se le añadió acetato de etilo. La mezcla se lavó con salmuera saturada, se se cósobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1-8%/acetato de etilo). Los cristales en bruto obtenidos se cristalizaron en un disolvente mixto de acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (351 mg, 52%).

punto de fusión: 129 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,33 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,32 (3H, s), 4,15 (4H, s), 4,32 (2H, c, J = 7,0 Hz), 7,28-7,51 (5H, m), 7,64 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 161

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



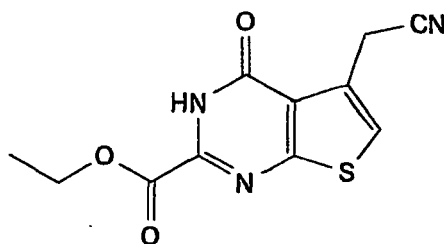
A una mezcla de 5-(bromometil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (600 mg, 1,89 mmol) obtenido en el Ejemplo 216, Etapa 1 y DMA (12 ml) se le añadieron fenilmetanotiol (0,244 ml, 2,08 mmol) y trietilamina (0,527 ml, 3,78 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se se cósobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 5-50%/hexano). Los cristales en bruto obtenidos se recrystalizaron en un disolvente mixto de acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (207 mg, 30%).

punto de fusión: 170-171 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,35 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,73 (2H, s), 3,99 (2H, s), 4,37 (2H, c, J = 7,1 Hz), 7,15-7,34 (5H, m), 7,57 (1H, s), 12,82 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 162

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



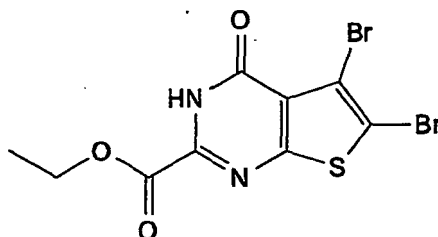
A una mezcla de 5-(bromometil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (2000 mg, 6,31 mmol) obtenido en el Ejemplo 216, etapa 1 y DMF (10 ml) se le añadió cianuro sódico (649 mg, 13,2 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color pardo pálido (300 mg, 18%).

punto de fusión: 183 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,35 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,27 (2H, d, J = 1,1 Hz), 4,37 (2H, c, J = 7,0 Hz), 7,75 (1H, s), 13,00 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 163

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



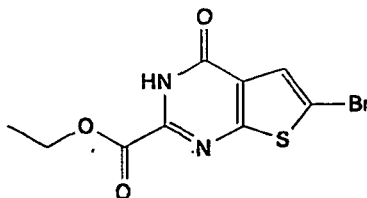
A una mezcla de 4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (1000 mg, 4,46 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 26 y ácido acético (20 ml) se le añadió bromo (6,90 ml, 134 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió adicionalmente bromo (6,90 ml, 134 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió hidrogenocarbonato sódico 1 N hasta que el color del bromo desapareció, y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó 3 veces con agua y una vez con éter dietílico y se secó para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color gris (1,20 g, 70%).

punto de fusión: 269-270 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,34 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,37 (2H, c, J = 7,0 Hz), 13,17 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 164

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



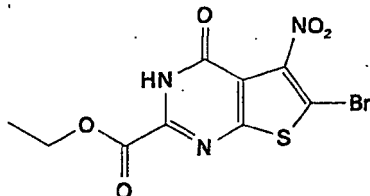
Una mezcla de 4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (1000 mg, 4,46 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 26, bromo (1,37 ml, 26,8 mmol) y ácido acético (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color gris pálido (1,25 g, 93%).

punto de fusión: 252-253 °C.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,34 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,36 (2H, c, J = 7,0 Hz), 7,67 (1H, s), 13,06 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 165

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



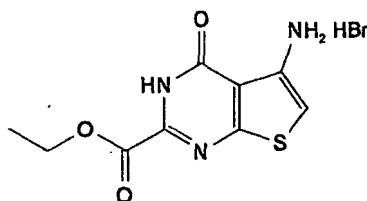
- 5 A una mezcla de 6-bromo-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (800 mg, 2,64 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 164 y ácido sulfúrico concentrado (13 ml) se le añadió nitrato sódico (269 mg, 3,17 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 30 min, la mezcla de reacción se añadió a una solución mixta de hielo-agua (200 ml) y éter dietílico (100 ml) para retirar la capa acuosa. El material insoluble en la capa superior se recogió por filtración, se lavó 4 veces con agua y dos veces con éter dietílico, y se secó para dar el compuesto del título en forma de un cristal de color amarillo pálido (734 mg, 80%).

punto de fusión: 284 °C.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,34 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,38 (2H, c, J = 7,2 Hz), 13,54 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 166

hidrobromuro de 5-amino-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo



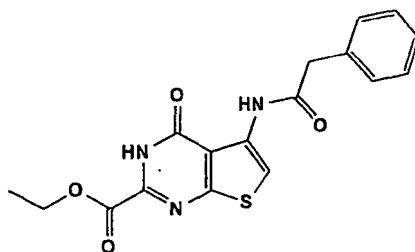
- 15 Una mezcla de 6-bromo-5-nitro-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (600 mg, 1,72 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 165, paladio al 10% sobre carbono (húmedo al 50%, 240 mg), etanol (15 ml) y THF (15 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 12 h. El catalizador se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo concentrado obtenido se cristalizó en etanol. Los cristales en bruto obtenidos se disolvieron en metanol y un insoluble material se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo concentrado obtenido se cristalizó en etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color pardo (198 mg, 36%).

punto de fusión: 201 °C.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,34 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,36 (2H, c, J = 7,2 Hz), 6,67 (1H, s), 12,88 (1H, s).

25 Ejemplo de Referencia 167

4-oxo-5-[(fenilacetil)amino]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo



- 30 A una mezcla de hidrobromuro de 5-amino-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (160 mg, 0,500 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 166 y THF (2 ml) se le añadieron cloruro de fenilacetilo (0,0727 ml, 0,550 mmol) y trietilamina (0,146 ml, 1,05 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se

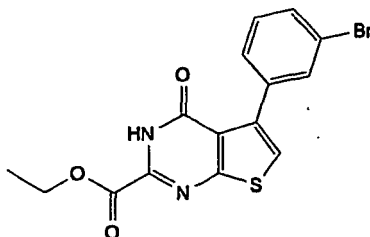
concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color púrpura pálido (138 mg, 77%).

punto de fusión: 237 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,33 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,81 (2H, s), 4,36 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,22-7,41 (5H, m), 7,92 (1H, s), 9,89 (1H, s), 13,13 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 168

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



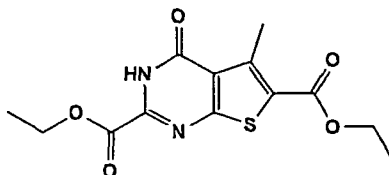
Una mezcla de ácido 2-amino-4-(3-bromofenil)tiófeno-3-carboxílico (1,00 g, 3,20 mmol), cianoformiato de etilo (0,348 ml, 3,52 mmol) y una solución 1 N (10,0 ml) de cloruro de hidrógeno en ácido acético se agitó a 90 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se se co sobre su lfato só dico anhidro y se co ncentró a pr esión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (1,05 g, 86,4%).

punto de fusión: 190 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,36 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,39 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,38 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,53-7,60 (2H, m), 7,75 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,86 (1H, s), 12,88 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 169

5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2,6-dicarboxilato de dietilo



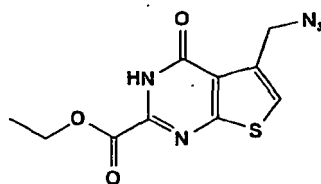
Una mezcla de 5-amino-3-metiltiófeno-2,4-dicarboxilato de dietilo (5,00 g, 19,4 mmol), cianoformiato de etilo (2,11 ml, 21,4 mmol) y una solución 1 N (50,0 ml) de cloruro de hidrógeno en ácido acético se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo concentrado se cristalizó en éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (4,98 g, 82,6%).

punto de fusión: 237-238 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,33 (6H, c, J = 7,2 Hz), 2,85 (3H, s), 4,29-4,41 (4H, m), 13,06 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 170

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



A una mezcla de 5-(bromometil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (2000 mg, 6,31 mmol)

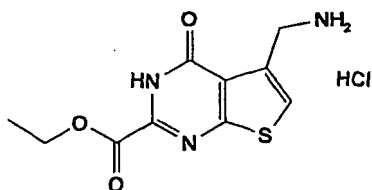
obtenido en el Ejemplo 216, Etapa 1 y DMF (20 ml) se le añadió azida sódica (861 mg, 13,2 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó 5 veces con agua y una vez con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (1330 mg, 76%).

punto de fusión: 192 °C.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,35 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,37 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,76 (2H, s), 7,81 (1H, s), 12,97 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 171

10 hidrocloreto de 5-(aminometil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo



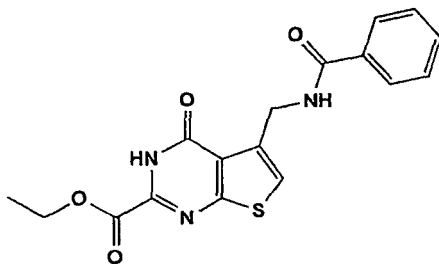
15 Una mezcla de 5-(azidometil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (100 mg, 0,358 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 170, una solución 2 N en etanol de cloruro de hidrógeno (0,268 ml, 1,07 mmol) paladio al 10% sobre carbón (húmedo al 50%) (25,0 mg), etanol (1 ml) y THF (1 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 1 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo concentrado obtenido se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (104 mg, 94%).

punto de fusión: 262-263 °C.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,35 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,05-4,64 (4H, m), 7,87 (1H, s), 8,34 (3H, s), 13,23 (1H, s).

20 Ejemplo de Referencia 172

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



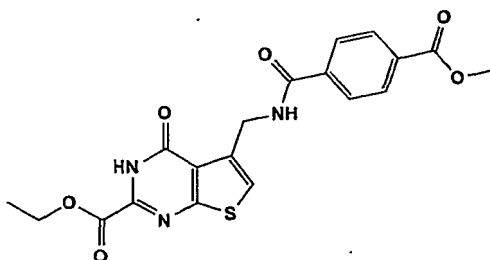
25 A una mezcla de hidrocloreto de 5-(aminometil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (250 mg, 0,863 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 171 y THF (3,0 ml) se le añadieron cloruro de benzoilo (0,110 ml, 0,949 mmol) y trietilamina (0,253 ml, 1,81 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, salmuera saturada, ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (223 mg, 72%).

30 punto de fusión: 204 °C.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,35 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,38 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,80 (2H, d, J = 4,9 Hz), 7,43-7,60 (4H, m), 7,86-7,94 (2H, m), 9,03 (1H, t, J = 5,7 Hz), 12,93 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 173

5-[[[4-[(metiloxi)carbonyl]fenil]carbonyl]amino]metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo



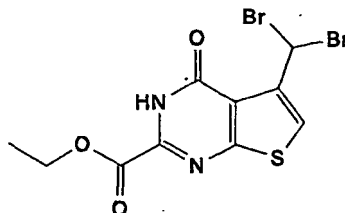
A una mezcla de ácido 4-[(metiloxi)carbonil]benzoico (373 mg, 2,07 mmol) y THF (5,0 ml) se le añadieron cloruro de oxalilo (0,450 ml, 5,18 mmol) y DMF (1 gota), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo concentrado se le añadió THF (5,0 ml). A esta mezcla se le añadieron hidrocloreto de 5-(aminometil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (500 mg, 1,73 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 171 y trietilamina (0,960 ml, 6,90 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, salmuera saturada, ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (558 mg, 82%).

punto de fusión: 236 °C.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,35 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,89 (3H, s), 4,37 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,82 (2H, d, J = 5,5 Hz), 7,52 (1H, s), 7,77-8,22 (4H, m), 9,23 (1H, s), 12,93 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 174

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



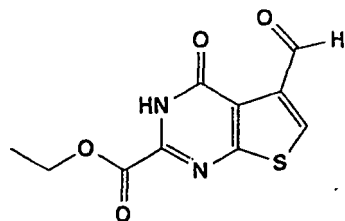
Una mezcla de 5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (3000 mg, 12,6 mmol) obtenido por el método descrito en la patente de Estados Unidos N° 4.054.656 y similares, N-bromosuccinimida (5,15 g, 29,0 mmol) y 2,2'-azobis(isobutironitrilo) (207 mg, 1,26 mmol) se agitó en tetracloruro de carbono (60 ml) a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadieron acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (4,62 g, 93%).

punto de fusión: 214-215 °C.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,35 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,38 (2H, c, J = 7,0 Hz), 7,57 (1H, d, J = 0,6 Hz), 8,26 (1H, s), 13,15 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 175

5-formil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo



Una mezcla de 5-(dibromometil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (4,00 g, 10,1 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 174 y ácido clorhídrico 1 N (51,0 ml, 50,5 mmol) se agitó en un disolvente

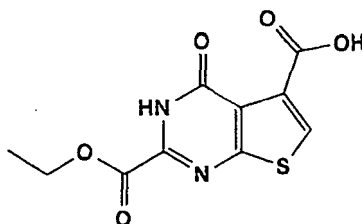
mixto de THF (40 ml) y MeOH (40 ml) a 60 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (2,26 g, 89%).

5 punto de fusión: 213-214 °C.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,36 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,39 (2H, c, J = 7,2 Hz), 8,61 (1H, s), 10,51 (1H, s), 13,29 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 176

ácido 2-[(etiloxi)carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico



10

A una mezcla de 5-formil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (1,70 g, 6,74 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 175, acetonitrilo (20 ml) y agua (20 ml) se le añadió clorito sódico (2,43 g, 27,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se acidificó con ácido clorhídrico 1 N. Se añadieron acetato de etilo y THF, y la capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (1,33 g, 73%).

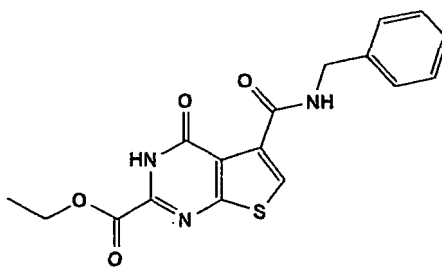
15

punto de fusión: 258 °C.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,36 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,41 (2H, c, J = 7,0 Hz), 8,68 (1H, s).

20 Ejemplo de Referencia 177

4-oxo-5-[[[(fenilmetil)amino]carbonil]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo



25

A una mezcla de ácido 2-[(etiloxi)carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico (400 mg, 1,49 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 176 y THF (10 ml) se le añadieron cloruro de oxalilo (0,390 ml, 4,47 mmol) y DMF (0,0500 ml, 0,646 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. A una suspensión del residuo concentrado en THF (10 ml) se le añadieron benzilamina (0,326 ml, 2,98 mmol) y trietilamina (0,415 ml, 2,98 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N, una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (373 mg, 70%).

30

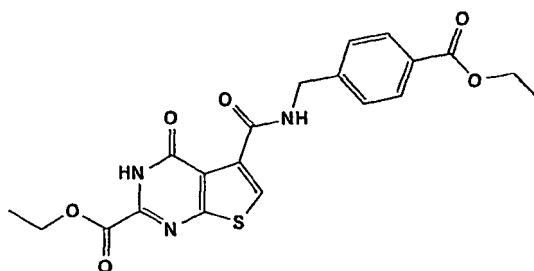
punto de fusión: 215-216 °C.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,35 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,39 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,56 (2H, d, J = 5,5 Hz), 7,13-7,53 (5H, m), 8,56 (1H, s), 11,24 (1H, s), 13,52 (1H, s).

35

Ejemplo de Referencia 178

5-[[[4-[(etiloxi)carbonil]fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo



5 A una mezcla de ácido 2-[(etiloxi)carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico (600 mg, 2,24 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 176 y THF (6 ml) se le añadieron cloruro de oxalilo (0,590 ml, 6,72 mmol) y DMF (0,0500 ml, 0,650 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. A una suspensión del residuo concentrado en THF (6 ml) se le añadieron hidrocloreuro de 4-(aminometil)benzoato de etilo (966 mg, 4,48 mmol) y trietilamina (1,20 ml, 8,96 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N, una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (771 mg, 80%).

punto de fusión: 227-228 °C.

15 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,31 (3H, t, J = 6,2 Hz), 1,36 (3H, t, J = 6,2 Hz), 4,31 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,40 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,65 (2H, d, J = 5,5 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,93 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,57 (1H, s), 11,27 (1H, s), 13,53 (1H, s).

Ejemplo de Formulación 1

(1) Compuesto del Ejemplo 1	50 mg
(2) Lactosa	34 mg
(3) Almidón de Maíz	10,6 mg
(4) Almidón de Maíz (concentrado)	5 mg
(5) Estearato de Magnesio	0,4 mg
(6) Carboximetilcelulosa cálcica	20 mg

20 Los puntos (1) - (6) mencionados anteriormente se mezclaron mediante un método convencional y se comprimieron mediante una compresora para proporcionar comprimidos.

Ejemplo de Formulación 2

(1) Compuesto del Ejemplo 2	10,0 mg
(2) Lactosa	60,0 mg
(3) Almidón de maíz	35,0 mg
(4) Gelatina	5 mg
(5) Estearato de Magnesio	2,0 mg

- 5 Se granuló una mezcla del compuesto del Ejemplo 2 (10,0 mg), lactosa (60,0 mg) y almidón de maíz (35,0 mg) usando solución de gelatina acuosa al 10% (0,03 ml, 3,0 mg como gelatina) y se hizo pasar a través de un filtro de malla de 1 mm, se secó a 40 °C y se hizo pasar a través de un filtro de nuevo. Los gránulos así obtenidos se mezclaron con estearato de magnesio (2,0 mg) y se comprimieron. El comprimido núcleo obtenido se recubrió con azúcar con una suspensión acuosa de sacarosa, dióxido de titanio, talco y goma arábiga. El comprimido recubierto se pulió con cera de abeja para proporcionar un comprimido recubierto.

10 **Ejemplo de Formulación 3**

(1) Compuesto del Ejemplo 3	10,0 mg
(2) Lactosa	70,0 mg
(3) Almidón de maíz	50,0 mg
(4) Almidón soluble	7,0 mg
(5) Estearato de magnesio	3,0 mg

- 15 El compuesto del Ejemplo 3 (10,0 mg) y el estearato de magnesio (3,0 mg) se granularon con una solución acuosa (0,07 ml) de almidón soluble (7,0 mg como almidón soluble), se secaron y mezclaron con lactosa (70,0 mg) y almidón de maíz (50,0 mg). La mezcla se comprimió para proporcionar comprimidos.

Ejemplo Experimental 1 Actividad inhibidora de MMP-13

[Método]

- 20 A 10 µg de precursor de MMP-13 (GenzymeTechnique) se añadieron 1 ml de tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM (pH 7,5), CaCl₂ 10 mM, NaCl 150 mM, Brij-35 al 0,05%) y se añadió ácido 4-aminofenilmercúrico (Sigma) a la concentración final de 1 mM. El precursor de MMP-13 se activó incubando a 37 °C durante 2 horas.

- 25 En una placa negra de 96 pocillos (Corning), a 6, 3 ng/ml de solución de MMP-13 (49 µl) diluida con tampón de ensayo, se añadió al compuesto de ensayo (1 µl) diluido con dimetil sulfoxido (DMSO) y para comenzar la reacción enzimática se añadió Cy3-PLGLK (Cy5Q) AR-NH₂ 620 nM (50 µl, sintetizado por Amersham Biosciences) en tampón de ensayo. Después de incubación a 37 °C durante 40 minutos, se añadió solución EDTA 500 mM (6 µl) para detener la reacción. Para realizar las mediciones, se usó Farcyte (Amersham Biosciences) para medir una longitud de onda de excitación 535 nm y una longitud de onda 595 nm. La actividad inhibidora enzimática se calculó como tasa inhibidora (% de inhibición) por la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de inhibición} = 100 - (X - C) / (T - C) \times 100$$

T: valor del pocillo con adición de DMSO en lugar del compuesto de ensayo

- 30 C: valor del pocillo con adición de DMSO en lugar del compuesto de ensayo y adición de solución de EDTA antes de la adición de la solución sustrato

X: valor del pocillo con adición del compuesto de ensayo

[Resultados]

A continuación se describen las tasas inhibitoras de la actividad de MMP-13 del compuesto (1 μ M).

Compuesto Ejemplo	Tasa inhibitora de la actividad de MMP-13 (%)
1	91
179	99
209	94
217	100
286	97
287	98
339	96
341	98
366	93
383	91
384	91
385	96
386	94

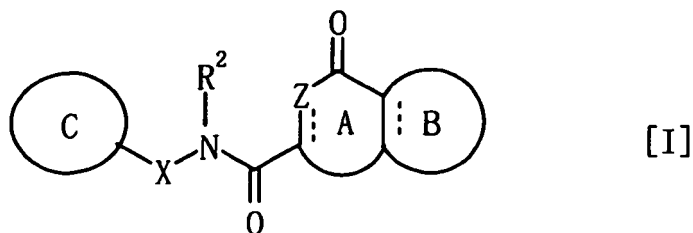
Aplicabilidad Industrial

- 5 Dado que el compuesto [I] o una sal del mismo de la presente invención, poseen una acción inhibitora de MMP superior, particularmente una acción inhibitora de MMP-13, estos son útiles como fármacos inocuos para la profilaxis o el tratamiento de todas las enfermedades asociadas con MMP, tales como artropatías (por ejemplo, osteoartritis, artritis reumatoide y similares), osteoporosis, cáncer, enfermedades periodontales, úlcera corneal, úlcera crónica, reabsorción ósea patológica (enfermedad de Paget y similar), nefritis, angiogénesis, aneurisma, arterioesclerosis, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cirrosis hepática, enfermedades autoinmunes (enfermedad de Crohn, enfermedad de Sjogren y similar), infiltración o metástasis de cáncer y similar o como anticonceptivos.

La presente solicitud se basa en una solicitud de patente N° 2004-135596 presentada en Japón, cuyo contenido se incorpora por referencia en la presente memoria.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula

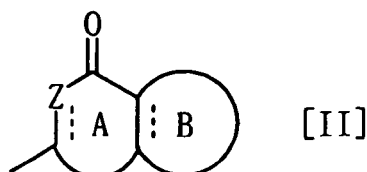


5 en la que el anillo A es un heterociclo que contiene nitrógeno de 6 miembros que contiene además de un átomo de carbono 2 átomos de nitrógeno, el anillo B es un homociclo monocíclico opcionalmente sustituido o un heterociclo monocíclico opcionalmente sustituido, Z es N o NR¹ (R¹ es un átomo de hidrógeno), --- es un enlace sencillo o un doble enlace, R² es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, X es un grupo alquileo opcionalmente sustituido, el anillo C es (1) un homociclo opcionalmente sustituido o (2) un heterociclo opcionalmente sustituido distinto de un anillo representado por la fórmula

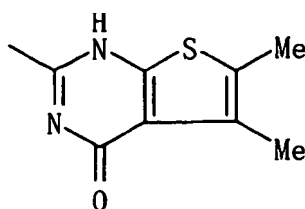


(X' es S, O, SO o CH₂), y al menos uno del anillo B y el anillo C tiene uno o más sustituyentes, o una sal del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que, cuando la estructura parcial representada por la fórmula

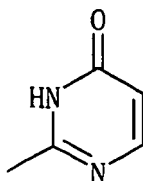


es



X es un separador opcionalmente sustituido que tiene 1, 3 ó 4 átomos de carbono o una sal del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el anillo A es

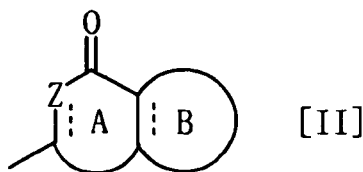


o una sal del mismo.

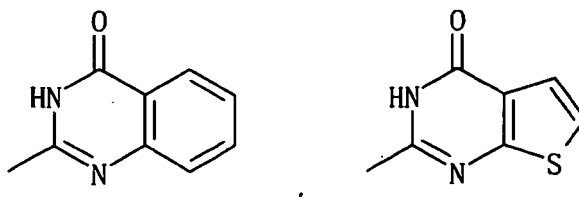
20 4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el anillo B es un heterociclo monocíclico de opcionalmente sustituido de 5 ó 6 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre o una sal del mismo.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el anillo B es un anillo de benceno opcionalmente sustituido o una sal del mismo.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que la estructura parcial representada por la fórmula

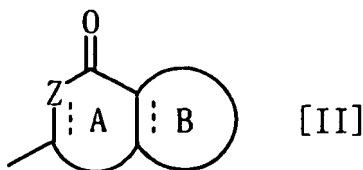


5 es

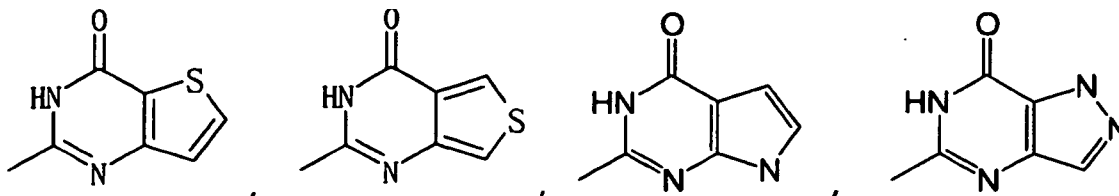


o una sal del mismo.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que la estructura parcial representada por la fórmula



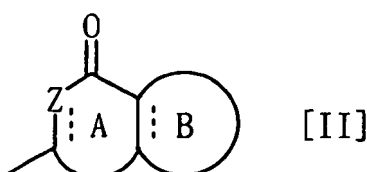
10 es



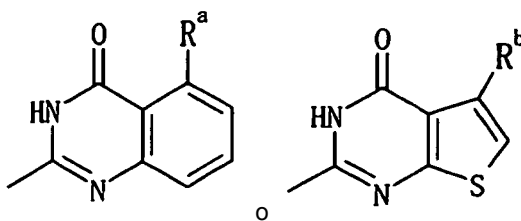
o una sal del mismo.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el sustituyente del anillo B se selecciona entre (1) un grupo alquilo C₁₋₆, (2) un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con un aralquilo C₇₋₁₆ opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, (3) un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con un aril C₆₋₁₄-aminocarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, (4) un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con un aril C₆₋₁₄-carbonilamino opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, (5) un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con un arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, (6) un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, (7) un grupo aralquilo C₇₋₁₆ opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, (8) un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, (9) un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido con un aralquilo C₇₋₁₆ opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, (10) un grupo amino opcionalmente sustituido con aralquil C₇₋₁₆-carbonilo y (11) átomos de halógeno, o de los mismos.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que la estructura parcial representada por la fórmula



es



en las que cada uno de R^a y R^b es (1) un grupo alquilo C_{1-6} , (2) un grupo alquilo C_{1-6} sustituido con un aralquilo C_{7-16} opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, (3) un grupo alquilo C_{1-6} sustituido con un aril C_{6-14} -aminocarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, (4) un grupo alquilo C_{1-6} sustituido con un aril C_{6-14} -carbonilamino opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, (5) un grupo alquilo C_{1-6} sustituido con un arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, (6) un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, (7) un grupo aralquilo C_{7-16} opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, (8) un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, (9) un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido con un aralquilo C_{7-16} opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo o (10) un grupo amino opcionalmente sustituido con un aralquilo C_{7-16} -carbonilo o una sal de los mismos.

10. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es un grupo metileno opcionalmente sustituido o una sal del mismo.

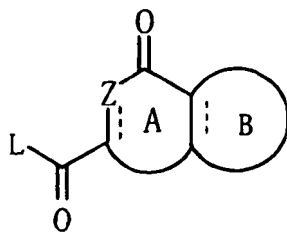
11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el anillo C es un anillo de benceno opcionalmente sustituido o un anillo de piridina opcionalmente sustituido o una sal de los mismos.

12. El compuesto de la reivindicación 1, que es ácido 4-[2-({6-fluoro-2-([3-(metoxi)fenil]metil)amino}carbonil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il]oxi]etil]benzoico, ácido 4-[2-({3-cloro-4-fluorofenil]metil)amino}carbonil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il]oxi]etil]benzoico, ácido 4-[2-({4-fluoro-3-metilfenil]metil)amino}carbonil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il]oxi]etil]benzoico, ácido 4-[2-({3-(metoxi)fenil]metil)amino}carbonil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il]oxi]etil]benzoico o una sal de los mismos.

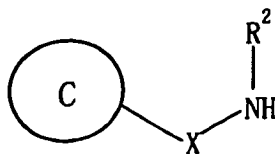
13. Un agente farmacéutico que comprende el compuesto de la reivindicación 1 o una sal del mismo.

14. Un agente farmacéutico de la reivindicación 13, que es un agente para la profilaxis o el tratamiento de osteoartritis o artritis reumatoide.

15. Un método de producción del compuesto de la reivindicación 1 o una sal del mismo, que comprende [1] hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula

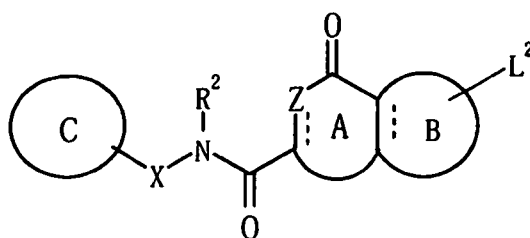


en la que L es un grupo saliente, y los demás símbolos son como se han definido en la reivindicación 1, o una sal del mismo, con un compuesto representado por la fórmula



en la que cada símbolo es como se ha definido en la reivindicación 1, o una sal del mismo, o

[2] hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula



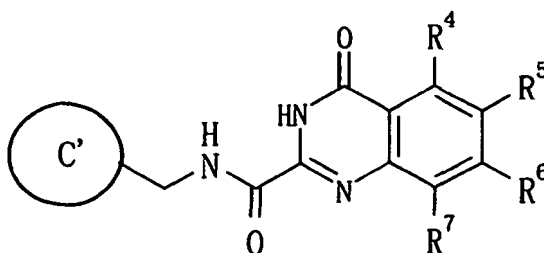
en la que L^2 es un grupo saliente, y los demás símbolos son como se han definido en la reivindicación 1, o una sal del mismo, con un compuesto representado por la fórmula R-H, en la que R es un sustituyente del anillo B, o una sal del mismo.

5 16. Un inhibidor de metaloproteinasa de la matriz que comprende un compuesto que se ha definido en la reivindicación 1, o una sal del mismo.

17. El inhibidor de la reivindicación 16, en el que la metaloproteinasa de la matriz es la metaloproteinasa de la matriz 13 (MMP-13).

10 18. Compuesto como se ha definido en la reivindicación 1 o una sal del mismo, para su uso como un inhibidor de la metaloproteinasa de la matriz.

19. Un compuesto como se ha definido en la reivindicación 1, representado por la fórmula



en la que cada uno de R^4 , R^5 , R^6 y R^7 es

(i) un átomo de hidrógeno,

15 (ii) un átomo de halógeno,

(iii) un grupo ciano,

(iv) un grupo hidroxilo,

(v) un grupo amino opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo aralkilo C_{7-16} opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi C_{1-6} , (b) un grupo alquil C_{1-6} -carbonilo opcionalmente sustituido con un grupo arioxi C_{6-14} y (c) un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} ,

20 (vi) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) un grupo alcoxi C_{1-6} , (c) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y (d) un aralkiloxi C_{7-16} opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo,

25 (vii) un grupo arilo C_{6-14} ,

(viii) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) un grupo hidroxilo, (c) un grupo cicloalquilo C_{3-7} , (d) un grupo aralkiloxi C_{7-16} , (e) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que tiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, (f) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, que opcionalmente tienen un grupo carboxilo, y (g) un grupo arilcarbonilo C_{6-14} ,

30 (ix) un grupo aralkiloxi C_{7-16} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) un grupo ciano, (c) un grupo carboxilo, (d) un grupo alquilo C_{1-6} que tiene opcionalmente un grupo carboxilo, (e) un grupo alcoxi C_{1-6} que tiene opcionalmente un grupo carboxilo, (f) un grupo amino, (g) un grupo alcocarbonilo C_{1-6} , (h) un grupo carbamoilo, (i) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un

átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, (j) un grupo amina-sulfonilamino que tiene opcionalmente un grupo alcóxicarbonilo C₁₋₆, y (k) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre,

- 5 (x) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,
 - (xi) un grupo tiol,
 - (xii) un grupo alquiltio C₁₋₆,
 - (xiii) un grupo aralquiltio C₇₋₁₆
- 10 (xiv) un heterociclo aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo tio de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre,
 - (xv) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆,
 - (xvi) un grupo carbamoilo,
- 15 (xvii) un grupo mono- o di-alquilamino C₁₋₆-tiocarboniloxi,
 - (xviii) un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo C₁₋₆-tio,
 - (xix) un grupo nitró
 - (xx) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,
- 20 el anillo C' es un anillo arilo C₆₋₁₄ o un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre
 - (i) un átomo de halógeno,
 - (ii) un grupo ciano,
- 25 (iii) un grupo amino opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre (a) alquilo C₁₋₆ que tiene opcionalmente alcoxi C₁₋₆, (b) alquil C₁₋₆-carbonilo, (c) alquilsulfonilo C₁₋₆, (d) alcoxi C₁₋₆-carbonilo, (e) alcoxi C₁₋₆-carbonil-carbonilo, (f) alcoxi C₁₋₆-carbonil-alquil C₁₋₆-carbonilo y (g) un heterociclo no aromático de 5 a 8 miembros que tiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno-carbonilo,
- 30 (iv) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) alquil C₁₋₆-carbonilamino, (c) alquilsulfonilamino C₁₋₆, (d) un heterociclo no aromático de 5 a 8 miembros que tiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno-carbonilamino, (e) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonil-carbonilamino, (f) un heterociclo aromático de 5 a 8 miembros que tiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno-carbonilamino y (g) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,
- 35 (v) un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) amino que tiene opcionalmente alcoxi C₁₋₆-carbonilo, (c) alcoxi C₁₋₆ y (d) carboxilo,
- 40 (vi) un grupo aralquilo C₇₋₁₆ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆,
 - (vii) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) alcoxi C₁₋₆, (c) alcoxi C₁₋₆-carbonilo, (d) carboxilo, (e) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, (f) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno y (g) carbamoilo que tiene opcionalmente alquilo C₁₋₆,
 - (viii) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno y (b) alcoxi C₁₋₆,

(ix) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) amino que tiene opcionalmente alcoxi C₁₋₆-carbonilo, (c) alcoxi C₁₋₆ y (d) carboxilo,

(x) un grupo aralquiloxi C₇₋₁₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) alcoxi C₁₋₆, (c) alquilenodioxo C₁₋₃ y (d) arilo C₆₋₁₄,

- 5 (xi) un grupo oxi heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,

(xii) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre opcionalmente sustituido con arilo C₆₋₁₄ que tiene opcionalmente un átomo de halógeno,

- 10 (xiii) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,

(xiv) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo y

(xv) un grupo alquilureido C₁₋₆

- 15 con la condición de que cuando R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ sean átomos de hidrógeno, el anillo C' sea un anillo aromático o un heterociclo que contenga de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, que tenga el sustituyente o los sustituyentes que se han mencionado anteriormente, o una sal de los mismos.

20. El compuesto de la reivindicación 19, que es ácido 4-[[[6-fluoro-2-[[[3-(metiloxi)fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il]oxi]metil]benzoico, 5

- 20 (metiloxi)fenil]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida, ácido { 4-[[[6-fluoro-2-[[[3-(metiloxi)fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il]oxi]metil]fenil]acético, ácido 4-[[[6-fluoro-2-[[[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]metil]amino]carbonil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il]oxi]metil]benzoico, o una sal de los mismos.