



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 268 059**

(51) Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

C07D 333/00 (2006.01)

C07D 239/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **02745634 .2**

(86) Fecha de presentación : **16.07.2002**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1412362**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **28.04.2004**

(54) Título: **Tieno[2,3-d]pirimidindionas como inhibidores de la proliferación de células T.**

(30) Prioridad: **19.07.2001 GB 0117583**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2007

(73) Titular/es: **AstraZeneca AB.**
151 85 Södertälje, SE

(72) Inventor/es: **Reynolds, Rachel, Heulwen y**
Ingall, Anthony, Howard

(74) Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

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

DESCRIPCIÓN

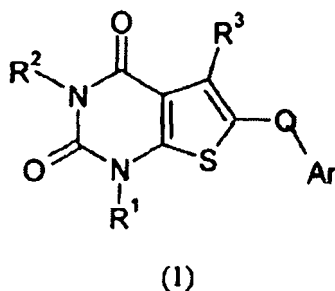
Tieno[2,3-d]pirimidindionas como inhibidores de la proliferación de células T.

La presente invención se refiere a tieno[2,3-d]-pirimidindionas, a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que las contienen, y a su uso en terapia. En particular, a su uso en la modulación de enfermedades autoinmunitarias.

Las células T desempeñan un papel importante en la respuesta inmunitaria; sin embargo, en la enfermedad autoinmunitaria, las células T son activadas inadecuadamente contra tejidos particulares, y proliferan, por ejemplo causando la inflamación asociada con artritis reumatoide. La inhibición de la proliferación de células T es beneficiosa en la modulación de la enfermedad autoinmunitaria. La presente invención se refiere a compuestos que son beneficiosos en la modulación de la enfermedad autoinmunitaria.

Se sabe que los compuestos de los documentos WO 2000/12514 y W02001/038489 son útiles para modular la respuesta inmunitaria. Estas Solicitudes abarcan compuestos que tienen un enlace amídico -C-N- en la posición 5 del sistema anular de tienopirimidina. Estos compuestos existen como rotámeros de interconversión lenta, debido a la combinación de rotaciones lentas alrededor del enlace C-N amídico, y alrededor del enlace desde el carbonilo amídico al núcleo de tienopirimidina; la velocidad de interconversión es tal que los isómeros se pueden separar mediante HPLC. Esta rotación impedida presenta problemas significativos para el desarrollo de un compuesto farmacéutico: tiempos de equilibrio prolongados implica que es de esperar que surjan diferentes mezclas rotámeras iniciales si varían las condiciones de la etapa final de la síntesis, llevando a problemas en el ensayo de la pureza y a la hora de reproducir la forma sólida a partir del fármaco bruto. Más aún, cabe esperar que las formas rotámeras que tienen tiempos de vida comparables con las vidas medias biológicas sean manejadas por procesos metabólicos de diferentes formas, dando origen potencialmente a metabolitos estructuralmente no similares, cuya actividad biológica y seguridad de todos ellos se debe estudiar y documentar completamente. Se ha encontrado ahora una nueva clase de compuestos que tienen un grupo -C-N- amídico o un grupo -S-N- sulfonamídico en la posición 5 del sistema anular de tienopirimidina, tienen una potencia interesante y además no tienen los problemas asociados con los compuestos que existen como rotámeros separados en condiciones ambientales.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (1)



en la que:

R^1 y R^2 representan cada uno independientemente un grupo alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-6} ; cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 3 átomos de halógeno;

R^3 es un grupo -CON(R^{10})Y R^{11} ;

[en el que Y es O, S o NR₁₂ (en el que R¹² es hidrógeno o alquilo C_{1-6});

y R^{10} y R^{11} son independientemente alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con halo, hidroxilo, amino, alquil C_{1-6} -amino o di(alquil C_{1-6})amino];

Q es -CO- o -C(R^4)(R^5)- (en el que R^4 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} , y R^5 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo);

Ar es un sistema de anillo aromático de 5 a 10 miembros, en el que hasta 4 átomos anulares pueden ser heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el sistema anular opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-4} (sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 grupos hidroxilo), alcoxi C_{1-4} , halógeno, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -carbonilo, alcanilo C_{2-4} , oxo, tioxo, nitro, ciano, -N(R^6) R^7 y -(CH₂)_pN(R^8) R^9 , hidroxilo, alquil C_{1-4} -sulfonilo, alquil C_{1-4} -sulfinilo, carbamoilo, alquil C_{1-4} -carbamoilo, di(alquil C_{1-4})carbamoilo, carboxi, o un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene hasta 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

pes 1 a 4;

R^6 y R^7 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alcanoilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} , o, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros;

R^8 y R^9 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alcanoilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} , o, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros;

o una sal o farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (1) como se define aquí anteriormente, o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Dentro de la presente invención se debe de entender que un compuesto de la fórmula 1, o una sal del mismo, puede mostrar el fenómeno de tautomería, y que los dibujos de las fórmulas en esta memoria descriptiva pueden representar sólo una de las formas tautómeras posibles. Se debe de entender que la invención abarca cualquier forma tautómera, y no se debe de limitar simplemente a una forma tautómera cualquiera utilizada en los dibujos de las fórmulas. Los dibujos de las fórmulas en esta descripción pueden representar sólo una de las formas tautómeras posibles, y se entenderá que la memoria descriptiva abarca todas las formas tautómeras posibles de los compuestos dibujados, no sólo aquellas formas que han sido posible mostrar gráficamente en este documento.

La presente invención se refiere a los compuestos de fórmula 1 como se definen aquí anteriormente, así como a las sales de los mismos. Las sales para uso en composiciones farmacéuticas serán sales farmacéuticamente aceptables, pero pueden ser útiles otras sales en la producción de los compuestos de fórmula 1 y sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables de la invención pueden incluir, por ejemplo, sales de adición de ácidos de los compuestos de fórmula 1 como se definen aquí anteriormente, que son suficientemente básicos para formar tales sales. Tales sales de adición de ácidos incluyen, por ejemplo, sales con ácidos inorgánicos u orgánicos, que dan aniones farmacéuticamente aceptables, tales como con haluros de hidrógeno (especialmente ácido clorhídrico o bromhídrico, de los cuales se prefiere particularmente el ácido clorhídrico), o con ácido sulfúrico o fosfórico, o con ácido trifluoroacético, cítrico o maleico. Las sales adecuadas incluyen hidroclozuros, hidrobromuros, fosfatos, sulfatos, sulfatos ácidos, alquilsulfonatos, arilsulfonatos, acetatos, benzoatos, citratos, maleatos, fumaratos, succinatos, lactatos y tartratos. Además, cuando los compuestos de la fórmula 1 son lo suficientemente ácidos, las sales farmacéuticamente aceptables se pueden formar con una base inorgánica u orgánica, que produzca un catión farmacéuticamente aceptable. Tales sales con bases inorgánicas u orgánicas incluyen, por ejemplo, una sal de metal alcalino, tal como una sal de sodio o de potasio, una sal de metal alcalino-térreo, tal como una sal de calcio o de magnesio, una sal de amonio o, por ejemplo, una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)-amina.

Las sales que se prefieren incluyen las sales de adición de ácidos, tales como hidroclozuro, hidrobromuro, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, oxalato, metanosulfonato o p-toluenosulfonato, o una sal de metal alcalino, tal como sal de sodio o de potasio.

Se debe de entender también que ciertos compuestos de la fórmula (1) pueden existir en formas solvatadas así como en formas no solvatadas, por ejemplo, formas hidratadas. Se debe de entender que la invención abarca todas estas formas solvatadas, las cuales son útiles en terapia, en particular para los fines terapéuticos particulares mencionados aquí después.

En la presente descripción, a menos que se indique lo contrario, un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, o un resto alquilo, alquenilo o alquinilo en un grupo sustituyente, puede ser lineal o ramificado.

Ar puede estar enlazado al grupo $-C(R^4)(R^5)-$ mediante un carbono anular o un nitrógeno anular, siempre y cuando esto no lleve a la cuaternización.

Se apreciará que, en un grupo $-C(R^4)(R^5)Ar$, R^5 puede representar un grupo hidroxilo sólo cuando Ar esté enlazado a $-C(R^4)(R^5)$ a través de un átomo de carbono y no un heteroátomo. Además, debe entenderse que, en $-C(O)Ar$, Ar está enlazado a través de un átomo de carbono, y no un heteroátomo, al resto- $C(O)$. Un hidroxialquilo puede contener más de un grupo hidroxilo, pero se prefiere un solo grupo hidroxilo.

Para evitar dudas, cuando Ar está sustituido con un grupo oxo o tioxo, se pretende que Ar incluya las versiones dihidro de sistemas anulares aromáticos. Por ejemplo, abarca tiazolilo y 2,3-dihidrotiazolilo (cuando el último está sustituido con un grupo oxo o tioxo). De forma similar, Ar abarca, por ejemplo, 2,3-dihidrobenzoxazolilo, 2,3-dihidrobenzotiazolilo, 2,3-dihidropirazinilo y 2,3-dihidrobencimidazolilo (cuando estos están sustituidos con un grupo oxo o tioxo).

Ar es un sistema anular aromático de 5 a 10 miembros, en el que hasta 4 átomos anulares pueden ser heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el sistema anular sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-4} (sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 grupos hidroxilo) (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxie-

tilo o 3-hidroxipropilo), alcoxi C_{1-4} (por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi o n-butoxi), halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo), haloalquilo (por ejemplo, fluorometilo, clorometilo, bromometilo, 2-fluoroetilo, 2-fluoropropilo o 3-fluoropropilo), dihaloalquilo (por ejemplo, difluorometilo, diclorometilo, clorofluorometilo, dibromometilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2-difluoropropilo o 2,3-difluoropropilo), trihaloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-trifluoropropilo o 2,2,3-trifluoropropilo), alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , (por ejemplo, metoximetilo, etoximetilo, 2-metoxietilo, 2-metoxipropilo o 3-metoxipropilo), alquiltio C_{1-4} (por ejemplo, metiltio, etiltio, n-propiltio o n-butiltio), alcocarbonilo C_{1-4} (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo o n-butoxicarbonilo), alcanilo C_{2-4} (por ejemplo, acetilo o propionilo), oxo, tioxo, nitro, ciano, $-N(R^6)R^7$ (por ejemplo, amino, N-metilamino, N-etilamino, di-N,N-metilamino o N-etil-N-metilamino), $-(CH_2)_pN(R^8)R^9$ [por ejemplo, $-CH_2N(R^8)R^9$, $-CH_2CH_2N(R^8)R^9$ o $CH_2CH_2CH_2N(R^8)R^9$], hidroxilo, alquilsulfonilo C_{1-4} (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo o propilsulfonilo), alquilsulfinilo C_{1-4} (metilsulfinilo, etilsulfinilo o propilsulfinilo), carbamoilo, alquil C_{1-4} -carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo y propilcarbamoilo), dialquil C_{1-4} -carbamoilo (por ejemplo, di-N,N-metilcarbamoilo, N-etil-N-metilcarbamoilo o di-N,N-etilcarbamoilo), carboxi y/o un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene hasta 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre (por ejemplo, fenilo, pirimidilo, tienilo y furanilo).

El sistema anular aromático puede ser monocíclico o policíclico (por ejemplo, bicíclico), ejemplos de los cuales incluyen fenilo, naftilo, quinolilo, pirazolilo, tienilo, oxazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirrolo[2,3-b]-piridilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzotiazolilo, 2,3-dihidrobenzotiazolilo, benzoxazolilo, tiazolilo, 2,3-dihidrotiazolilo, 2,3-dihidrobencimidazolilo, 2,3-dihidrobenzoxazolilo, tiazolo[5,4-b]piridilo y benzotriazolilo.

Más adelante se definen valores adicionales de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , p, Q y Ar, y sustituyentes en Ar. Estos valores se pueden usar, cuando sea adecuado, con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o realizaciones definidas aquí anteriormente o más adelante.

En un aspecto, Ar es un anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros;

En otro aspecto, Ar es un anillo bicíclico de 8, 9 ó 10 miembros.

En otro aspecto, Ar es un anillo bicíclico de 9 ó 10 miembros.

En un aspecto, la invención se refiere a compuestos de la fórmula 1 en la que Ar es un sistema anular aromático de 5 a 10 miembros, que contiene hasta 4 heteroátomos anulares, seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, siempre y cuando haya por lo menos un nitrógeno anular, estando el anillo opcionalmente sustituido como se definió anteriormente. Se ha encontrado que estos compuestos son ventajosos.

En otro aspecto, Ar es un sistema anular aromático de 5 a 10 miembros, que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno anulares, y opcionalmente un átomo de azufre u oxígeno anular, o que contiene 3 átomos de nitrógeno anulares, estando el anillo opcionalmente sustituido como se definió anteriormente.

En otro aspecto, Ar es un sistema anular aromático de 5 a 10 miembros, que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno anulares, y opcionalmente un átomo de azufre anular, estando el anillo opcionalmente sustituido como se definió anteriormente.

En otro aspecto, Ar es un sistema anular aromático de 5 a 10 miembros, que contiene dos átomos de nitrógeno anulares, estando el anillo opcionalmente sustituido como se definió anteriormente.

En otro aspecto adicional, Ar se selecciona de imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, isoxazolilo, fenilo, quinolilo, indolilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, 2,3-dihidrotiazolilo, 2,3-dihidrobenzoxazolilo, pirrolo[2,3-b]piridilo, imidazo[1,2-a]piridilo, imidazo[4,5-b]piridilo, 2,3-dihidrotiazolo[5,4-b]piridilo, 2,3-dihidropirazinilo, 2,3-dihidrobenzotiazolilo y 2,3-dihidrobencimidazolilo.

En otro aspecto adicional, Ar se selecciona de imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, isoxazolilo, quinolilo, indolilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, 2,3-dihidrotiazolilo, 2,3-dihidrobenzoxazolilo, pirrolo[2,3-b]piridilo, imidazo[1,2-a]piridilo, imidazo[4,5-b]piridilo, 2,3-dihidrotiazolo[5,4-b]piridilo, 2,3-dihidropirazinilo, 2,3-dihidrobenzotiazolilo y 2,3-dihidrobencimidazolilo.

En otro aspecto adicional, Ar se selecciona de imidazolilo, pirazolilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, 2,3-dihidrobenzoxazolilo, pirrolo[2,3-b]piridilo, imidazo[1,2-a]piridilo, imidazo[4,5-b]piridilo, 2,3-dihidrotiazolo[5,4-b]piridilo, 2,3-dihidropirazinilo y 2,3-dihidrobencimidazolilo.

En otro aspecto adicional, Ar se selecciona de imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, isoxazolilo, fenilo y 2,3-dihidropirazinilo.

En otro aspecto adicional, Ar se selecciona de quinolilo, indolilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, 2,3-dihidrotiazolilo, 2,3-dihidrobenzoxazolilo, pirrolo[2,3-b]piridilo, imidazo[1,2-a]piridilo, imidazo[4,5-b]piridilo, 2,3-dihidrotiazolo[5,4-b]piridilo, 2,3-dihidro-benzotiazolilo y 2,3-dihidrobencimidazolilo.

ES 2 268 059 T3

En otro aspecto adicional, Ar se selecciona de imidazolilo, quinolilo, indolilo, bencimidazolilo, indazolilo, piridopirrolilo, 2,3-dihidrobenzotiazolilo, o 2,3-dihidrobencimidazolilo.

5 R^1 y R^2 representan cada uno independientemente alquilo C_{1-6} , particularmente alquilo C_{1-5} (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo, n-butilo, 2-metilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, n-pentilo o n-hexilo), alquenilo C_{3-6} , particularmente alquenilo C_{3-4} (por ejemplo, 1-propenilo, 1-butenilo, 1-pentenilo o 1-hexenilo), cicloalquil C_{3-5} -alquilo C_{1-3} (ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, 2-(ciclopropil)etilo, 2-(ciclobutil)etilo o 2-(ciclopentil)etilo) o cicloalquilo C_{3-6} , particularmente cicloalquilo C_{5-6} (ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, trifluorometilo 2,2,2-trifluoro-etilo, 2-cloroetilo, 2-cloropropilo o 3,3,3-trifluoro-propilo).

En otro aspecto, R^1 y R^2 representan cada uno independientemente alquilo C_{1-5} o cicloalquil C_{3-6} -metilo, cada uno sustituido opcionalmente con 1 a 3 átomos de halógeno.

15 En otro aspecto adicional, R^1 es etilo, n-propilo, 1-metiletilo, 1,2-metilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, ciclopropilmetilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-cloropropilo o 3,3,3-trifluoropropilo.

En otro aspecto adicional, R^1 es etilo, n-propilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo, 2,2-dimetilpropilo o ciclopropilmetilo.

20 En aún otro aspecto, R^1 es 2-metilpropilo.

En un aspecto, R^2 es metilo o trifluorometilo.

25 En otro aspecto adicional, R^2 es metilo.

En otro aspecto adicional, R^{10} y R^{11} son alquilo C_{1-4} , el cual está sustituido o no sustituido con 1 ó 2 sustituyentes.

En otro aspecto adicional, R^{10} es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo.

30 En otro aspecto adicional, R^{10} es metilo, etilo, hidroximetilo o 2-hidroxietilo.

En otro aspecto adicional, R^{10} es metilo, etilo o 2-hidroxietilo.

35 En otro aspecto adicional, R^{10} es metilo o 2-hidroxietilo.

En otro aspecto adicional, R^{10} es metilo.

En otro aspecto adicional, R^{11} es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo.

40 En otro aspecto adicional, R^{11} es metilo, etilo, hidroximetilo o 2-hidroxietilo.

En otro aspecto adicional, R^{11} es metilo, o 2-hidroxietilo.

45 En otro aspecto adicional, R^{11} es alquilo C_{1-4} . En otro aspecto adicional, R^{11} es metilo.

En otro aspecto adicional, R^{12} es metilo o etilo.

En otro aspecto adicional, R^{12} es metilo.

50 En otro aspecto adicional, R^3 tiene la fórmula $-\text{CON}(\text{R}^{10})\text{YR}^{11}$.

En otro aspecto, Y es O.

55 En otro aspecto, R^3 es $-\text{CON}(\text{Me})\text{OMe}$, $-\text{CON}(\text{Et})\text{OMe}$, $-\text{CON}(\text{OEt})\text{Me}$, $-\text{CON}(\text{Et})\text{OEt}$, $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{OEt}$, $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{Me}$, $-\text{CON}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{Me}$ o $-\text{CON}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{Et}$.

En aún otro aspecto, R^3 es $-\text{CON}(\text{Me})\text{OMe}$, $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{OMe}$, $-\text{CON}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{Me}$ o $-\text{CON}(\text{Et})\text{OMe}$.

60 En aún otro aspecto, R^3 es $-\text{CON}(\text{Me})\text{OMe}$ o $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{OMe}$.

En aún otro aspecto, R^3 es $-\text{CON}(\text{Me})\text{OMe}$.

65 En otro aspecto, R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno o metilo.

En aún otro aspecto, Q es $-\text{CO}-$ o $-\text{CH}_2-$.

ES 2 268 059 T3

En un aspecto, Q es -CO-.

En otro aspecto, Q es $-\text{CH}_2-$.

5 En otro aspecto, Ar está no sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes.

En otro aspecto más, Ar está no sustituido o está sustituido con 1 ó 2 sustituyentes.

En otro aspecto, cuando el sustituyente en Ar es un anillo aromático de 5 ó 6 miembros, este sustituyente en Ar
10 contiene hasta 2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En un aspecto, se
selecciona de furanilo, tienilo, fenilo y pirimidinilo. En otro aspecto, se selecciona de pirimidilo y fenilo. En aún otro
aspecto, es fenilo.

15 Ejemplos del tipo de anillo formado por R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos incluyen pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, azepano, 1,4-oxepano y 1,4-diazepano. En otro aspecto, el anillo se selecciona de pirrolidino, piperidino o morfolino.

20 Ejemplos del tipo de anillo formado por R⁸ y R⁹ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos incluyen pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, azepano, 1,4-oxepano y 1,4-diazepano. En otro aspecto, el anillo se selecciona de pirrolidino, piperidino o morfolino.

R⁶ y R⁷ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alcanilo C₁₋₄ (por ejemplo, formilo, acetilo o propionilo) o alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo o n-butilo), o, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros.

En otro aspecto adicional, R^6 y R^7 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} .

30 R^8 y R^9 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alcanilo C_{1-4} (por ejemplo, formilo, acetilo o propionilo) o alquilo C_{1-4} (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo o n-butilo), o, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros.

En aún otro aspecto, R⁸ y R⁹ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₄.

En aún otro aspecto, los sustituyentes para Ar incluyen alquilo C₁₋₄ (sustituido opcionalmente con 1 ó 2 grupos 35 hidroxilo), alcoxi C₁₋₄, halógeno, trihaloalquilo, alquiltio C₁₋₄, alcanilo C₂₋₄, oxo, tioxo, ciano, -NHR⁷ y -(CH₂)_pN(R⁸) R⁹ (en el que p es 1 ó 2), hidroxilo, alquilsulfonilo C₁₋₄, carbamoilo, alquilcarbamoilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)carbamoilo, carboxi, o un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene hasta 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

40 En aún un aspecto, los sustituyentes para Ar incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, terc-butilo, hidroximetilo, trifluorometilo, cloro, fluoro, bromo, hidroximetilo, acetilo, metiltio, metoxycarbonilo, amino, metilamino, furanilo, tienilo, pirimidilo, fenilo, ciano, tioxo y oxo.

En aún un aspecto, los sustituyentes para Ar incluyen metilo, etilo, propilo, iso-propilo, terc-butilo, hidroximetilo, 45 trifluorometilo, cloro, fluoro, bromo, acetilo, metiltio, metoxycarbonilo, amino, metilamino, fenilo, pirimidilo, ciano, tioxo y oxo.

En un aspecto, los sustituyentes son alquilo C_{1-4} , halógeno y, especialmente, trifluorometilo, oxo y alquiltio.

50 En otro aspecto, los sustituyentes incluyen metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, cloro, fluoro, bromo, acetilo, metilitio, amino, metilamino y oxo.

En aún otro aspecto, los sustituyentes incluyen metilo, propilo, 1-metiletilo, cloro, acetilo, metiltio, metilamino y oxo.

En aún otro aspecto, los sustituyentes son metilo, cloro, oxo y metiltio.

Los valores particulares para Ar incluyen 2,4,5-tricloroimidazol-1-ilo, 2-(1-metiletil)imidazol-1-ilo, 2-cloroimida-
zol-1-ilo, 4,5-diclora-2-metilimidazol-1-ilo, 4,5-diclora-2-hidroxiimidazol-1-ilo, 2,4,5-tricloro-2-metilimidazol-
60 1-ilo, 4,5-dicloroimidazol-2-ilo, 2-bromo-4,5-dicloroimidazol-2-ilo, 2-metiltio-imidazol-1-ilo, 3,5-dimetilpirazol-4-
ilo, 1,3,5-trimetilpirazol-4-ilo, 3,5-dimetilpirazol-4-ilo, 3-terc-butyl-5-metilpirazol-4-ilo, 3,5-dimetilpirazol-1-ilo, 5-
metil-3-fenilpirazol-4-ilo, 5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-4-ilo, 5-metil-3-(prop-2-il)pirazol-4-ilo, 3,5-metil-1-fenil-
pirazol-4-ilo, 5-dicloro-2,3-dihidro-2-oxotiazol-3-ilo, 4-cloro-2,3-dihidro-2-oxotiazol-3-ilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo,
2,4-dimetil-1-(prop-2-il)pirrol-3-ilo, 2-metoxicarbonil-4-metilpirrol-3-ilo, 3-metoxicarbonil-2,5-dimetilpirrol-3-ilo,
65 fenilo, 2-(trifluorometil)fenilo, 2,3-dihidro-6-metil-3-oxopirazinilo, quinol-4-ilo, quinol-5-ilo, 6-fluoroquinol-4-ilo, 8-
fluoroquinol-4-ilo, 2-metilquinol-4-ilo, 3-cloroquinol-4-ilo, 2-metilindol-3-ilo, 7-metilindol-3-ilo, 5-cianoindol-1-ilo,
1-acetilindol-3-ilo, indazol-3-ilo, 2-metilbencimidazol-1-ilo, 2-etilbencimidazol-1-ilo, 2-propilbencimidazol-1-ilo, 2-
metiltiobencimidazol-1-ilo, 2-hidroxiimidazolbencimidazol-1-ilo, 2-metilaminobencimidazol-1-ilo, 2-aminobencimida-

ES 2 268 059 T3

zol-1-ilo, 2-oxo-2,3-dihidrobencoxazol-3-ilo, pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilo, 2-metilpirrolo[2,3-b]piridin-1-ilo, 2-metilpirrolo[2,3-b]piridin-3-ilo, imidazo[1,2-a]pirid-3-ilo, 2-(metiltio)-imidazo[4,5-b]pirid-1-ilo, 2-(metiltio)imidazo[4,5-b]pirid-3-ilo, 1H-1,2,3-benzotriazol-1-ilo, 1-metil-2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-ilo, 2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-3-ilo, 2-tioxo-2,3-dihidrobencimidazol-3-ilo, 2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-ilo, 2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-3-ilo, 2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-ilo, 5,6-difluoro-2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-ilo y 2-oxo-1,3-tiazolo[5,4-b]piridin-3-ilo.

Los valores particulares para Ar incluyen quinol-4-ilo, 2-(1-metiletil)imidazol-1-ilo, 2-cloroimidazol-1-ilo, 2-(metiltio)imidazol-1-ilo, 3-cloroquinol-4-ilo, 1-acetilindol-3-ilo, 2-metiltiobencimidazol-1-ilo, 2-metilaminobencimidazol-1-ilo, 2-propilbencimidazol-1-ilo, indazol-3-ilo, 2-metilpirrolo[2,3-b]piridin-3-ilo, 2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-3-ilo y 1-metil-2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-ilo.

Una clase particular de compuesto es de la fórmula (1), en la que:

R¹ es alquilo C₁₋₅ o cicloalquil C₃₋₆-metilo;

R² es alquilo C₁₋₅;

R³ es un grupo -CON(R¹⁰)YR¹¹ [en el que Y es O, S o NR₁₂ (en el que R¹² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆), y R¹⁰ y R¹¹ son independientemente alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, amino, alquil C₁₋₆-amino o di-(alquil C₁₋₆)amino];

Q es -CO- o -CH₂-;

Ar es un sistema de anillo aromático de 5 a 10 miembros en el que hasta 4 átomos anulares pueden ser heteroátomos, seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el sistema anular sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄ (sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 grupos hidroxilo), alcoxi C₁₋₄, halógeno, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, alcanilo C₂₋₄, oxo, tioxo, nitro, ciano, -N(R⁶)R⁷ y -(CH₂)_pN(R⁸)R⁹, hidroxilo, alquil C₁₋₄-sulfonilo, alquil C₁₋₄-sulfinilo, carbamoilo, alquil C₁₋₄-carbamoilo, di-(alquil C₁₋₄)carbamoilo, carboxilo, o un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene hasta 4 heteroátomos, seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

R⁶ y R⁷ representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₄, o, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros;

R⁸ y R⁹ representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₄, o, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra clase particular de compuesto es de la fórmula (1), en la que:

R¹ es alquilo C₁₋₅ o cicloalquil C₃₋₆-metilo;

R² es metilo;

R³ es un grupo -CON(R¹⁰)YR¹¹ [en el que Y es O, S o NR₁₂ (en el que R¹² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆), y R¹⁰ y R¹¹ son independientemente alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, amino, alquil C₁₋₆-amino o di-(alquil C₁₋₆)amino];

Q es -CO- o -CH₂-;

Ar es un sistema de anillo aromático de 5 a 10 miembros en el que hasta 4 átomos anulares pueden ser heteroátomos, seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el sistema anular sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄ (sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 grupos hidroxilo), alcoxi C₁₋₄, halógeno, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, alcanilo C₂₋₄, oxo, tioxo, nitro, ciano, -N(R⁶)R⁷ y -(CH₂)_pN(R⁸)R⁹, hidroxilo, alquil C₁₋₄-sulfonilo, alquil C₁₋₄-sulfinilo, carbamoilo, alquil C₁₋₄-carbamoilo, di-(alquil C₁₋₄)carbamoilo, carboxilo, o un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene hasta 4 heteroátomos, seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

R⁶ y R⁷ representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₄, o, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros;

R⁸ y R⁹ representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₄, o, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros;

ES 2 268 059 T3

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra clase particular de compuesto es de la fórmula (1), en la que:

R^1 es etilo, n-propilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo, 2,2-dimetilpropilo o ciclopropilmetilo;

R^2 es metilo;

R^3 es un grupo $-\text{CON}(\text{R}^{10})\text{YR}^{11}$ [en el que R^{10} y R^{11} son independientemente alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, amino, alquil C_{1-6} -amino o di-(alquil C_{1-6})amino];

Q es $-\text{CO}-$ o $-\text{CH}_2-$;

Ar es un sistema de anillo aromático de 5 a 10 miembros que contiene hasta 4 heteroátomos anulares, seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, con la condición de que al menos haya 1 nitrógeno anular, estando el anillo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-4} (sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 grupos hidroxilo), alcoxi C_{1-4} , halógeno, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -carbonilo, alcanilo C_{2-4} , oxo, tioxo, nitro, ciano, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{R}^7$ y $-(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^9$, hidroxilo, alquil C_{1-4} -sulfonilo, alquil C_{1-4} -sulfinilo, carbamoilo, alquil C_{1-4} -carbamoilo, di-(alquil C_{1-4})carbamoilo, carboxilo, o un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene hasta 4 heteroátomos, seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^6 y R^7 representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} , o, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros;

R^8 y R^9 representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} , o, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra clase particular de compuesto tiene la fórmula (1), en la que:

R^1 es etilo, n-propilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo, 2,2-dimetilpropilo o ciclopropilmetilo;

R^2 es metilo;

R^3 es un grupo $-\text{CON}(\text{R}^{10})\text{OR}^{11}$ [en el que R^{10} y R^{11} son independientemente alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo];

Q es $-\text{CO}-$ o $-\text{CH}_2-$;

Ar se selecciona de imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, isoxazolilo, fenilo, quinolilo, indolilo, bencimidazolilo, indazolilo, benztriazolilo, 2,3-dihidrotiazolilo, 2,3-dihidrobenzoxazolilo, pirrolo[2,3-b]piridilo, imidazo[1,2-a]piridilo, imidazo[4,5-b]piridilo, 2,3-dihidrotiazolo[5,4-b]piridilo, 2,3-dihidropirazinilo, 2,3-dihidrobenzotiazolilo y 2,3-dihidrobencimidazolilo, estando el anillo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-4} (sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 grupos hidroxilo), alcoxi C_{1-4} , halógeno, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -carbonilo, alcanilo C_{2-4} , oxo, tioxo, nitro, ciano, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{R}^7$ y $-(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^9$, hidroxilo, alquil C_{1-4} -sulfonilo, alquil C_{1-4} -sulfinilo, carbamoilo, alquil C_{1-4} -carbamoilo, di-(alquil C_{1-4})carbamoilo, carboxilo, o un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene hasta 4 heteroátomos, seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^6 y R^7 representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} , o, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros;

R^8 y R^9 representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} , o, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra clase particular de compuesto tiene la fórmula (1), en la que:

R^1 es etilo, n-propilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo, 2,2-dimetilpropilo o ciclopropilmetilo;

R^2 es metilo;

R^3 es un grupo $-\text{CON}(\text{R}^{10})\text{OR}^{11}$ [en el que R^{10} y R^{11} son independientemente alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo];

Q es -CO- o -CH₂-;

Ar se selecciona de imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, isoxazolilo, fenilo, quinolilo, indolilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, 2,3-dihidrotiazolilo, 2,3-dihidrobenzoxazolilo, pirrolo[2,3-b]piridilo, imidazo[1,2-a]piridilo, imidazo[4,5-b]piridilo, 2,3-dihidrotiazolo[5,4-b]piridilo, 2,3-dihidropirazinilo, 2,3-dihidrobenzotiazolilo y 2,3-dihidrobencimidazolilo, estando el anillo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, terc-butilo, hidroximetilo, trifluorometilo, cloro, fluoro, bromo, hidroximetilo, acetilo, metiltio, metoxycarbonilo, amino, metilamino, furanilo, tienilo, pirimidilo, fenilo, ciano, tioxo y oxo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra clase particular de compuesto tiene la fórmula (1), en la que:

R¹ es etilo, n-propilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo, 2,2-dimetilpropilo o ciclopropilmetilo;

R² es metilo;

R³ es un grupo -CON(R¹⁰)OR¹¹ [en el que R¹⁰ y R¹¹ son independientemente alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxil];

Q es -CO- o -CH₂-;

Ar es 2,4,5-tricloroimidazol-1-ilo, 2-(1-metiletil)-imidazol-1-ilo, 2-cloroimidazol-1-ilo, 4,5-dicloro-2-metilimidazol-1-ilo, 4,5-dicloro-2-hidroximetil-imidazol-1-ilo, 2,4,5-tricloro-2-metilimidazol-1-ilo, 4,5-dicloroimidazol-2-ilo, 2-bromo-4,5-dicloroimidazol-2-ilo, 2-metiltio-imidazol-1-ilo, 3,5-dimetilpirazol-4-ilo, 1,3,5-trimetilpirazol-4-ilo, 3,5-dimetilpirazol-4-ilo, 3-terc-butil-5-metilpirazol-4-ilo, 3,5-dimetilpirazol-1-ilo, 5-metil-3-fenilpirazol-4-ilo, 5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-4-ilo, 5-metil-3-(prop-2-il)pirazol-4-ilo, 3,5-metil-1-fenilpirazol-4-ilo, 5-dicloro-2,3-dihidro-2-oxotiazol-3-ilo, 4-cloro-2,3-dihidro-2-oxotiazol-3-ilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo, 2,4-dimetil-1-(prop-2-il)pirrol-3-ilo, 2-metoxycarbonil-4-metilpirrol-3-ilo, 3-metoxycarbonil-2,5-dimetilpirrol-3-ilo, fenilo, 2-(trifluorometil)-fenilo, 2,3-dihidro-6-metil-3-oxopirazinilo, quinol-4-ilo, quinol-5-ilo, 6-fluoroquinol-4-ilo, 8-fluoroquinol-4-ilo, 2-metilquinol-4-ilo, 3-cloroquinol-4-ilo, 2-metilindol-3-ilo, 7-metilindol-3-ilo, 5-cianoindol-1-ilo, 1-acetilindol-3-ilo, indazol-3-ilo, 2-metilbencimidazol-1-ilo, 2-etilbencimidazol-1-ilo, 2-propilbencimidazol-1-ilo, 2-metiltiobencimidazol-1-ilo, 2-hidroximetilbencimidazol-1-ilo, 2-metilamino-bencimidazol-1-ilo, 2-aminobencimidazol-1-ilo, 2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-3-ilo, pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilo, 2-metilpirrolo[2,3-b]piridin-1-ilo, 2-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilo, imidazo[1,2-a]pirid-3-ilo, 2-(metiltio)imidazo[4,5-b]pirid-1-ilo, 2-(metiltio)-imidazo[4,5-b]pirid-3-ilo, 1H-1,2,3-benzotriazol-1-ilo, 1-metil-2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-ilo, 2-oxo-2,3-dihidrobenzotiazol-3-ilo, 2-tioxo-2,3-dihidro-benzotiazol-3-ilo, 2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-1-ilo, 2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-3-ilo, 2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-ilo, 5,6-difluoro-2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-ilo o 2-oxo-1,3-tiazolo[5,4-b]piridin-3-ilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (1), en la que:

R¹ y R² representan cada uno independientemente alquilo C₁₋₆, alqueno C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₅-(C₁₋₃)metilo o cicloalquilo C₃₋₆; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 hasta 3 átomos de halógeno;

R³ es un grupo -CON(R¹⁰)YR¹¹;

[en el que Y es O, S o NR₁₂ (en el que R¹² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆);

y R¹⁰ y R¹¹ son independientemente alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halo, hidroxil, amino, alquil C₁₋₆-amino o di-(alquil C₁₋₆)amino];

Q es -CO- o -C(R⁴)(R⁵)- (en el que R⁴ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₄, y R⁵ es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxil);

Ar es un sistema de anillo aromático de 5 a 10 miembros en el que hasta 4 átomos anulares pueden ser heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el sistema anular sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halógeno, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, hidroxil-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, alcanilo C₂₋₄, oxo, nitro, ciano, -N(R⁶)R⁷ y -(CH₂)_pN(R⁸)R⁹, hidroxil, alquil C₁₋₄-sulfonilo, alquil C₁₋₄-sulfinilo, carbamilo, alquil C₁₋₄-carbamilo, di-(alquil C₁₋₄)carbamilo, carboxil;

p es 1 a 4;

R⁶ y R⁷ representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno, alcanilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄, o, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros;

ES 2 268 059 T3

R⁸ y R⁹ representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno, alcanoilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄, o, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra clase particular de compuesto tiene la fórmula (1), en la que:

R¹ es alquilo C₁₋₅ o cicloalquil C₃₋₆-metilo;

R² es alquilo C₁₋₅;

R³ es un grupo -CON(R¹⁰)YR¹¹ [en el que Y es O, S o NR₁₂ (en el que R¹² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆), y R¹⁰ y R¹¹ son independientemente alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, amino, alquil C₁₋₆-amino o di-(alquil C₁₋₆)amino];

Q es -CO- o -CH₂-;

Ar es un sistema de anillo aromático de 5 a 10 miembros en el que hasta 4 átomos anulares pueden ser heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el sistema anular sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halógeno, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, hidroxilo-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-tio, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, alcanoilo C₂₋₄, oxo, nitro, ciano, NR⁶R⁷ y -CH₂NR⁸R⁹;

R⁶ y R⁷ representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₄, o, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros;

R⁸ y R⁹ representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₄, o, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra clase particular de compuesto tiene la fórmula (1), en la que:

R¹ es alquilo C₁₋₅ o cicloalquil C₃₋₆-metilo;

R² es metilo;

R³ es un grupo -CON(R¹⁰)YR¹¹ [en el que Y es O, S o NR₁₂ (en el que R¹² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆), y R¹⁰ y R¹¹ son independientemente alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, amino, alquil C₁₋₆-amino o di-(alquil C₁₋₆)amino];

Q es -CO- o -CH₂-;

Ar es un sistema de anillo aromático de 5 a 10 miembros en el que hasta 4 átomos anulares pueden ser heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el sistema anular sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halógeno, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, hidroxilo-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-tio, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, alcanoilo C₂₋₄, oxo, nitro, ciano, NR⁶R⁷ y -CH₂NR⁸R⁹;

R⁶ y R⁷ representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₄, o, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros;

R⁸ y R⁹ representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₄, o, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra clase particular de compuesto tiene la fórmula (1), en la que:

R¹ es etilo, n-propilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo, 2,2-dimetilpropilo o ciclopropilmetilo;

R² es metilo;

R³ es un grupo -CON(R¹⁰)OR¹¹ [en el que R¹⁰ y R¹¹ son independientemente alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, amino, alquil C₁₋₆-amino o di-(alquil C₁₋₆)amino];

Q es -CO- o -CH₂-;

ES 2 268 059 T3

Ar es un sistema de anillo aromático de 5 a 10 miembros en el que hasta 4 átomos anulares pueden ser heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el sistema anular sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halógeno, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-tio, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, alcanilo C₂₋₄, oxo, nitro, ciano, NR⁶R⁷ y -CH₂NR⁸R⁹;

R⁶ y R⁷ representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₄, o, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros;

R⁸ y R⁹ representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₄, o, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra clase particular de compuesto tiene la fórmula (1), en la que:

R¹ es etilo, n-propilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo, 2,2-dimetilpropilo o ciclopropilmetilo;

R² es metilo;

R³ es un grupo -CON(R¹⁰)OR¹¹ [en el que R¹⁰ es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo, y R¹¹ es metilo];

Q es -CO- o -CH₂-;

Ar es un sistema de anillo aromático de 5 a 10 miembros en el que hasta 4 átomos anulares pueden ser heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el sistema anular sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halógeno, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-tio, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, alcanilo C₂₋₄, oxo, nitro, ciano, NR⁶R⁷ y -CH₂NR⁸R⁹;

R⁶ y R⁷ representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₄, o, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros;

R⁸ y R⁹ representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₄, o, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra clase particular de compuesto tiene la fórmula (1), en la que:

R¹ es etilo, n-propilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo, 2,2-dimetilpropilo o ciclopropilmetilo;

R² es metilo;

R³ es un grupo -CON(R¹⁰)OR¹¹ [en el que R¹⁰ es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo, y R¹¹ es metilo];

Q es -CO- o -CH₂-;

Ar se selecciona de imidazolilo, quinolilo, indolilo, bencimidazolilo, indazolilo, piridopirrolilo, 2,3-dihidrobencotiazolilo y 2,3-dihidrobencimidazolilo, estando el sistema anular sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halógeno, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-tio, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, alcanilo C₂₋₄, oxo, nitro, ciano, NR⁶R⁷ y -CH₂NR⁸R⁹;

R⁶ y R⁷ representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₄, o, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros;

R⁸ y R⁹ representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₄, o, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra clase particular de compuesto tiene la fórmula (1), en la que:

R¹ es etilo, n-propilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo, 2,2-dimetilpropilo o ciclopropilmetilo;

ES 2 268 059 T3

R² es metilo;

R³ es un grupo -CON(R¹⁰)OR¹¹ [en el que R¹⁰ es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo, y R¹¹ es metilo];

Q es -CO- o -CH₂-;

Ar se selecciona de imidazolilo, quinolilo, indolilo, bencimidazolilo, indazolilo, piridopirrolilo, 2,3-dihidrobencotiazolilo y 2,3-dihidrobencimidazolilo, estando el sistema anular sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, cloro, fluoro, bromo, acetilo, metiltio, amino, metilamino y oxo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Compuestos particulares de la presente invención incluyen:

6-[(4,5-dicloro-2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;

1,2,3,4-tetrahidro-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-6-(4-quinolinilmetil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;

1,2,3,4-tetrahidro-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-6-(1H-pirrol-2-il)piridin-3-ilmetil)-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;

1,2,3,4-tetrahidro-6-(1H-indol-3-ilmetil)-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;

1,2,3,4-tetrahidro-6-(1H-indol-3-ilcarbonil)-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;

6-[(4,5-dicloro-2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;

1,2,3,4-tetrahidro-6-(1H-indazol-3-ilmetil)-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;

6-[(4,5-dicloro-2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-2,4-dioxo-1-propiltieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;

1-(2,2-dimetilpropil)-1,2,3,4-tetrahidro-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-2,4-dioxo-6-(quinolin-4-ilmetil)-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;

1,2,3,4-tetrahidro-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-6-[[2-(1-metiletil)-1H-imidazol-1-il]metil]-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;

1,2,3,4-tetrahidro-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-6-[[2-(metiltio)-1H-imidazol-1-il]metil]-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;

6-[(2-cloro-1H-imidazol-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;

1,2,3,4-tetrahidro-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-6-[2-(metiltio)-1H-bencimidazol-1-il]-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;

1,2,3,4-tetrahidro-*N*-(2-hidroxietil)-*N*-metoxi-3-metil-1-(2-metilpropil)-6-[[2-(metiltio)-1H-imidazol-1-il]metil]-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;

1,2,3,4-tetrahidro-6-[[2-(metilamino)-1H-bencimidazol-1-il]metil]-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;

1,2,3,4-tetrahidro-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-6-[(2-propil-1H-bencimidazol-1-il)metil]-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;

1,2,3,4-tetrahidro-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-6-[(2,3-dihidro-3-metil-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)metil]-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;

ES 2 268 059 T3

6-[(2,3-dihidro-2-oxo-benzotiazol-3-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;

6-[(1-acetil-1H-indol-3-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;

1,2,3,4-tetrahidro-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-6-[(2-metil-1H-pirrol-2-il)piridin-3-il)metil]-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;

6-[(3-cloroquinolin-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;

N-metoxi-*N*,3-dimetil-2,4-dioxo-1-propil-6-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;

1-etil-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-2,4-dioxo-6-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidine-5-carboxamida;

1-(ciclopropilmetil)-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-2,4-dioxo-6-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;

1,2,3,4-tetrahidro-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-6-[(2-metil-1H-indol-3-il)metil]-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;

1,2,3,4-tetrahidro-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-6-[2-metil-1H-indol-3-ilmetil]-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;

N-metoxi-*N*,3-dimetil-2,4-dioxo-1-propil-6-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;

1-etil-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-2,4-dioxo-6-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;

1-(ciclopropilmetil)-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-2,4-dioxo-6-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;

6-[4,5-dicloro-2-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidro-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;

1,2,3,4-tetrahidro-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-6-[2-metil-1H-pirrol-2-il)piridin-3-ilmetil]-2,4-dioxo-1-propiltieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;

1,2,3,4-tetrahidro-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-1-(1-metiletil)-6-[2-metil-1H-pirrol-2-il)piridin-3-ilmetil]-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;

1,2,3,4-tetrahidro-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-6-[2-(trifluorometil)fenil-metil]tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;

1,2,3,4-tetrahidro-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-1-(2-metil-propil)-2,4-dioxo-6-(bencil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;

4-[1,2,3,4-tetrahidro-5-[(*N*-metoxi-*N*-metilamino)-carbonil]-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidin-6-il](hidroxi)metil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo;

1-metil-4-[1,2,3,4-tetrahidro-5-[(metoximetilamino)-carbonil]-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo;

2,5-dimetil-4-[1,2,3,4-tetrahidro-5-[(*N*-metoxi-*N*-metil-amino)carbonil]-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo;

1,2,3,4-tetrahidro-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-1-(2-metil-propil)-2,4-dioxo-6-[2-oxo-3(2H-benzoxazolilmetil)-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;

1,2,3,4-tetrahidro-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-6-[(2,4,5-tricloro-1H-imidazol-1-il)metil]-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;

6-[4,5-dicloro-2-metil-1H-imidazol-1-ilmetil]-*N*-(2-hidroxi-etil)-1-isobutil-*N*-metoxi-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;

6-[4,5-dicloro-2-metil-1H-imidazol-1-ilmetil]-N-(2-hidroxietoxi)-1-isobutil-N,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida; y

5 6-[4,5-dicloro-2-metil-1H-imidazol-1-ilmetil]-N-etil-1,2,3,4-tetrahidro-N-metoxi-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Síntesis de compuestos de la fórmula 1

10

Los compuestos de la fórmula 1 se pueden preparar mediante un número de procedimientos como los descritos generalmente aquí abajo, y muy específicamente en los Ejemplos aquí más adelante. Los procedimientos para la preparación de compuestos nuevos de la fórmula (1) se proporcionan como una característica más de la invención, y son como se describen en lo sucesivo. Los materiales de partida necesarios se pueden obtener mediante procedimientos estándares de química orgánica. La preparación de tales materiales de partida se describe en los Ejemplos no limitantes anexos. Como alternativa, los materiales de partida necesarios se pueden obtener mediante procedimientos análogos a aquellos ilustrados, los cuales están dentro de la capacidad normal de un químico orgánico.

15

De esta manera, de acuerdo con otro aspecto de la invención, un compuesto de la fórmula (1) se puede formar desprotegiendo un compuesto de la fórmula (1), en el que se protege al menos un grupo funcional. Por ejemplo, los grupos amino o hidroxil se pueden proteger durante la secuencia de reacción usada para preparar un compuesto de la fórmula (1).

20

Los grupos protectores se pueden escoger en general de cualquiera de los grupos descritos en la bibliografía o conocidos por el químico capacitado, según sea adecuado para la protección del grupo en cuestión, y se pueden introducir mediante métodos convencionales.

25

Los grupos protectores se pueden eliminar mediante cualquier método conveniente, como el descrito en la bibliografía o conocido por el químico capacitado, según sea adecuado para la eliminación del grupo protector en cuestión, escogiéndose estos métodos para llevar a cabo la eliminación del grupo protector con una alteración mínima de los grupos en cualquier otro lugar en la molécula.

30

Un grupo protector adecuado para un grupo hidroxil es, por ejemplo, un grupo arilmetilo (especialmente bencilo), un grupo trialquil C₁₋₄-sililo (especialmente trimetilsililo o terc-butildimetilsililo), un grupo arildialquil C₁₋₄-sililo (especialmente dimetilfenilsililo), un grupo diarilalquil C₁₋₄-sililo (especialmente terc-butildifenilsililo), un grupo alquilo C₁₋₄ (especialmente metilo), un grupo alqueno C₂₋₄ (especialmente alilo), un grupo alcoxi C₁₋₄-metilo (especialmente metoximetilo), o un grupo tetrahidropiranilo (especialmente tetrahidropiran-2-ilo). Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores variarán necesariamente con la elección del grupo protector. De esta manera, por ejemplo, un grupo arilmetilo, tal como un grupo bencilo, se puede eliminar, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador, tal como paladio sobre carbón. Como alternativa, un grupo trialquilsililo o un grupo arildialquilsililo, tal como un grupo terc-butildimetilsililo o dimetilfenilsililo, se puede eliminar, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico o trifluoroacético, o con un fluoruro de amonio o de metal alcalino, tal como fluoruro de sodio, o, particularmente, fluoruro de tetrabutilamonio. Como alternativa, un grupo alquilo se puede eliminar, por ejemplo, mediante tratamiento con un alquil (C₁₋₄)sulfuro de metal alcalino, tal como tiotetóxido de sodio, o, por ejemplo, mediante tratamiento con un diarilfosfuro de metal alcalino, tal como difenilfosfuro de litio, o, por ejemplo, mediante tratamiento con un trihaluro de boro o de aluminio, tal como tribromuro de boro. Como alternativa, un grupo alcoxi (C₁₋₄)-metilo o un grupo tetrahidropiranilo se puede eliminar, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico o trifluoroacético.

35

40

45

Como alternativa, un grupo protector adecuado para un grupo hidroxil es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo C₂₋₄ (especialmente acetilo) o un grupo aroilo (especialmente benzoilo). Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores variarán necesariamente con la elección del grupo protector. De esta manera, por ejemplo, un grupo acilo, tal como un grupo alcanilo, o un grupo aroilo se puede eliminar, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada, tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o sodio.

50

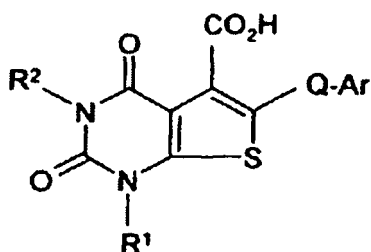
Un grupo protector adecuado para un grupo amino, imino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo C₂₋₄ (especialmente acetilo), un grupo alcoxi C₁₋₄-carbonilo (especialmente metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o terc-butoxicarbonilo), un grupo arilmetoxicarbonilo (especialmente benciloxicarbonilo), o un grupo aroilo (especialmente benzoilo). Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores variarán necesariamente con la elección del grupo protector. De esta manera, por ejemplo, un grupo acilo, tal como un grupo alcanilo, alcoxycarbonilo o aroilo, se puede eliminar, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada, tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o sodio. Como alternativa, un grupo acilo, tal como un grupo ter-butoxicarbonilo, se puede eliminar, por ejemplo, mediante el tratamiento con un ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico, o ácido trifluoroacético, y un grupo arilmetoxicarbonilo, tal como un grupo benciloxicarbonilo, se puede eliminar, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador, tal como paladio sobre carbón.

65

La protección y desprotección de grupos funcionales se describe completamente en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) y en "Protective Groups in Organic Síntesis", 2ª edición; T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991).

Un compuesto de la fórmula (1), o un compuesto de la fórmula (1) en el que al menos un grupo funcional está protegido, se puede preparar usando uno de los siguientes procedimientos:

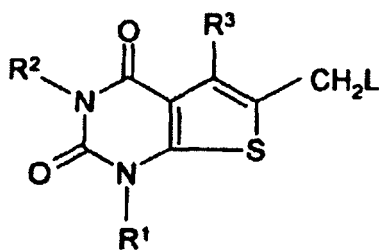
a) cuando R^3 tenga la fórmula $-\text{CON}(\text{R}^{10})\text{Y}(\text{R}^{11})$, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (10):



(10)

con un compuesto de fórmula $\text{HN}(\text{R}^{10})\text{Y}(\text{R}^{11})$;

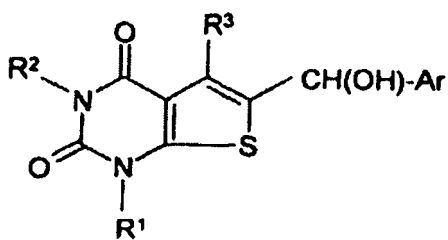
b) cuando Q es metileno, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (12):



(12)

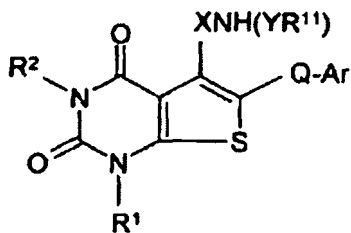
con un compuesto de la fórmula Ar;

c) cuando Q es metileno, reducir un compuesto de la fórmula (13):



(13)

d) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (14):



(14)

con un compuesto de la fórmula $\text{L}'\text{-R}^{10}$; o

e) convertir un compuesto de la fórmula (1) en otro compuesto de la fórmula (1);

en las que L y L' son grupos salientes, X es -CO-, y R₁, R₂, R₃, R¹⁰, Q y Ar son como se definen aquí anteriormente, y cualquiera de los grupos funcionales está protegido opcionalmente;

y opcionalmente después de a), b), c), d) o e), convertir el compuesto de la fórmula (1) en otro compuesto de la fórmula (1), y/o formar una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

La reacción entre un compuesto de la fórmula (10) y HN(R¹⁰)Y(R¹¹) se lleva a cabo de manera conveniente en condiciones de reacción de formación de enlaces de amida. Por ejemplo, en presencia de un agente de acoplamiento, tal como diciclohexilcarbodiimida o 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)etilcarbodiimida. Opcionalmente se puede usar una base, preferiblemente una base orgánica tal como trietilamina. Los disolventes adecuados son normalmente disolventes apróticos, por ejemplo, dimetilformamida, o disolventes clorados, por ejemplo diclorometano o triclorometano. Además, puede estar presente un compuesto que catalice este tipo de reacción de formación de enlaces de amida, tal como 1-hidroxibenzotriazol. La temperatura está normalmente en el intervalo de aproximadamente -30°C hasta aproximadamente 60°C, particularmente a o cerca de la temperatura ambiente.

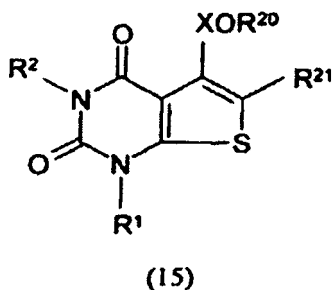
La reacción entre un compuesto de la fórmula (12) y Ar normalmente se lleva a cabo en presencia de una base fuerte, tal como hidruro de sodio. Los grupos salientes adecuados incluyen halo, en particular bromo. La reacción se lleva a cabo de manera conveniente en un disolvente inerte, tal como tetrahidrofurano, particularmente a o alrededor de la temperatura ambiente. En algunas circunstancias, por ejemplo cuando Ar contiene átomos de nitrógeno anulares, los cuales no tienen que ser desprotonados, se puede usar una base más suave, tal como bicarbonato de sodio. Esta reacción se usa convenientemente para preparar compuestos en los cuales Ar está enlazado a través de un átomo de nitrógeno anular. Sin embargo, es posible usar este procedimiento para preparar un compuesto en el cual Ar esté enlazado por medio de un átomo de carbono anular. Esto se puede lograr mediante el uso de una base fuerte y una sal de zinc, tal como cloruro de zinc, y opcionalmente yoduro de sodio como catalizador.

Un compuesto de la fórmula (13) se puede reducir al compuesto metilénico correspondiente usando condiciones de reducción estándares para grupos hidroxilo conocidos en la técnica. Por ejemplo, se puede protonar con un ácido, tal como un ácido trifluoroacético, y reducir con un trialquilsilano. Como alternativa, el grupo hidroxilo se puede convertir en un grupo saliente más fuerte, tal como mesilato o tosilato, y el compuesto resultante se puede hidrogenar en un disolvente no hidroxílico, preferiblemente tetrahidrofurano, con un catalizador tal como paladio sobre carbón, en un intervalo de temperaturas de 0°C a 50°C, particularmente a la temperatura ambiente, y a una presión de 1 a 5 bares.

La reacción entre un compuesto de fórmula (14) y un compuesto de fórmula L'-R¹⁰ se lleva a cabo convenientemente en un disolvente orgánico, tal como acetona o THF, en presencia de una base suave, por ejemplo una base inorgánica tal como carbonato de potasio. La reacción se puede llevar a cabo en el intervalo de temperatura de 0°C hasta la de reflujo. En particular, el grupo saliente L' es halo, por ejemplo yodo.

Un compuesto de la fórmula (1) se puede preparar a partir de otro compuesto de la fórmula (1) mediante modificación química. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (1), en el que Q sea metileno, se puede oxidar a un compuesto de la fórmula (1) en el que Q sea carbonilo. Un agente oxidante que se prefiere es 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) en un disolvente orgánico inerte, tal como tetrahidrofurano. En algunas circunstancias, la oxidación se puede llevar a cabo mediante la exposición del compuesto metilénico a aire.

Los intermedios de la fórmula (10) y (12) se pueden formar a partir de un compuesto de la fórmula (15):



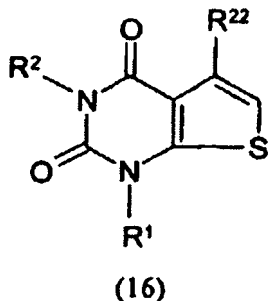
en la que R²⁰ es alquilo C₁₋₆, por ejemplo metilo o etilo, y R²¹ es -CH₂L (en el que L es como se define anteriormente) o -CH(OH)Ar.

Un compuesto de la fórmula (15), en la que R²¹ es -CH₂L, se puede hacer reaccionar con Ar en condiciones similares a las descritas para el procedimiento b) anterior.

Cuando Ar está enlazado por medio de un átomo de carbono anular en un compuesto de fórmula (10) ó (12), un compuesto de la fórmula (15), en la que R²¹ es -CH(OH)Ar, se puede reducir usando condiciones similares a las

descritas para el procedimiento c) arriba. Para formar un compuesto de la fórmula (12), $-XOR^{20}$ se convierte entonces en R^3 eliminando R^{20} y usando el procedimiento a) descrito anteriormente, según sea apropiado.

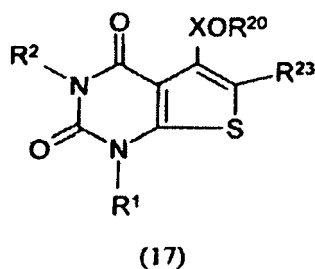
Un compuesto de la fórmula (13) ó (15), en la que R^{21} es $-\text{CH}(\text{OH})\text{Ar}$, se puede formar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (16):



(en la que R^{22} es R^3 o $-\text{CO}_2R^{20}$, según sea adecuado) con un compuesto de la fórmula $\text{Ar}-\text{CHO}$, en presencia de una base fuerte, tal como dialquilamido de litio, por ejemplo, diisopropilamido de litio, en un disolvente orgánico inerte, tal como tetrahidrofurano, e inicialmente a una temperatura baja, tal como -78°C , y posteriormente dejando que éste se caliente hasta la temperatura ambiente.

Un compuesto de la fórmula (14) se puede formar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (10) o (12) con un compuesto de fórmula $\text{H}_2\text{N}(\text{YR}^{11})$ en condiciones de reacción descritas en a), según sea apropiado.

Los intermedios (15) se preparan en general a partir de un compuesto de la fórmula (17):

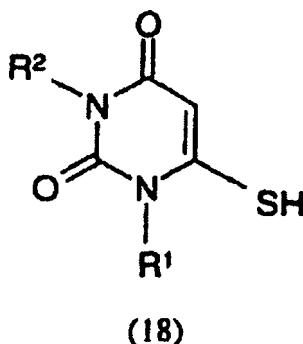


en la que R^{23} es hidrógeno o metilo.

Un compuesto de la fórmula (15), en la que R^{21} es $-\text{CH}(\text{OH})\text{Ar}$, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (17), en la que R^{23} es hidrógeno, con $\text{Ar}-\text{CHO}$, usando las condiciones como se describieron anteriormente para la reacción de un compuesto de la fórmula (16) con un compuesto de fórmula $\text{Ar}-\text{CHO}$.

Un compuesto de la fórmula (15), en la que R^{21} es $-\text{CH}_2\text{L}$, se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (17), en la que R^{23} es metilo, mediante por ejemplo halogenación. Cuando L es bromo, el grupo metilo se puede bromar usando un agente bromante estándar, tal como N-bromosuccinimida en condiciones estándares conocidas en la técnica.

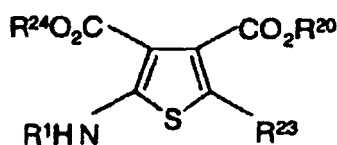
Un compuesto de la fórmula (17), en la que R^{23} es hidrógeno, se puede formar haciendo reaccionar primero un compuesto de la fórmula (18):



con un bromopiruvato de alquilo, tal como bromopiruvato de etilo, en presencia de una base suave, tal como un carbonato alcalino, por ejemplo carbonato de potasio en un disolvente polar, por ejemplo DMF, a una temperatura entre 5°C y 50°C, y después, en segundo lugar, tratando el aducto resultante con un ácido de Lewis, preferiblemente tetracloruro de titanio, en un disolvente inerte, por ejemplo, diclorometano, a una temperatura de entre -20°C y 50°C, particularmente entre 0°C y 25°C.

Un compuesto de la fórmula (17), en la que X es -CO- y R²³ es metilo, se puede formar al hacer reaccionar primero un compuesto de la fórmula (18) con un 3-bromo-2-oxobutanoato de alquilo, tal como 3-bromo-2-oxobutanoato de metilo, en presencia de una base suave, tal como un carboxilato alcalino, por ejemplo acetato de sodio, en un disolvente polar tal como DMF, o preferiblemente agua, a una temperatura entre 5°C y 50°C, y después, en segundo lugar, tratando el aducto resultante con un ácido de Lewis, preferiblemente tetracloruro de titanio, en un disolvente inerte, por ejemplo, diclorometano, a una temperatura entre -20°C y 50°C, preferiblemente entre 0°C y 25°C.

Un compuesto de la fórmula (17), en la que X es -CO-, se puede formar igualmente haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (19):



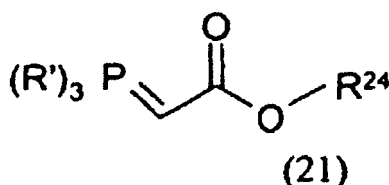
(19)

(en la que R²⁴ es alquilo de C₁₋₄, por ejemplo etilo)

con cianato de acetilo en un disolvente inerte, por ejemplo tolueno, a una temperatura desde 0°C hasta 50°C, y luego tratando el producto de esa conversión con una disolución de un alcóxido de metal en el alcohol (por ejemplo, metóxido de sodio en metanol), a una temperatura desde 0°C hasta 30°C, en presencia de un compuesto de la fórmula R²-L¹ (en la que L¹ es un grupo saliente, por ejemplo, yoduro).

Un compuesto de la fórmula (19) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (20):

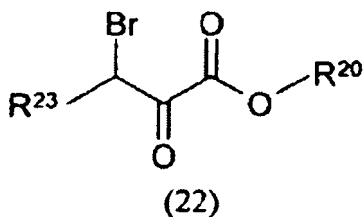
R¹-N=S con un compuesto de Wittig, por ejemplo un compuesto de la fórmula (21):



(21)

(en la que R' es fenilo o fenilo sustituido, tal como toluilo)

en un disolvente inerte, por ejemplo THF, a una temperatura desde 20°C hasta 80°C, y mediante tratamiento del aducto resultante *in situ* con un compuesto de la fórmula (22):



(22)

a una temperatura de -78°C a 60°C.

Los compuestos de la fórmula (1) anteriores se pueden convertir en una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La persona experta apreciará que, algunas veces, puede ser necesario proteger grupos funcionales en los intermedios, durante la reacción, para evitar reacciones secundarias. Los textos citados previamente en la exposición sobre protección de grupo dan una guía sobre grupos protectores adecuados, y su introducción y eliminación.

5 Ciertos compuestos de la fórmula (1) son capaces de existir en formas estereoisómeras. Se entenderá que la invención abarca todos los isómeros geométricos y ópticos de los compuestos de la fórmula (1), y mezclas de los mismos, incluyendo racematos. Los tautómeros y sus mezclas forman también un aspecto de la presente invención.

10 Los isómeros se pueden resolver o separar mediante técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden aislar mediante la separación de una mezcla racémica u otra mezcla de los compuestos, usando técnicas convencionales (por ejemplo, cromatografía de líquidos de altas prestaciones (HPLC) quiral). Como alternativa, los isómeros ópticos deseados se pueden obtener haciendo reaccionar los materiales de partida ópticamente activos adecuados, en condiciones que no provocarán la racemización, o mediante derivación, por ejemplo con un ácido homquiral, seguido de la separación de los derivados diastereoméricos por medios convencionales (por ejemplo, HPLC, cromatografía sobre sílice); o se pueden obtener con materiales de partida 15 aquirales y reactivos quirales. Todos los estereoisómeros están incluidos dentro del alcance de la invención.

20 Los compuestos de la invención se pueden aislar a partir de sus mezclas de reacción, usando técnicas convencionales.

25 Los compuestos de la invención son útiles porque poseen actividad farmacológica en animales y seres humanos. Están indicados como fármacos para uso en el tratamiento (profiláctico) de enfermedades autoinmunitarias, inflamatorias, proliferativas e hiperproliferativas, así como de enfermedades mediadas inmunológicamente, incluyendo el rechazo de órganos o tejidos transplantados y Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).

30 Ejemplos de estas patologías son:

- 35 (1) (el aparato respiratorio): enfermedades de las vías respiratorias, que incluyen: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); asma, tal como asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca y por polvo, particularmente asma crónica o inveterada (por ejemplo, asma tardía e hipersensibilidad de las vías respiratorias)); bronquitis; rinitis aguda, alérgica, atrófica o rinitis crónica, incluyendo rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis seca y rinitis medicamentosa; rinitis membranosa, incluyendo rinitis cruposa, fibrinosa y pseudomembranosa, o rinitis escrofulosa; rinitis estacional, incluyendo rinitis nerviosa (rinitis primaveral) o rinitis vasomotora; sarcoidosis; pulmón de granjero y enfermedades afines; pulmón 40 fibroide, y neumonía intersticial idiopática;
- 45 (2) (huesos y articulaciones) artritis reumatoide, espondiloartropatías seronegativas (tales como espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y la enfermedad de Reiter), enfermedad de Behcet, síndrome de Sjogren y esclerosis sistémica;
- 50 (3) (piel) soriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatitis eccematosas, dermatitis seborreica, liquen plano, pénfigo, pénfigo buloso, epidermolisis ampollosa, urticaria, angiodermas, vasculitis, eritemas, eosinofilias cutáneas, uveítis, alopecia areata, o conjuntivitis primaveral;
- 55 (4) (aparato gastrointestinal) celiacía, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, alergias relacionadas con los alimentos que tienen efectos lejos del intestino, por ejemplo migraña, rinitis y eccema;
- 60 (5) (otros tejidos y enfermedad sistémica) esclerosis múltiple, aterosclerosis, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), lupus eritematoso, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, miastenia grave, diabetes de tipo I, síndrome nefrótico, fascitis por eosinofilia, síndrome de hiper-IgE, lepra lepromatosa, enfermedad periodontal, síndrome de Sézary, y púrpura trombocitopénica idiopática;
- 65 (6) (rechazo de aloinjertos) agudo y crónico tras, por ejemplo, un trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel y córnea; y síndrome crónico de rechazo inverso; y
- (7) cáncer.

60 En consecuencia, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí anteriormente, para uso en terapia.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí anteriormente, para uso en la inhibición de la proliferación de células T.

65 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí anteriormente, para uso en la fabricación de un medicamento para uso en la inhibición de la proliferación de células T.

En el contexto de la presente descripción, el término “terapia” incluye también “profilaxis”, a menos que hayan indicaciones específicas de lo contrario. Los términos “terapéutico” y “terapéuticamente” deben interpretarse en consecuencia.

Es de esperar que la profilaxis sea particularmente pertinente para el tratamiento de personas que hayan sufrido un episodio previo de, o que de otra manera se considere que estén en riesgo creciente de padecer, la enfermedad o patología en cuestión. Las personas con riesgo de desarrollar una enfermedad o patología particular incluyen generalmente aquellas que tienen un historial familiar de la enfermedad o patología, o aquellas quienes han sido identificadas mediante pruebas o cribados genéticos, particularmente susceptibles de desarrollar la patología o enfermedad.

Para los usos terapéuticos arriba mencionados, la dosis administrada variará, por supuesto, con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno de que se trate. Sin embargo, en general, para efectuar una inmunosupresión, la dosis diaria del compuesto de fórmula (1) estará comprendida en el intervalo de 0,1 mg/kg, particularmente de 0,3 mg/kg, más particularmente de 0,5 mg/kg, y aún más particularmente de 1 mg/kg, hasta e incluyendo 30 mg/kg. Para el tratamiento de las enfermedades respiratorias, la dosis diaria del compuesto de fórmula (1) estará comprendida en el intervalo de 0,001 mg/kg hasta 30 mg/kg.

Los compuestos de la fórmula (1) y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden utilizar por sí mismos, pero generalmente se administrarán en forma de una composición farmacéutica en la cual el compuesto de fórmula (1)/sal/solvato (ingrediente activo) está en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá particularmente desde 0,05 hasta 99% p (por ciento en peso), más particularmente menos de 80% en peso, por ejemplo, de 0,10 a 70% en peso, y todavía más particularmente menos de 50% en peso, de ingrediente activo, basándose todos los porcentajes en peso en la composición total.

De esta manera, la presente invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí anteriormente, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención proporciona además un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de la invención, que comprende mezclar un compuesto de la fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí anteriormente, con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La composición farmacéutica de la invención se puede administrar tópicamente (por ejemplo, al pulmón y/o vías respiratorias, o a la piel) en forma de disoluciones, suspensiones, aerosoles de heptafluoroalcano y formulaciones en polvo seco; o sistémicamente, por ejemplo, mediante administración oral en forma de comprimidos, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos, o mediante administración parenteral en forma de disoluciones o suspensiones, o mediante administración subcutánea o mediante administración rectal en forma de supositorios, o transdérmicamente.

La capacidad de los compuestos que pueden inhibir la proliferación de células mononucleares en sangre periférica estimulada por PMA/ionomicina se puede evaluar, por ejemplo, usando el procedimiento descrito a continuación:

Inhibición de la proliferación de células mononucleares en sangre periférica estimulada por PMA/ionomicina

El ensayo para determinar la proliferación de células mononucleares en sangre periférica estimulada por 12-miristato 13-acetato de forbol (PMA)/ionomicina (PBMC) se llevó a cabo en placas de microtitulación de fondo plano, de 96 pocillos. Los compuestos se prepararon como disoluciones madre de 10 mM en dimetilsulfóxido. Se preparó una dilución de 50 veces en medio de cultivo RPMI, y se prepararon diluciones en serie a partir de esta disolución. Se añadieron al pocillo 10 μ l de la solución madre diluida 50 veces, o diluciones de ella, para dar concentraciones en el ensayo partiendo de 9,5 μ M y disminuyendo. En cada pocillo se colocó 1×10^5 PBMC, preparado a partir de sangre periférica humana de un solo donante, en medio RPMI1640 suplementado con 10% de suero humano, 2 mM de glutamina y penicilina/estreptomomicina. Se añadió a estas células PMA (concentración final 0,5 ng/ml) e ionomicina (concentración final 500 ng/ml), en medio RPMI1640 suplementado (como se indicó arriba), de tal manera que el volumen final del ensayo fue 0,2 ml. Las células se incubaron a 37°C en una atmósfera humidificada a 5% de dióxido de carbono durante 72 horas. Se añadió ^3H -timidina (0,5 μ Ci) durante las seis horas finales de la incubación. Después se determinó el nivel de radioactividad incorporado por las células, y esto es una medida de la proliferación.

Se encontró que los compuestos de los Ejemplos mostraban un valor IA_{50} menor que 1×10^{-6} M en el ensayo anterior. En los siguientes ejemplos específicos, el Ejemplo 2 tuvo una IA_{50} de $5,88 \times 10^{-9}$ M, y el Ejemplo 7 tuvo una IA_{50} de $3,46 \times 10^{-8}$ M en el ensayo anterior.

La invención se ilustrará ahora en los siguientes Ejemplos, en los cuales, a menos que se indique lo contrario:

- (i) las evaporaciones se llevaron a cabo mediante evaporación giratoria *a vacío*, y los procedimientos de tratamiento se llevaron a cabo después de la eliminación de sólidos residuales, tales como agentes de secado, mediante filtración;

- (ii) las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, es decir, en el intervalo de 18-25°C y en una atmósfera de gas inerte, tal como argón o nitrógeno;
- (iii) los rendimientos se dan con fines ilustrativos únicamente, y no son necesariamente los máximos obtenibles;
- (iv) las estructuras de los productos finales de la fórmula (1) se confirmaron mediante resonancia magnética (generalmente de protones) nuclear (RMN) y técnicas espectrales de masas; los valores de desplazamiento químico de la resonancia magnética de protones se midieron en la escala delta, y las multiplicidades pico se muestran a continuación: s, singlete; d, doblete; t, triplete; m, multiplete; br, amplio; q, cuartete; quin, quintete;
- (v) los intermedios no se caracterizaron generalmente de forma completa, y la pureza se estableció mediante cromatografía de capa fina (TLC), cromatografía de líquidos de altas prestaciones (HPLC), espectrometría de masas (MS), análisis infrarrojo (IR) o RMN;

Abreviaturas

2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona	DDQ
Dimetilformamida	DMF
Ácido m-cloroperoxibenzoico	mCPBA
Tetrahidrofurano	THF

Ejemplo 1

6-[4,5-Dicloro-2-metil-1H-imidazol-1-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidro-N-metoxi-N,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

a) *1,2,3,4-tetrahidro-3,6-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno-[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo*

Se disolvió 6-mercapto-3-metil-1-(2-metilpropil)-pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (50 g) en una disolución de acetato de sodio (95,6 g) en agua (1,5 l), y se añadió gota a gota 3-bromo-2-oxobutanoato de metilo (44,6 g) con agitación. Después de agitar 1 h a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo a conciencia en acetato de etilo. La disolución orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó para dejar un aceite. El aceite (75,1 g) se disolvió en cloruro de metileno (800 ml) y se enfrió en un baño de hielo en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió lentamente, gota a gota, tetracloruro de titanio (43,3 ml) con agitación eficiente. La mezcla de reacción se agitó 1 h en el baño de hielo, y después 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió lentamente en agua con hielo (2 l) agitada vigorosamente, y después la suspensión resultante se extrajo en cloruro de metileno. Tras secar, el disolvente orgánico se eliminó *a vacío*, y el residuo se cromatografió (SiO₂/1:1 de acetato de etilo-isohehexano) para dar el compuesto del subtítulo (42 g). La trituración con isohehexano dio un polvo blanco.

δ ¹H CDCl₃ 0,98 (6H, d), 2,23-2,41 (1H, m), 2,46 (3H, s), 3,4 (3H, s), 3,75 (2H, d), 3,96 (3H, s).

b) *6-(bromometil)-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metil-propil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo*

Se puso a reflujo una disolución del producto de la etapa a) (10 g) y N-bromosuccinimida (5,74 g) en cloroformo (350 ml), bajo luz de una lámpara de wolframio durante 4 h. La disolución se lavó con agua, con disolución saturada de bicarbonato sódico, y después con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, eluyendo con isohehexano:éter (1:1), para dar el compuesto del subtítulo como un polvo blanco (8,29 g).

MS (APCI) 390/391 [M+H]⁺

δ ¹H CDCl₃ 1,00 (6H, d), 2,31 (1H, septete), 3,39 (3H, s), 3,76 (2H, dd), 3,99 (3H, s), 4,66 (2H, s).

c) *6-[4,5-dicloro-2-metil]-1H-imidazol-1-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo*

Se añadió gota a gota 4,5-dicloro-2-metilimidazol (1,3 g) en tetrahidrofurano seco (20 ml) a una suspensión de hidruro de sodio (0,34 g, 60%) en tetrahidrofurano seco (20 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. Después de 15 minutos, se añadió gota a gota una disolución del producto de la etapa b) (3,35 g) en tetrahidrofurano seco (20 ml), y la reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La disolución se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, eluyendo con un gradiente de 50-100% de acetato de etilo en isohehexano, para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (2,28 g).

ES 2 268 059 T3

MS (APCI) 459/460 [M+H]⁺

δ ¹H CDCl₃ 0,97 (6H, d), 2,26 (1H, septete), 2,38 (3H, s), 3,39 (3H, s), 3,73 (2H, d), 3,99 (3H, s), 5,26 (2H, s).

5 d) *Ácido 6-[4,5-dicloro-2-metil-1H-imidazol-1-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico*

10 Se añadió hidróxido sódico (7,3 ml de una disolución acuosa 1 M), seguido de metanol (4 ml), a una disolución del producto de la etapa c) (2,28 g) en tetrahidrofurano (50 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La disolución se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con un gradiente de 2-5% de etanol en diclorometano, para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (1,68 g).

15 MS (APCI) 445/447 [M+H]⁺

δ ¹H CDCl₃ 0,96 (6H, d), 2,22 (1H, septete), 2,37 (3H, s), 3,51 (3H, s), 3,78 (2H, d), 5,78 (2H, s), 15,51 (1H, br s).

20 e) *6-[4,5-Dicloro-2-metil-1H-imidazol-1-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidro-N-metoxi-N,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida*

25 Se añadió 1-hidroxibenzotriazol (0,077 g) a una disolución del producto de la etapa d) (0,128 g) en diclorometano (20 ml). Tras agitar durante 10 minutos, se añadió hidrocloreuro de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimida (0,11 g). Después de agitar durante 30 minutos, se añadieron hidrocloreuro de N,O-dimetilhidroxilamina (0,056 g) y trietilamina (0,08 ml), y se continuó la agitación durante 20 h. La disolución se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con un gradiente de 0-10% de etanol en diclorometano, para dar el compuesto del título como una espuma blanca (0,095 g).

30 MS (ESI) 488,09 [M+H]⁺

δ ¹H CDCl₃ 0,97-0,99 (6H, m), 2,26 (1H, septete), 2,40+2,43 (2xs relación 3:1, 3H), 3,39 (3H, s), 3,11+3,43 (2xs relación 1:3, 3H), 3,49+3,97 (2xs, relación 3:1, 3H), 3,65 (1H, dd), 3,84 (1H, d), 5,10-5,23 (2H, m).

35 Ejemplo 2

1,2,3,4-Tetrahidro-N-metoxi-N,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-6-(4-quinolinilmetil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

40 a) *1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de etilo*

45 Se disolvió 6-mercapto-3-metil-1-(2-metilpropil)-pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (49,5 g) en DMF seca (900 ml), y se añadió bromopiruvato de etilo (30 ml), y después también se añadió, con agitación, carbonato potásico anhidro (15,954 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, y después se vertió en agua (5 l). La disolución acuosa se acidificó con ácido clorhídrico diluido, y después se extrajo a conciencia con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó (MgSO₄) y se evaporó a alto vacío para dejar una masa semisólida. Una porción de esta masa semisólida (24 g) se disolvió en cloruro de metileno (500 ml) y se enfrió en un baño de hielo en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió lentamente tetracloruro de titanio (13,5 ml) con agitación eficiente. La mezcla de reacción se agitó 1 h en el baño de hielo, y después 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió lentamente en agua con hielo agitada vigorosamente (1,5 l), y después la suspensión resultante se extrajo en cloruro de metileno. Tras secar el disolvente orgánico se concentró a vacío, y el residuo se cromatografió (SiO₂/acetato de etilo-isohexano 1:1) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo pálido (15 g).

δ ¹H CDCl₃ 1,0 (6H, d), 1,4 (3H, t), 2,31-2,45 (1H,m), 3,4 (3H, s), 3,8 (2H, d), 4,4 (2H, q), 7,28 (1H, s).

55 b) *1,2,3,4-tetrahidro-6-(hidroxi-4-quinolinil-metil)-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de etilo*

60 Se añadió gota a gota, durante 1 h, una disolución de diisopropilamiduro de litio (5,52 g) en THF anhidro (80 ml) a una disolución agitada del producto de la etapa a) (8,02 g) y 4-quinolincarboxaldehído (8,12 g) en THF anhidro (80 ml), a -78°C en nitrógeno. La mezcla se agitó durante 1 h adicional a -78°C, después se paralizó con ácido acético glacial (10 ml), se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, se diluyó con disolución saturada de bicarbonato sódico (100 ml), y se extrajo en acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo/i-hexano 3:2, para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (7,35 g).

65 MS (ESI) 468 [M+H]⁺

ES 2 268 059 T3

δ ^1H CDCl_3 0,85 (3H, d), 0,88 (3H, d), 1,43 (3H, t), 2,10-2,16 (1H, m), 3,38 (3H, s), 3,49 (1H, dd), 3,61 (1H, s, br), 3,71 (1H, dd), 4,48 (2H, quartete), 6,78 (1H, s), 7,52 (1H, t), 7,72 (1H, t), 7,83 (1H, d), 7,90 (1H, d), 8,17 (1H, d), 9,02 (1H, d)

5 c) *1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-6-(4-quinolinilmetil)-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de etilo*

Se añadió anhídrido trifluoroacético (3,33 ml) a una disolución del producto de la etapa b) (7,34 g) y trietilamina (6,56 ml) en THF anhidro (150 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se
10 añadió paladio al 10% sobre carbón (500 mg), y la mezcla se hidrogenó a 1 bar durante 20 h. Se filtró a través de Celite, lavando con disolución saturada de bicarbonato sódico (150 ml) y después con acetato de etilo (300 ml). El material orgánico se extrajo en acetato de etilo (150 ml), los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo/i-hexano 1:1, para dar el compuesto del subtítulo como un sólido (5,90 g).

15 MS (ESI) 452[M+H]⁺

δ ^1H CDCl_3 0,90 (6H, d), 1,37 (3H, t), 2,10-2,16 (1H, m), 3,39 (3H, s), 3,64 (2H, d), 4,45 (2H, q), 4,61 (2H, s), 7,29 (1H, d), 7,60 (1H, t), 7,75 (1H, t), 8,11 (1H, d), 8,16 (1H, d), 8,89 (1H, d)

20 d) *1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-6-(4-quinolinilmetil)-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de sodio*

Se desgasificó una disolución del producto de la etapa c) (5,89 g) en THF (150 ml) y metanol (23 ml) en nitrógeno mediante evacuación repetida e inundando con nitrógeno. Se añadió hidróxido sódico 1 M (18 ml), y la mezcla se agitó durante 18 h. El sólido precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con THF y se concentró *a vacío* para dar el compuesto del subtítulo como un sólido (5,06 g).

30 MS (ESI) 424[M+H]⁺

δ ^1H DMSO 0,81 (6H, d), 2,10-2,15 (1H, m), 3,20 (3H, s), 3,56 (2H, d), 4,56 (2H, s), 7,52 (1H, dd), 7,57 (1H, td), 7,74 (1H, td), 8,00 (1H, dd), 8,83 (1H, d)

35 e) *1,2,3,4-Tetrahidro-N-metoxi-N,3-dimetil-1-(2-metil-propil)-2,4-dioxo-6-(4-quinolinilmetil)-tieno[2,3-d]-pirimidin-5-carboxamida*

A una suspensión del producto de la etapa d) (157 mg) en diclorometano (5 ml) se añadió 1-hidroxibenzotriazol hidratado (108 mg), y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió hidrocloreuro de 1-etil-3-(3'-dimetilamino-propil)carbodiimida (135 mg), y la agitación se continuó durante 1 h. Se añadieron hidrocloreuro de *N,O*-dimetilhidroxilamina (69 mg) y trietilamina (147 μl), y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h y después se concentró *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con i-hexano/acetato de etilo (gradiente de 10-100%), para dar el compuesto del título como un sólido (136 mg).

45 MS (APCI) 467 [M+H]⁺

δ ^1H DMSO 0,83 (6H, m), 2,04-2,08 (1H, m), 2,98 (1H, s), 3,21 (3H, s), 3,22-3,27 (2H, m), 3,43 (2H, s), 3,61 (2H, d), 3,72 (1H, s), 4,60 (2H, s), 7,43-7,48 (1H, m), 7,61-7,68 (1H, m), 7,78 (1H, t), 8,04 (1H, d), 8,22-8,31 (1H, m), 8,67 (1H, d)

50 Ejemplo 3

1,2,3,4-Tetrahidro-N-metoxi-N,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

55 a) *1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-6-(1H-pirrol[2,3,b]piridin-3-ilmetil)-tieno[2,3,d]-pirimidin-5-carboxilato de metilo*

A una disolución de 7-azaindol (0,78 g) en THF seco (30 ml) se añadió n-butil-litio 2,5 M (2,6 ml) gota a gota a 10°C en nitrógeno, y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos. Se añadió cloruro de cinc etéreo 1,0 M (6,61 ml), la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente, y se agitó durante 2 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se diluyó con tolueno seco (20 ml). Se añadió una disolución del producto del ejemplo 1, parte a) (3,14 g) en tolueno seco (10 ml), seguido de una cantidad catalítica de yoduro de sodio, y la mezcla se agitó en nitrógeno durante 72 h. El disolvente se decantó y el residuo sólido se repartió entre ácido clorhídrico 2 N y acetato de etilo; la fase acuosa se basificó con bicarbonato sódico y se extrajo en acetato de etilo (2 x 100 ml).
65 Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía, eluyendo con i-hexano/acetato de etilo (gradiente de 20-75%), para dar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo (1,37 g).

ES 2 268 059 T3

MS (APCI) 427[M+H]⁺

δ ¹H DMSO 0,83 (6H, d), 2,09 (1H, heptete), 3,20 (3H, s), 3,61 (2H, d), 3,86 (3H, s), 4,22 (2H, s), 7,02-7,05 (1H, m), 7,43 (1H, m), 7,88 (1H, d), 8,20 (1H, d), 11,56 (1H, s, br)

b) *Ácido 1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-6-(1H-pirrol[2,3,b]piridin-3-ilmetil)-tieno[2,3,d]-pirimidin-5-carboxílico*

El compuesto del subtítulo (1,22 g) se preparó a partir del producto de la parte a) (1,37 g) mediante el método del ejemplo 1, etapa c.

MS (ESI) 413[M+H]⁺

c) *1,2,3,4-Tetrahidro-N-metoxi-N,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida*

El compuesto del título (100 mg) se preparó a partir del producto de la parte b) (145 mg) mediante el método del ejemplo 1, etapa d.

MS (APCI) 456[M+H]⁺

δ ¹H DMSO 0,82-0,84 (6H, m), 2,07-2,10 (1H, m), 3,02 (1H, s), 3,20-3,22 (3H, m), 3,30-3,32 (2H, m), 3,44 (2H, s), 3,57-3,68 (2H, m), 3,78 (1H, s), 4,14-4,16 (2H, m), 7,01-7,04 (1H, m), 7,43 (1H, d), 7,95-7,97 (1H, m), 8,20 (1H, dd), 11,55 (1H, s, br)

Ejemplo 4

1,2,3,4-Tetrahidro-6-(1H-indol-3-ilmetil)-N-metoxi-N,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

a) *1,2,3,4-Tetrahidro-6-(1H-indol-3-ilmetil)-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo*

El producto del ejemplo 1, parte b) (2,5 g), se disolvió en cloroformo (20 ml), después se añadieron indol (1,08 g), hidrogenocarbonato de sodio (1,4 g) y agua (20 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Las dos capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con 50% de acetato de etilo en isohexano, para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (1,8 g).

MS (APCI) 426 [M+H]⁺

b) *Ácido 1,2,3,4-tetrahidro-6-(1H-indol-3-ilmetil)-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico*

Preparado usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1 parte d) a partir del producto de la parte a), para dar el compuesto del subtítulo como un sólido rosa pálido.

MS (APCI) 412 [M+H]⁺

c) *1,2,3,4-Tetrahidro-6-(1H-indol-3-ilmetil)-N-metoxi-N,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida*

Preparada usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1 parte e) a partir del producto de la parte b) para dar el compuesto del título como un sólido rosa pálido.

MS (APCI) 454 [M+H]⁺

Ejemplo 5

1,2,3,4-Tetrahidro-6-(1H-indol-3-ilcarbonil)-N-metoxi-N,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

Se añadió DDQ (0,25 g) a una disolución agitada del producto del ejemplo 4 (0,25 g) en THF (9 ml) y agua (1 ml). La disolución se agitó durante otras 2 h, y se concentró *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo:isohexano (7:3), para dar el compuesto del título como un sólido rosa pálido (0,1 g).

MS (APCI) 469 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}$ DMSO 0,95-1,07 (6H, m), 2,21-2,38 (1H, m), 3,2 (3H, s), 3,29 (3H, s), 3,46 (3H, s), 3,75-3,93 (2H, m), 7,21-7,32 (2H, m), 7,55 (1H, d), 8,13 (1H, d), 8,27-8,31 (1H, m), 12,17 (1H, s).

Ejemplo 6

6-[4,5-Dicloro-2-metil-1H-imidazol-1-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidro-N-metoxi-N,3-dimetil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

a) 2-metil-5-((1-metiletil)amino)-tiofen-3,4-dicarboxilato de metiletilo

Se trató etoxicarbonilmetilentrifenilfosforano (33,8 g) en THF seco (200 ml) con isotiocianato de isopropilo (10,1 g) a 65°C durante 16 h en nitrógeno. La mezcla se enfrió hasta -78°C, y se añadió 3-bromo-2-oxo-butanoato de metilo (19,5 g). La reacción se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente. Después de 24 h a temperatura ambiente, se añadió más 3-bromo-2-oxo-butanoato de metilo (2,8 g), y la mezcla se calentó hasta 60°C durante 16 h. La reacción enfriada se vertió en agua (1,5 l), y se extrajo en éter. El secado y la evaporación dieron un aceite que se cromatografió (SiO₂/isohexano-acetato de etilo 10:1 y después isohexano-acetato de etilo 5:1) para dar el compuesto del subtítulo (23,5 g).

$\delta^1\text{H}$ CDCl₃ 1,23-1,35 (9H, m), 2,26 (3H, s), 3,46 (1H, m), 3,82 (3H, s), 4,2 (2H, q), 7,42 (1H, br s)

b) 1,2,3,4-Tetrahidro-3,6-dimetil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo

Se trató gota a gota cianato de plata (13,5 g), suspendido en tolueno anhidro (90 ml) en nitrógeno, con cloruro de acetilo (5,34 ml), y se agitó vigorosamente durante 30 minutos. Se añadió el producto de la etapa a) (23 g), disuelto en tolueno anhidro (15 ml), y la mezcla se agitó durante 72 h. Se añadió éter (360 ml), y el material insoluble se separó por filtración y se lavó con un pequeño volumen de éter. Las disoluciones orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de bicarbonato sódico, se secaron y se evaporaron. El residuo se trató con una disolución de metóxido sódico en metanol (25% en peso, 64 ml) a temperatura ambiente durante 72 h. La reacción se enfrió en hielo y se trató con cloruro de trimetilsililo (50,8 ml), y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Todos los volátiles se eliminaron *a vacío*, y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. El secado y la evaporación de la disolución orgánica dejó un residuo, que se cromatografió (SiO₂/isohexano-acetato de etilo 2:1, después isohexano-acetato de etilo 3:2) para aislar el componente principal (12,2 g). Éste se recogió en DMF seca (150 ml) con carbonato potásico (6,95 g) y yoduro de metilo (7,1 g) durante 72 h a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua (2 l), se acidificó y se extrajo en éter. El lavado con salmuera, el secado y la evaporación dieron un sólido que se puso a hervir en isohexano (200 ml) que contiene acetato de etilo (3 ml). Al enfriar, se recogió el sólido amarillo pálido precipitado, y se secó para dar el compuesto del subtítulo (10,5 g).

$\delta^1\text{H}$ CDCl₃ 1,6 (6H, d), 2,44 (3H, s), 3,37 (3H, s), 3,95 (3H, s), 4,66 (1H, br)

MS (APCI) (M⁺ + H)

c) Éster metílico del ácido 6-(bromometil)-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico

Preparado usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1 parte b) a partir del producto del ejemplo 6 parte b) para dar el compuesto del subtítulo.

$\delta^1\text{H}$ CDCl₃ 1,62-1,64 (6H, m), 3,37 (3H, s), 3,99 (3H, s), 4,60-4,70 (3H, m)

d) 6-[4,5-Dicloro-2-metil-1H-imidazol-1-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo

Preparado usando el procedimiento descrito en el ejemplo parte c), a partir del producto del ejemplo 6 parte c), para dar el compuesto del subtítulo.

MS (APCI) 445/446 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}$ CDCl₃ 1,56-1,61 (6H, m), 2,37-2,38 (3H, m), 3,37 (3H, s), 3,98 (3H, s), 4,40-4,50 (1H, br s), 5,25 (2H, s).

e) 6-[4,5-Dicloro-2-metil-1H-imidazol-1-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de sodio

Preparado usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 parte d) a partir del producto del ejemplo 6 parte d) para dar el compuesto del subtítulo.

MS (APCI) 431/433 [M+H]⁺

δ ¹H D₂O 1,53 (6H, d), 2,39 (3H, s), 3,31 (3H, s), 3,54-3,69 (1H, m), 5,32 (2H, s).

5 f) 6-[4,5-Dicloro-2-metil-1H-imidazol-1-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidro-N-metoxi-N,3-dimetil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

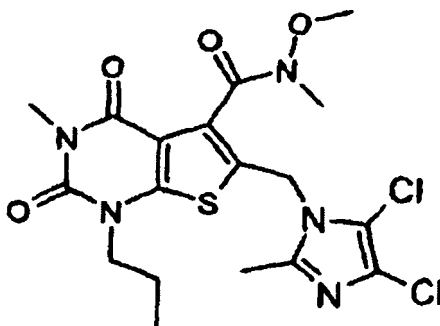
Preparada usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1 parte e) a partir del producto del ejemplo 6 parte e) para dar el compuesto del título.

10 MS (APCI) 474/475 [M+H]⁺

δ ¹H CDCl₃ 1,54-1,61 (6H, m), 2,40,2,44 (3H, m), 3,36 (3H, s), 3,11 y 3,43 (3H, 2xs relación 1:5), 3,49+3,97 (3H, 2xs relación 5:1), 4,47 (1H, br s), 5,15-5,24 (2H, m).

15 Ejemplo 7

6-[4,5-Dicloro-2-metil-1H-imidazol-1-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidro-N-metoxi-N,3-dimetil-2,4-dioxo-1-propil-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida



35 a) 6-Mercapto-3-metil-1-propil-pirimidin-2,4(1H,3H)-diona

Una mezcla de 6-cloro-3-metil-1-propil-pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (3,76 g), hidrosulfuro de sodio hidratado (6,0 g) y etanol (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 48 h, y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (500 ml), y se lavó con acetato de etilo (2 x 100 ml). La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico diluido, después se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se secó (MgSO₄) y se concentró *a vacío* para dar un sólido amarillo pálido que se usó directamente en la siguiente etapa.

b) 1,2,3,4-Tetrahidro-3,6-dimetil-2,4-dioxo-1-propil-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo

Preparado a partir del producto de la etapa a) siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, etapa a).

δ ¹H CDCl₃ 1,00 (3H, t), 1,81 (2H, sextete), 2,46 (3H, s), 3,39 (3H, s), 3,87-3,90 (2H, m), 3,96 (3H, s).

c) 6-(Bromometil)-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-2,4-dioxo-1-propiltieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo

Preparado usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1 parte b) a partir del producto de la parte b) para dar el compuesto del subtítulo.

δ ¹H CDCl₃ 1,02 (3H, t), 1,82 (2H, sextete), 3,39 (3H, s), 3,91 (2H, t), 4,00 (3H, s), 4,68 (2H, s)

55 d) 6-[4,5-Dicloro-2-metil-1H-imidazol-1-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-2,4-dioxo-1-propil-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo

Preparado usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, parte c) a partir del producto de la parte c) para dar el compuesto del subtítulo.

60 MS (APCI) 445/447 [M+H]⁺

δ ¹H CDCl₃ 0,99 (3H, t), 1,76 (2H, sextete), 2,38 (3H, s), 3,39 (3H, s), 3,85 (2H, td), 3,99 (3H, s), 5,26 (2H, s).

65 Mpt. 155-156°C

ES 2 268 059 T3

e) 6-[(4,5-Dicloro-2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-2,4-dioxo-1-propil-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de sodio

Preparado usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, parte d) a partir del producto de la parte d) para dar el compuesto del subtítulo.

MS (APCI) 431/433[M+H]⁺

δ ¹H DMSO 0,87 (3H, t), 1,67 (2H, sextete), 2,38 (3H, s), 3,19 (3H, s), 3,78 (2H, t), 5,23 (2H, s).

f) 6-[4,5-Dicloro-2-metil-1H-imidazol-1-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidro-N-metoxi-N,3-dimetil-2,4-dioxo-1-propil-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

Preparada usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, parte e) a partir del producto de la parte e) para dar el compuesto del título.

MS (APCI) 474/475/476 [M+H]⁺

δ ¹H CDCl₃ 1,00 (3H, t), 1,80 (2H, sextete), 2,40 (3H, s), 3,11+3,43 (3H, 2xs relación 1:3), 3,38 (3H, s), 3,49+3,99 (3H, 2xs relación 3:1), 3,75-3,82 (1H, m), 3,86-3,99 (1H, m), 5,09-5,24 (2H, m).

Ejemplo 8

1,2,3,4-Tetrahidro-6-(1H-indazol-3-ilmetil)-N-metoxi-N,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

a) 1,2,3,4-Tetrahidro-N-metoxi-N,3-dimetil-1-(2-metil-propil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

Se añadió trimetilaluminio (disolución 2 M en tolueno, 7,5 ml) gota a gota a hidrocloreuro de metoxilamina (1,5 g) en tolueno seco (10 ml) y THF anhidro (5 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno. La disolución se agitó durante 1 h a 0°C, y después se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Se añadió en porciones el producto del ejemplo 2, parte a) (3 g, 9,7 mmoles), y se agitó durante 1 h. La disolución resultante se vertió en hielo/HCl diluido, y después se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se concentraron *a vacío*, para dar el compuesto del subtítulo como una goma (3 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

b) Éster fenilmetílico del ácido 3-[1,2,3,4-tetrahidro-5-[(N-metoxi-N-metilamino)carbonil]-3-metil-1-(2-metil-propil)-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidin-6-il](hidroxi)-metil]-1H-indazol-1-carboxílico

Preparado mediante el método del ejemplo 2 parte a) usando el producto de parte a) y éster fenilmetílico del ácido 3-formil-1H-indazol-1-carboxílico.

LCMS (ESI) 606 (M⁺+H)

c) Éster fenilmetílico del ácido 3-[1,2,3,4-tetrahidro-5-[(N-metoxi-N-metilamino)carbonil]-3-metil-1-(2-metil-propil)-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]metil]-1H-indazol-1-carboxílico

Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) al producto bruto de la parte b) (1,7 g) en diclorometano (5 ml) y trietilsilano (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, y después se vertió en disolución de bicarbonato sólido y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y después se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂), eluyendo con acetato de etilo:iso-hexano (2:3), para dar el compuesto del subtítulo como una espuma incolora.

LCMS (ESI) 460 (M⁺+H)

d) 1,2,3,4-Tetrahidro-6-(1H-indazol-3-ilmetil)-N-metoxi-N,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]-pirimidin-5-carboxamida

El producto de la etapa c) (0,5 g) se disolvió en etanol, se trató con paladio al 10% sobre carbón (0,1 g), y se agitó en una atmósfera de nitrógeno (4 bares) durante 1,5 h. La mezcla de reacción se filtró (celite) y se concentró *a vacío*. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía (SiO₂), eluyendo con acetato de etilo:hexano (3:1), para dar el compuesto del título como una goma clara (0,3 g).

LCMS (ESI) 456 (M⁺+H)

δ ¹H CDCl₃ 0,92 (6H, d), 2,23 (1H, m), 3,08-3,43 (3H, m), 3,46 y 3,99 (3H, m, rotámeros), 4,49 (2H, s), 7,17 (1H, t), 7,4 (1H, t), 7,46 (1H, d), 7,81 (1H, d).

Ejemplo 9

1-(2,2-Dimetilpropil)-1,2,3,4-tetrahidro-N-metoxi-N,3-dimetil-2,4-dioxo-6-(quinolin-4-ilmetil)-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

a) *6-Cloro-1-(2,2-dimetilpropil)-3-metil-pirimidin-2,4-(1H,3H)-diona*

Se trató 6-cloro-3-metiluracilo (10,0 g) y carbonato potásico (10,34 g) en DMF (70 ml), en nitrógeno, con yoduro de neopentilo (9,9 ml), y se agitó durante 48 h. Se añadió yoduro de neopentilo (7,4 ml), y la reacción se agitó a reflujo durante otras 37 h. La reacción se vertió en agua (700 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se secaron y se concentraron *a vacío* para dar el compuesto del subtítulo como un aceite naranja, 8,1 g.

δ ¹H CDCl₃ 1,00 (9H, s), 3,34 (3H, s), 4,01 (2H, d), 8,02 (1H, s).

b) *1-(2,2-Dimetilpropil)-6-mercapto-3-metil-pirimidin-2,4-(1H,3H)-diona*

El producto de la etapa a) (8,1 g), en etanol (300 ml), se trató con NaSH (3,9 g) en nitrógeno. Después de 48 h a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo, y después se acidificó con HCl 2 M. Después, se extrajo con acetato de etilo, y los orgánicos combinados se secaron y se concentraron *a vacío* para dar el compuesto del subtítulo como un aceite naranja, 6,5 g.

δ ¹H CDCl₃ 1,09 (9H, s), 3,27 (3H, s), 3,78 (0,5H, s), 4,18 (2H, s), 4,49 (1H, s), 5,79 (0,5H, s).

c) *1-(2,2-Dimetilpropil)-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de etilo*

Se añadió carbonato potásico (1,9 g) al producto de la etapa b) (6,3 g) en dimetilformamida seca (100 ml), y se agitó durante 10 minutos. Se añadió bromopiruvato de etilo (4 ml), y se agitó en nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se vertió en agua (1 l), y se acidificó (HCl 2 M) y se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml). El secado y la evaporación dieron un aceite. El aceite se disolvió en diclorometano (100 ml) y se enfrió en hielo mientras se agitaba. Se añadió tetracloruro de titanio (6 ml), y la agitación se continuó en nitrógeno durante 2 horas. La reacción se vertió en agua (1 l) y se extrajo con diclorometano (x 2). Los orgánicos combinados se secaron y se concentraron *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂/acetato de etilo-diclorometano 0-8%) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite naranja, 6,2 g.

δ ¹H CDCl₃ 1,05 (9H, s), 1,40 (3H, t), 3,42 (3H, s), 3,85 (2H, s), 4,42 (2H, q), 7,25 (1H, s).

MS (APCI) 325,1 (M⁺+H)

d) *1-(2,2-Dimetilpropil)-6-[hidroxi(quinolin-4-il)metil]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de etilo*

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del Ejemplo 2, parte b) usando el producto de parte c) y 4-quinolincarboxaldehído.

δ ¹H CDCl₃ 0,91 (9H, s), 1,40 (3H, t), 3,38 (3H, s), 3,53 (1H, s), 3,70 (1H, s), 4,47 (2H, q), 6,76 (1H, s), 7,51 (1H, m), 7,71 (1H, m), 7,81 (1H, m), 7,88 (1H, m), 8,16 (1H, m), 9,01 (1H, d).

e) *1-(2,2-dimetilpropil)-3-metil-2,4-dioxo-6-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de etilo*

El compuesto del subtítulo se preparó usando el método del Ejemplo 2, parte c), usando el producto de parte d).

MS (ESI) 466 (M⁺+H)

f) *1-(2,2-dimetilpropil)-3-metil-2,4-dioxo-6-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de sodio*

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del Ejemplo 2, parte d) usando el producto de la parte e).

MS (ESI) 438,0 (M⁺+H)

g) *1-(2,2-Dimetilpropil)-N-metoxi-N,3-dimetil-2,4-dioxo-6-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida*

Preparada siguiendo el método del ejemplo 2 parte e) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (61 mg).

MS (APCI) 481,1 (M⁺+H)

δ ¹H DMSO 0,91 (9H, d), 2,97 (1H, s), 3,21 (3H, d), 3,29 (2H, d), 3,42 (2H, s), 3,65 (2H, s), 3,71 (1H, s), 4,59 (2H, s), 7,43 (1H, m), 7,63 (1H, t) 7,77 (1H, m), 8,05 (1H, d), 8,29 (1H, m), 8,50 (1H, m), 8,87 (1H, d).

Ejemplo 10 i)

1,2,3,4-Tetrahidro-N-metoxi-N,3-dimetil-6-[2-(1-metiletil)-1H-imidazol-1-il]metil]-1-(2-metilpronil)-2,4-dioxo-tieno [2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

a) *Éster metílico del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-6-[2-(1-metiletil)-1H-imidazol-1-il]metil]-1-(2-metil-propil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico*

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del Ejemplo 1 etapa c).

MS (APCI) 419 [M+H]⁺

δ ¹H CDCl₃ 0,94 (6H, d); 1,31 (6H, d); 2,22 (1H, septete); 3,0 (1H, quintete); 3,39 (3H, s); 3,70 (2H, d); 4,0 (3H, s); 5,25 (2H, s); 6,86 (1H, m); 7,02 (1H, m).

b) *Sal sódica del ácido 1,2,3,4-Tetrahidro-3-metil-6-[2-(1-metiletil)-1H-imidazol-1-il]metil]-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico*

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del Ejemplo 2 etapa d).

MS (APCI) 405 [M+H]⁺

δ ¹H DMSO 0,93 (6H, d); 1,33 (6H, d); 2,17 (1H, septete); 3,26 (3H, s); 3,53 (1H, septete); 3,74 (2H, d); 3,80-4,0 (1H, br s); 6,0 (2H, s); 7,50-7,58 (1H, m); 7,64-7,69 (1H, m); 14,83 (1H, br s).

c) *1,2,3,4-Tetrahidro-N-metoxi-N,3-dimetil-6-[2-(1-metiletil)-1H-imidazol-1-il]metil]-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida*

El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1, etapa e).

MS (APCI) 448 [M+H]⁺

δ ¹H CDCl₃ 0,96 (6H, d); 1,23-1,42 (6H, m); 2,23 (1H, septete); 2,98-3,08 (1H, m); 3,39 (3H, s); 3,43+3,98 (6H, 2xs relación 5:1); 3,62 (1H, dd); 3,83 (1H, dd); 5,09-5,24 (2H, m); 6,87-6,89 (1H, m); 6,99-7,01 (1H, m).

Ejemplo 10 ii)

1,2,3,4-Tetrahidro-N-metoxi-N,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-6-[2-(metiltio)-1H-imidazol-1-il]metil]-2,4-dioxo-tieno [2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

a) *2-Metiltio-imidazol*

Se añadió yodometano (0,55 ml) a una disolución de 2-mercaptoimidazol (0,89 g) en disolución de hidróxido de potasio (8,90 ml, 1 M), y se agitó a temperatura ambiente durante 3h. La disolución se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró *a vacío* para dar el compuesto del subtítulo como un sólido crema (0,87 g).

δ ¹H CDCl₃ 2,60 (3H, s); 5,30 (1H, s); 7,07 (2H, s).

b) *Éster metílico del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-6-[2-(metiltio)-1H-imidazol-1-il]metil]-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico*

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 1, etapa c).

MS (APCI) 423 [M+H]⁺

δ ¹H CDCl₃ 0,96 (6H, dd); 2,24 (1H, septete); 2,62 (3H, s); 3,39 (3H, s); 3,72 (2H, d); 4,01 (3H, s); 5,26 (2H, s); 7,06 (1H, m); 7,10 (1H, m).

ES 2 268 059 T3

c) *Sal sódica del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-[2-metilpropil]-6-[2-(metiltio)-1H-imidazol-1-ilmetil]-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico*

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del Ejemplo 2, parte d).

MS (APCI) 409/410 [M+H]⁺

δ ¹H DMSO 0,87 (6H, d); 2,16 (1H, septete); 3,19 (3H, s); 3,29 (3H, s); 3,66 (2H, d); 5,14 (2H, s); 6,88 (1H, s); 7,47 (1H, s).

d) *1,2,3,4-Tetrahidro-N-metoxi-N,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-6-[2-(metiltio)-1H-imidazol-1-ilmetil]-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida*

El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1, etapa e).

MS (APCI) 452 [M+H]⁺

δ ¹H CDCl₃ 0,96-0,98 (6H, m); 2,27 (1H, septete); 2,63 (3H, s); 3,38 (3H, s); 3,44+3,99 (3H, 2xs, relación 5:1); 3,44+3,08 (3H, 2xs relación 5:1); 3,63 (1H, m); 3,84 (1H, m); 5,12 (1H, d); 5,28 (1H, d); 7,08 (1H, s); 7,10 (1H, s).

Ejemplo 10 iii)

6-[2-Cloro-1H-imidazol-1-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidro-N-metoxi-N,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

a) *Éster metílico del ácido 6-[2-cloro-1H-imidazol-1-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico*

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del Ejemplo 1 etapa c) usando 2-cloroimidazol.

MS (APCI) 411 [M+H]⁺

δ ¹H CDCl₃ 0,96 (6H, d); 2,25 (1H, septete); 3,39 (3H, s); 3,73 (2H, d); 4,01 (3H, s); 5,25 (2H, s); 6,98 (1H, s); 7,06 (1H, s).

b) *Sal sodica del ácido 6-[2-cloro-1H-imidazol-1-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico*

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del Ejemplo 1, etapa d).

MS (APCI) 397 [M+H]⁺

δ ¹H DMSO 0,88 (6H, d); 2,17 (1H, septete); 3,20 (3H, s); 3,67 (2H, d); 5,18 (2H, s); 6,83 (1H, d); 7,53 (1H, d).

c) *6-[2-Cloro-1H-imidazol-1-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidro-N-metoxi-N,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida*

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del Ejemplo 1, etapa e).

MS (APCI) 440 [M+H]⁺

δ ¹H CDCl₃ 0,97 (6H, dd); 2,27 (1H, septete); 3,39 (3H, s); 3,44+3,08+3,99 (3xs, relación 1:4:1, 6H); 3,65 (1H, dd); 3,85 (1H, dd); 5,09 (1H, d); 5,29 (1H, d); 6,96 (1H, s); 7,10 (1H, s).

Ejemplo 10 iv)

1,2,3,4-Tetrahidro-N-metoxi-N,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-6-[2-(metiltio)-1H-bencimidazol-1-ilmetil]-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

a) *1,2,3,4-Tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-6-[2-(metiltio)-1H-bencimidazol-1-ilmetil]-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo*

Preparado usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, parte c), a partir del producto del ejemplo 1 etapa b) y 2-metiltiobencimidazol, para dar el compuesto del subtítulo.

MS (APCI) 474 [M+H]⁺

b) *Ácido 1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-6-[2-(metiltio)-1H-bencimidazol-1-ilmetil]-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico*

Preparado usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, parte d) a partir del producto de la etapa a), para dar el compuesto del subtítulo as como un sólido blanco.

MS (APCI) 459 [M+H]⁺

c) *1,2,3,4-Tetrahidro-N-metoxi-N,3-dimetil-1-(2-metil-propil)-6-[2-(metiltio)-1H-bencimidazol-1-ilmetil]-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida*

Preparada usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, parte e), a partir del producto de la etapa b) para dar el compuesto del título.

MS (APCI) 502 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}$ DMSO 0,87 (3H, s), 0,84 (3H, s), 2,07-2,2 (1H, m), 2,76 (3H, s), 2,99 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,21 (3H, s), 3,62-3,7 (2H, m), 5,43 (2H, d), 7,13-7,2 (2H, m), 7,5-7,6 (2H, m).

Ejemplo 10 v)

1,2,3,4-Tetrahidro-N-(2-hidroxietil)-N-metoxi-3-metil-1-(2-metilpropil)-6-[2-(metiltio)-1H-imidazol-1-ilmetil]-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

a) *1,2,3,4-Tetrahidro-N-metoxi-3-metil-1-(2-metilpropil)-6-[2-(metiltio)-1H-imidazol-1-il]metil]-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida*

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del Ejemplo 1, parte e) usando el producto de ejemplo 10 ii), parte b) y hidrocloreuro de metoxilamina.

MS (APCI) 499 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}$ CDCl₃ 0,92 (3H, s), 0,95 (3H, s), 2,04-2,26 (1H, m), 2,61 (3H, s), 3,46 (3H, s), 3,74 (2H, d), 3,9 (3H, s), 5,8 (2H, s), 7,12 (2H, t) y 7,17 (2H, t).

b) *1,2,3,4-Tetrahidro-N-metoxi-3-metil-1-(2-metilpropil)-6-[2-(metiltio)-1H-imidazol-1-ilmetil]-2,4-dioxo-N-[2-[(tetrahidro-2H-pirano-2-il)oxi]etil]-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida*

El producto de la parte a) (180 mg), 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2H-pirano (0,28 g), carbonato potásico (0,17 g), acetona (3 ml) y DMF (0,5 ml) se calentó a 60°C durante 24 h. La reacción se paralizó con agua, y después se extrajo con acetato de etilo (x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron (salmuera), se secaron (MgSO₄) y se concentraron *a vacío* para dar el compuesto del subtítulo como un aceite (130 mg).

MS (APCI) 566/494 [M+H]⁺

c) *1,2,3,4-Tetrahidro-N-(2-hidroxietil)-N-metoxi-3-metil-1-(2-metilpropil)-6-[2-(metiltio)-1H-imidazol-1-ilmetil]-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida*

El producto de la parte b) se trató con ácido *p*-toluenosulfónico y metanol durante 24 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y después se extrajo con diclorometano (x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron *a vacío* para dar un aceite viscoso. El aceite se trituroó con éter dietílico para dar el compuesto del título (15 mg).

MS (APCI) 482 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}$ DMSO 0,85 (3H, s), 0,91 (3H, s), 2,06-2,2 (1H, m), 3,2 (3H, s), 3,27-3,32 (7H, m), 3,61-3,84 (4H, m), 3,84-3,95 (1H, m), 4,82-4,9 (1H, m (br)), 5,2-5,3 (2H, m), 6,97 (1H, d) y 7,24 (1H, d).

Ejemplo 10 vi)

1,2,3,4-Tetrahidro-6-[2-(metilamino)-1H-bencimidazol-1-ilmetil]-N-metoxi-N,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

a) *Éster metílico del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-6-[2-(metilamino)-1H-bencimidazol-1-ilmetil]-1-(2-metilpropil)-2,2-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico*

Preparado mediante el método del ejemplo 1 parte c) y 2-(metilamino)bencimidazol para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,85 g).

ES 2 268 059 T3

MS (APCI) 456 [M+H]⁺

δ ¹H DMSO 0,83-0,85 (6H, d), 2,05 (1H, m), 2,94-2,95 (3H, d), 3,19 (3H, s), 3,60-3,63 (2H, d), 3,84 (3H, s), 5,39 (2H, s), 6,83-6,87 (2H, m), 6,90-6,99 (1H, t), 7,08-7,11 (1H, d), 7,20-7,22 (1H, d).

b) *Ácido 1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-6-[2-(metilamino)-1H-bencimidazol-1-ilmetil]-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico*

Preparado mediante el método del ejemplo 1 parte d) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido beige (0,54 g).

MS (APCI) 442 [M+H]⁺

c) *1,2,3,4-Tetrahidro-6-[2-(metilamino)-1H-bencimidazol-1-ilmetil]-N-metoxi-N,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida*

Se añadieron hidrocloreuro de *N,O*-dimetilhidroxilamina (0,09 g) y trietilamina (0,12 ml) a una disolución del producto de la etapa c) (0,2 g) en diclorometano (5 ml). Se añadió 1-hidroxibenzotriazol (0,12 g), así como hidrocloreuro de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,17 g). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La disolución se concentró *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con un gradiente de 0-3% de metanol en diclorometano. El producto obtenido se recristalizó en diclorometano/isohexano para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,024 g).

MS (ES+) 485.1967 [M+H]⁺

δ ¹H DMSO 0,82-0,86 (6H, m), 2-2,1 (1H, m), 2,93 (3H, d), 3 (1H, s), 3,2 (3H, s), 3,34 (2H, s), 3,43 (2H, s), 3,61-3,64 (2H, d), 3,82 (1H, s), 5,12-5,53 (2H, ABq), 6,83-6,99 (3H, m), 7,19-7,28 (2H, m).

Ejemplo 10 vii)

1,2,3,4-Tetrahidro-N-metoxi-N,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-6-[2-propil-1H-bencimidazol-1-ilmetil]-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

a) *Éster metílico del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-6-[2-propil-1H-bencimidazol-1-ilmetil]-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico*

Preparado usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, parte c), a partir del producto del ejemplo 1, parte b), y 2-n-propilbencimidazol, para dar el compuesto del subtítulo tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con isohexano:acetato de etilo (1:1).

MS (APCI) 469 [M+H]

δ ¹H DMSO 0,81-0,83 (6H, d), 0,94-0,99 (3H, t), 1,72-1,82 (2H, sextete), 2,01-2,08 (1H, m), 2,80-2,85 (2H, t), 3,19 (3H, s), 3,59-3,61 (2H, d), 3,78 (3H, s), 5,65 (2H, s), 7,15-7,23 (2H, m), 7,53-7,59 (2H, m).

b) *Ácido 1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-6-[2-propil-1H-bencimidazol-1-ilmetil]-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico*

Preparado usando el procedimiento descrito en el ejemplo I parte d) a partir del producto de la parte a) para dar el compuesto del subtítulo.

MS (APCI) 455 [M+H]

δ ¹H DMSO 0,78-0,85 (6H, d), 0,94-1 (3H, t), 1,74-1,86 (2H, sextete), 2-2,07 (1H, m), 2,87-2,92 (2H, t), 3,25 (3H, s), 3,58-3,6 (2H, d), 5,82 (2H, s), 7,21-7,27 (2H, m), 7,58-7,65 (2H, m).

c) *1,2,3,4-Tetrahidro-N-metoxi-N,3-dimetil-1-(2-metil-propil)-2,4-dioxo-6-[2-propil-1H-bencimidazol-1-ilmetil]-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida*

Se añadió 1-hidroxibenzotriazol (0,14 g) a una disolución del producto de la etapa b) (0,25 g) en diclorometano (5 ml). Tras agitar durante 5 minutos, se añadió hidrocloreuro de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimida (0,21 g). Tras agitar durante 10 minutos, se añadieron hidrocloreuro de *N,O*-dimetilhidroxilamina (0,1 g) y trietilamina (0,15 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La disolución se concentró *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con un gradiente de 0-3% de metanol en diclorometano, para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (0,118 g).

MS (APCI) 498,2 [M+H]

ES 2 268 059 T3

δ ¹H DMSO 0,80-0,84 (6H, m), 0,95-1 (3H, t), 1,76-1,85 (2H, sextete), 2-2,1 (1H, m), 2,84-2,93 (2H, t), 2,96 (1H, s), 3,2 (3H, s), 3,27 (2H, s), 3,41 (2H, s), 3,62-3,64 (2H, d), 3,76 (1H, s), 5,41-5,68 (2H, m), 7,14-7,21 (2H, m), 7,55-7,66 (2H, m).

5 Ejemplo 10 viii)

1,2,3,4-Tetrahidro-N-metoxi-N-3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-6-[2,3-dihidro-3-metil-2-oxo-1H-bencimidazol-1-ilmetil]-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

10 a) 6-[2,3-dihidro-3-metil-2-oxo-1H-bencimidazol-1-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del Ejemplo 1 etapa c) usando el producto de ejemplo 1 etapa b) y N-metilbencimidazolona.

15 MS (APCI) 457 [M+H]⁺

δ ¹H DMSO 0,88 (6H, d), 2,13 (1H, non), 3,19 (3H, s), 3,27 (3H, s), 3,36 (3H, s), 3,67 (2H, d), 3,85 (2H, s), 6,95-7,20 (4H, m).

20 b) *Ácido 6-[2,3-dihidro-3-metil-2-oxo-1H-bencimidazol-1-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico*

25 El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del Ejemplo 1 etapa d), usando el producto de la etapa a).

MS (APCI) 443 [M+H]⁺

30 δ ¹H DMSO 0,85 (6H, d), 2,10 (1H, non), 3,25 (3H, s), 3,35 (3H, s), 3,67 (2H, d), 5,34 (2H, s), 6,95-7,21 (4H, m), 10,80 (1H, s).

c) *6-[2,3-Dihidro-3-metil-2-oxo-1H-bencimidazol-1-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidro-N-metoxi-N,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida*

35 El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo I etapa e) usando el producto de la etapa b).

MS (ES+) 486[M+H]⁺

40 δ ¹H DMSO (90°C) 0,88 (6H, d), 2,16 (1H, non), 3,00 (3H, s), 3,22 (3H, s), 3,35 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,67 (2H, d), 4,97 (1H, d), 5,18 (1H, d), 7,01-7,23 (4H, m).

Ejemplo 10 ix)

45 *6-[2,3-Dihidro-2-oxo-benzotiazol-3-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidro-N-metoxi-N,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida*

a) *1,2,3,4-Tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-6-[2,3-dihidro-2-oxo-benzotiazol-3-ilmetil]-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo*

50 El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del Ejemplo 1 etapa c) usando el producto de ejemplo 1 etapa b) y benzotiazolona.

MS (APCI) 460 [M+H]⁺

55 δ ¹H DMSO 0,88 (6H, d), 2,13 (1H, non), 3,19 (3H, s), 3,67 (2H, d), 3,84 (3H, s), 5,32 (2H, s), 7,23-7,70 (4H, m).

b) *Ácido 6-[2,3-dihidro-2-oxo-benzotiazol-3-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico*

60 El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del Ejemplo 1 etapa d) usando el producto de la etapa a).

MS (APCI) 468 [M+H]⁺

65 δ ¹H DMSO 0,86 (6H, d), 2,13 (1H, non), 3,19 (3H, s), 3,64 (2H, d), 5,20 (2H, s), 7,18 (1H, dt), 7,28 (1H, dt), 7,63 (1H, dt), 8,18 (1H, d).

c) 6-[2,3-Dihidro-2-oxo-benzotiazol-3-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidro-N-metoxi-N,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1 etapa e) usando el producto de la etapa b).

MS (ES+) 489[M+H]⁺

δ ¹H DMSO (90°C) 0,89 (6H, d), 2,16 (1H, non), 3,00 (3H, s), 3,09 (1H, d), 3,32 (1H, d), 3,21 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,67-3,70 (2H, m), 4,97 (1H, d), 5,18 (1H, d), 7,20 (1H, t), 7,33-7,43 (2H, m), 7,63 (1H, d).

Ejemplo 11 i)

6-[(1-Acetil-1H-indol-3-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-N-metoxi-N,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

a) Ácido 6-[(1-acetil-1H-indol-3-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico

Se añadió anhídrido acético (134 μ l) a una disolución del ejemplo 5, parte b) (0,45 g), 4-dimetilaminopiridina (cantidad catalítica), y trietilamina (183 μ l), en diclorometano (2 ml) a temperatura ambiente con agitación en nitrógeno. Tras agitar durante 48 h, la mezcla se concentró *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo/ácido acético (1%), para dar el compuesto del subtítulo como un sólido (0,18 g).

MS (ES+) 454[M+H]⁺

b) 6-[(1-Acetil-1H-indol-3-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-N-metoxi-N,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

Preparada mediante el método del ejemplo 1, parte e), usando el producto de la etapa a). El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (50-95% de acetonitrilo), para dar el compuesto del título (23 mg).

MS (APCI) 497[M+H]⁺

δ ¹H DMSO 0,90-0,92 (6H, m), 2,15-2,19 (1H, m), 2,70 (3H, s), 3,05 (1H, s), 3,27 (3H, s), 3,52 (2H, s), 3,62-3,69 (3H, m), 3,83 (1H, s), 4,17-4,19 (3H, m), 7,28-7,42 (2H, m), 7,68-7,75 (1H, m), 7,87-7,89 (1H, m), 8,36 (1H, d).

Ejemplo 11 ii)

1,2,3,4-Tetrahidro-N-metoxi-N,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-6-[2-metil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-ilmetil]-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

a) Éster metílico del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-6-[2-metil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-ilmetil]-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico

El compuesto del subtítulo (0,7 g) se preparó a partir del producto del ejemplo 1 parte b) y 2-metil-7-azaindol (0,68 g) mediante el método del ejemplo 3, parte a).

MS (ES⁺) 441 [M+H]⁺

b) Ácido 1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-6-[2-metil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-ilmetil]-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico

El compuesto del subtítulo (0,66g) se preparó a partir del producto de la parte a) (0,7g) mediante el método del ejemplo 1, parte b).

MS (ES⁺) 427[M+H]⁺

c) 1,2,3,4-Tetrahidro-N-metoxi-N,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-6-[2-metil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-ilmetil]-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

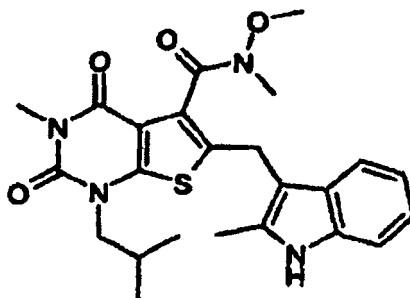
El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo etapa b), mediante el método del ejemplo 1, parte d).

MS (APCI) 470[M+H]⁺

δ ^1H DMSO 0,81-0,83 (6H, m), 2,07 (1H, heptete), 2,39 (3H, s), 2,98 (1H, s), 3,2-3,21 (3H, m), 3,43 (2H, s), 3,54-3,66 (3H, m), 3,78 (1H, m), 4,06-4,16 (2H, m), 6,95-6,98 (1H, m), 7,77-7,83 (1H, m), 8,08 (1H, d), 11,45 (1H, s)

Ejemplo 12

1,2,3,4-Tetrahidro-N-metoxi-N,3-dimetil-6-[2-metil-1H-indol-3-ilmetil]-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxotieno[2,4-d]pirimidin-5-carboxamida



a) *1,2,3,4-Tetrahidro-3-metil-6-[2-metil-1H-indol-3-ilmetil]-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo*

Una disolución de 1,2,3,4-tetrahidro-3,6-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo (ejemplo 1 etapa a), 7,00 g) y *N*-bromosuccinimida (4,42 g) en cloroformo (140 ml) se puso a reflujo bajo iluminación de una lámpara de wolframio durante 2 horas. La disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadieron disolución saturada acuosa de bicarbonato sódico (140 ml) y 2-metilindol (5,92 g), y la mezcla se agitó rápidamente durante 48 horas. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo/i-hexano (1:3), para dar el compuesto del subtítulo como un sólido marrón pálido (6,68 g).

MS (ES^+) 440 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

RMN δ ^1H CDCl_3 0,87 (6H, d), 2,11-2,21 (1H, m), 2,42 (3H, s), 3,38 (3H, s), 3,61 (2H, d), 3,99 (3H, s), 4,22 (2H, s), 7,08 (1H, t), 7,15 (1H, t), 7,31 (1H, d), 7,46 (1H, d), 7,91 (1H, s, br).

b) *Ácido 1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-6-[2-metil-1H-indol-3-ilmetil]-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico*

Se añadieron una disolución de hidróxido sódico (1 M, 13,6 ml) y metanol (25 ml) a una disolución agitada del producto de la etapa a) (4,00 g) en tetrahidrofurano (100 ml). Después de 28 horas, la disolución se concentró a presión reducida hasta un volumen de 20 ml, se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con éter (2 x 100 ml). La fase acuosa se acidificó hasta pH 2 mediante adición de ácido clorhídrico concentrado, y se extrajo con acetato de etilo/metanol (19:1, 2 x 200 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (4,00 g).

MS (ES^+) 426 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

RMN δ ^1H DMSO 0,80 (6H, d), 1,99-2,09 (1H, m), 2,37 (3H, s), 3,18 (3H, s), 3,59 (2H, d), 4,32 (2H, s), 6,91 (1H, t), 7,00 (1H, t), 7,26 (1H, d), 10,96 (1H, s), 14,05 (1H, s, br).

c) *1,2,3,4-Tetrahidro-N-metoxi-N,3-dimetil-6-[2-metil-1H-indol-3-ilmetil]-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida*

El compuesto del título se preparó a partir del producto de la parte b) mediante el método del ejemplo 1, parte e).

MS (APCI) 469 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

RMN ^1H (DMSO) δ 0,81-0,83 (6H, m), 2,04-2,08 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,99 (1H, s), 3,20 (3H, s), 3,25-3,40 (2H, m), 3,53-3,66 (2H, m), 3,79 (1H, m), 4,03-4,13 (2H, m), 6,91 (1H, t), 7,00 (1H, t), 7,24 (1H, d), 7,37-7,44 (1H, m)

Ejemplo 13

6-[3-Cloroquinolin-4-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidro-N-metoxi-N,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

a) 3-Cloro-4-quinolincarboxaldehído

Se añadió gota a gota, durante 15 minutos, una disolución de dióxido de selenio (1,90 g) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (1,2 ml) a una disolución agitada de 3-cloro-4-metilquinolina (2,91 g) en 1,4-dioxano (10 ml) a 60-70°C. La mezcla se calentó a reflujo durante 6 h, se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, y después se concentró *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂), eluyendo con diclorometano hasta 5% de metanol en diclorometano mediante un gradiente por etapas, para dar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo (1,19 g).

MS (ES⁺) 192/194 [M+H]⁺

δ ¹H CDCl₃ 7,73 (1H, ddd), 7,79 (1H, ddd), 8,15 (1H, dd), 8,89 (1H, dd), 8,98 (1H, s), 10,88 (1H, s).

b) 6-[3-Cloro-4-quinolinilhidroximetil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de etilo

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del Ejemplo 2, parte b) usando el producto de parte a) y del ejemplo 2, parte a)

MS (ES⁺) 502/504 [M+H]⁺

δ ¹H CDCl₃ 0,91 (3H, d), 1,22 (3H, t), 2,19 (1H, sextete), 3,36 (3H, s), 3,60-3,73 (2H, m), 3,89 (1H, d), 4,03-4,27 (2H, m), 7,04 (1H, s), 7,37 (1H, t), 7,57 (1H, t), 8,14 (1H, d), 8,52 (1H, d), 8,56 (1H, d).

c) 1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-6-(4-quinolinilmetil)-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de etilo

Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,07 ml) a una disolución del producto de la parte b) (0,42 g) y trietilamina (0,23 ml) en THF anhidro (10 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió paladio al 10% sobre carbón (30 mg), y la mezcla se hidrogenó a 5 bares durante 2 h. Se filtró a través de celite, lavando con metanol (100 ml). El material orgánico se concentró *a vacío*, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂), eluyendo con 1:1 de acetato de etilo/*i*-hexano, para dar el compuesto del subtítulo como un sólido (0,31 g).

MS (ES⁺) 486/488 [M+H]⁺

δ ¹H CDCl₃ 0,86 (6H, d), 1,47 (3H, t), 2,12 (1H, non), 3,38 (3H, s), 3,59 (2H, d), 4,53 (2H, q), 4,80 (2H, s), 7,63 (1H, ddd), 7,74 (1H, ddd), 8,12-8,17 (2H, m), 8,91 (1H, s)

d) 6-[3-Cloro-4-quinolinilmetil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de sodio

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del Ejemplo 2, etapa d) usando el producto de la etapa c).

MS (ES⁺) 458/460 [M+H]⁺

δ ¹H DMSO 0,77 (6H, d), 2,03 (1H, non), 3,18 (3H, s), 3,52 (2H, d), 4,70 (2H, s), 7,61 (1H, ddd), 7,76 (1H, ddd), 8,02 (1H, d), 8,85 (1H, d), 8,95 (1H, s)

e) 6-[3-Cloro-4-quinolinilmetil]-1,2,3,4-tetrahidro-N-metoxi-N,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del Ejemplo 1 etapa e) usando el producto de la etapa d).

MS (APCI) 501/503 [M+H]⁺

δ ¹H DMSO (130°C) 0,82 (6H, m), 2,09 (1H, non), 3,17 (3H, s), 3,22 (3H, s), 3,57 (3H, s), 3,59 (2H, d), 4,70 (2H, s), 7,66 (1H, t), 7,77 (1H, t), 8,07 (1H, d), 8,23 (1H, d), 8,89 (1H, s)

Ejemplo 14 i)

N-Metoxi-*N*,3-dimetil-2,4-dioxo-1-propil-6-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-5-carboxamida

a) 6-Cloro-3-metil-1-propilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método de 9, parte a) usando 6-cloro-3-metiluracilo y yoduro de propilo.

δ ¹H CDCl₃ 0,98 (3H, t), 1,74 (2H, sextete), 3,33 (3H, s), 4,02 (2H, t), 8,02 (1H, s).

b) 6-Mercapto-3-metil-1-propil-pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del Ejemplo 9, parte b) usando el producto de la etapa a).

δ ¹H CDCl₃ 0,97 (3H, t), 1,72 (2H, m), 3,31 (3H, s), 4,29 (2H, s).

c) 3-Metil-2,4-dioxo-1-propil-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-5-carboxilato de etilo

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del Ejemplo 9, parte c) usando el producto de la etapa b).

δ ¹H CDCl₃ 1,02 (3H, t), 1,83 (2H, sextete), 3,42 (3H, s), 3,95 (2H, t), 4,41 (2H, q), 7,30 (1H, s).

MS (APCI +ve) 297,1 (M⁺+H)

d) 6-[Hidroxi(quinolin-4-il)metil]-3-metil-2,4-dioxo-1-propil-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-5-carboxilato de etilo

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del Ejemplo 9, parte d) usando el producto de la etapa c).

δ ¹H CDCl₃ 0,89 (3H, t), 1,41 (3H, t), 1,65 (2H, sextete), 3,38 (3H, s), 3,75 (1H, d), 3,64 (1H, m), 3,80 (1H, m), 4,48 (2H, q), 6,78 (1H, d), 7,52 (1H, m), 7,72 (1H, m), 7,84 (1H, m), 7,90 (1H, d), 8,16 (1H, m), 9,02 (1H, d).

e) 3-Metil-2,4-dioxo-1-propil-6-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-5-carboxilato de etilo

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del Ejemplo 9, parte e) usando el producto de la etapa d).

MS (ESn 437,9 (M⁺+H)

f) 3-Metil-2,4-dioxo-1-propil-6-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-5-carboxilato de sodio

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del Ejemplo 9, parte f) usando el producto de la etapa e).

δ ¹H DMSO 0,80 (3H, t), 1,57 (2H, sextete), 3,68 (2H, t), 4,55 (2H, s), 3,19 (3H, s), 7,53 (2H, d), 7,57 (1H, m), 7,74 (1H, m), 8,01 (1H, d), 8,61 (1H, d), 8,83 (1H, d).

g) *N*-Metoxi-*N*,3-dimetil-2,4-dioxo-1-propil-6-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-5-carboxamida

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del Ejemplo 9, parte g) usando el producto de la etapa f).

δ ¹H DMSO 0,83 (3H, m), 1,61 (2H, q), 2,98 (1H, s), 3,21 (3H, d), 3,30 (2H, m), 3,43 (2H, s), 3,74 (3H, d), 4,60 (2H, s), 7,46 (1H, m), 7,63 (1H, m), 7,78 (1H, m), 8,05 (1H, d), 8,27 (1H, m), 8,88 (1H, d).

MS (APCI) 453,1 (M⁺+H)

Ejemplo 14 ii)

1-Etil-N-metoxi-N,3-dimetil-2,4-dioxo-6-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

a) *6-Cloro-1-etil-3-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona*

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del Ejemplo 9, parte a) usando 6-cloro-3-metiluracilo y yoduro de etilo.

δ ¹H CDCl₃ 1,32 (3H, d), 3,33 (3H, s), 4,15 (2H, q), 5,92 (1H, s).

b) *1-Etil-6-mercapto-3-metil-pirimidin-2,4(1H,3H)-diona*

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del Ejemplo 9, parte b) usando el producto de la etapa c).

δ ¹H CDCl₃ 1,26 (3H, t), 3,31 (3H, s), 4,15 (0,5H, s), 4,49 (2H, q), 5,57 (0,5H, s).

c) *1-Etil-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de etilo*

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del Ejemplo 9, parte c) usando el producto de la etapa b).

MS (APCI) 283,1 (M⁺+H)

d) *1-Etil-6-[hidroxi(quinolin-4-il)metil]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de etilo*

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del Ejemplo 9, parte d) usando el producto de la etapa c).

δ ¹H CDCl₃ 1,21 (3H, t), 1,43 (3H, t), 3,38 (3H, s), 3,53 (1H, d), 3,75 (2H, m), 4,50 (2H, q), 6,79 (1H, d), 7,53 (2H, m), 7,85 (2H, m), 7,89 (2H, d), 9,03 (1H, d).

e) *1-Etil-3-metil-2,4-dioxo-6-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de etilo*

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del Ejemplo 9, parte e) usando el producto de la etapa d).

MS (ESI) 424,0 (M⁺+H)

f) *1-Etil-3-metil-2,4-dioxo-6-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de sodio*

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del Ejemplo 9, parte f) usando el producto de la etapa e).

MS (ESI) 396,0 (M⁺+H)

g) *1-Etil-N-metoxi-N,3-dimetil-2,4-dioxo-6-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida*

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del Ejemplo 9, parte g) usando el producto de la etapa f).

δ ¹H DMSO 1,15 (3H, t), 2,99 (1H, s), 3,21 (3H, d), 3,31 (2H, d), 3,44 (2H, s), 3,73 (1H, s), 3,81 (2H, q), 4,60 (2H, s), 7,47 (1H, m), 7,78 (1H, m), 8,05 (1H, d), 8,28 (1H, m), 8,88 (1H, d).

MS (APCI) 453,1 (M⁺+H)

Ejemplo 14 iii)

1-(Ciclopropilmetil)-N-metoxi-N,3-dimetil-2,4-dioxo-6-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

a) *6-Cloro-1-(ciclopropilmetil)-3-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona*

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del Ejemplo 9, parte a) usando 6-cloro-3-metiluracilo y bromuro de ciclopropilmetilo.

ES 2 268 059 T3

δ ^1H CDCl_3 0,48 (4H, m), 1,24 (1H, m), 3,33 (3H, s), 3,85 (1H, s), 5,93 (1H, s).

b) *1-(Ciclopropilmetil)-6-mercapto-3-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona*

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del Ejemplo 9, parte c) usando el producto de la etapa a).

δ ^1H CDCl_3 0,47 (4H, m), 1,31 (1H, m), 3,33 (3H, s), 4,18 (0,5H, s), 4,36 (2H, d), 5,77 (1,5H, s).

c) *1-(Ciclopropilmetil)-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de etilo*

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del Ejemplo 9, parte c) usando el producto de la etapa b).

MS (APCI) 309,1 ($\text{M}^+ + \text{H}$)

d) *1-(Ciclopropilmetil)-6-[hidroxi(quinolin-4-il)metil]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de etilo*

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del Ejemplo 9, parte d) usando el producto de la etapa c).

δ ^1H CDCl_3 0,35 (2H, m), 0,49 (2H, m), 1,11 (1H, m), 1,41 (3H, t), 3,38 (3H, d), 3,60 (1H, m), 3,77 (1H, m), 3,80 (1H, d), 4,48 (2H, q), 6,79 (1H, d), 7,52 (1H, m), 7,71 (1H, m), 7,83 (1H, m), 7,91 (1H, m), 8,16 (1H, m), 9,01 (1H, d).

e) *1-(Ciclopropilmetil)-3-metil-2,4-dioxo-6-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de etilo*

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del Ejemplo 9, parte e) usando el producto de la etapa d).

MS (ESI) 450,0 ($\text{M}^+ + \text{H}$)

f) *1-(Ciclopropilmetil)-3-metil-2,4-dioxo-6-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de sodio*

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del Ejemplo 9, parte f) usando el producto de la etapa e).

MS (ESI) 422,1 ($\text{M}^+ + \text{H}$)

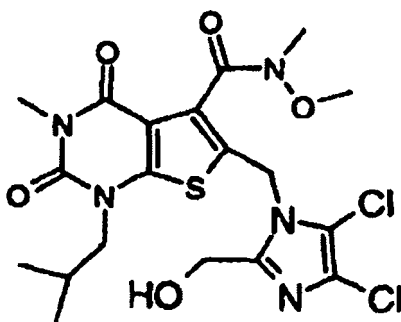
g) *1-Etil-N-metoxi-N,3-dimetil-2,4-dioxo-6-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida*

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del Ejemplo 9, parte g) usando el producto de la etapa f).

δ ^1H DMSO 1,15 (1H, m), 2,99 (1H, s), 3,22 (3H, d), 3,30 (2H, m), 3,45 (2H, s), 3,70 (3H, m), 4,60 (2H, s), 7,47 (1H, m), 7,64 (1H, t), 7,78 (1H, m), 8,05 (1H, d), 8,28 (1H, m), 8,88 (1H, d). MS (APCI) 465,1 ($\text{M}^+ + \text{H}$)

Ejemplo 15

6-[4,5-Dicloro-2-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidro-N-metoxi-N,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida



a) 4,5-Dicloro-1H-imidazol-2-metanol

Se añadió hidróxido potásico (0,12 g, 2,14 mmoles) en agua (4 ml) a 4,5-dicloroimidazol, y la suspensión se agitó durante 35 minutos. Se añadió en porciones paraformaldehído (0,11 g, 3,66 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó toda la noche, después se acidificó con HCl diluido hasta pH 1, y después se concentró *a vacío* para dar un sólido blanco, 0,6 g (98%).

δ ¹H CDCl₃ 4,36 (2H, s)

b) Éster metílico del ácido 6-[4,5-dicloro-2-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico

Se añadieron carbonato potásico (0,14 g, 3,1 mmoles) y el producto de la parte a) (0,51 g, 3,09 mmoles) a una disolución del producto del ejemplo 1 parte b) en DMF, y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. El precipitado sólido formado se filtró, y el filtrado se concentró *a vacío* para dar un sólido naranja, 0,6 g, que contiene DMF.

δ ¹H CDCl₃ 0,99 (6H, m), 2,19-2,31 (1H, m), 3,4 (3H, s), 3,72 (2H, d), 4,0 (3H, s), 4,68 (2H, s), 5,45 (2H, s).

c) Ácido 6-[4,5-dicloro-2-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico

Preparado a partir del producto de la etapa b) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, etapa d).

MS (ESI) 484 [M+H]⁺

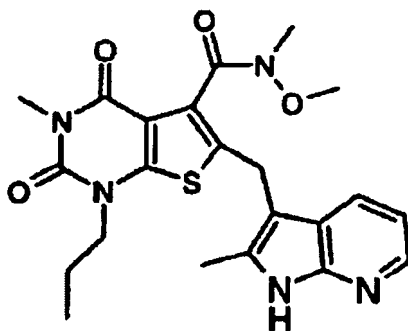
d) 6-[4,5-Dicloro-2-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-ilmetil-5-[(4S)-4-hidroxiisoxazolidin-2-il]carbonil]-3-metil-1-(2-metilpropil)-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona

Preparada a partir del producto de la etapa c), usando el procedimiento del ejemplo 1 parte e). El producto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa, eluyendo con acetato de amonio:acetonitrilo (70:30), para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

δ ¹H DMSO 0,91 (6H, m), 2,16-2,22 (1H, m), 3,2-3,6 (3H, br, s), 3,23 (3H, s), 3,68-3,73 (2H, m), 4,52 (2H, s), 5,378-5,39 (3H, m). MS (APCI) 505 [M+H]⁺

Ejemplo 16

1,2,3,4-Tetrahidro-N-metoxi-N,3-dimetil-6-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,4-dioxo-1-propil-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida



a) 3-Metil-6-[2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil]-2,4-dioxo-1-propil-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo

El compuesto del subtítulo se preparó a partir del producto del ejemplo 7 parte c) y 2-metil-1H-pirrolo[2,3-d]piridina usando el método del ejemplo 3 parte a).

MS (ESI) 427 [M+H]⁺

δ ¹H D₆-DMSO 0,82 (6H, t), 1,59 (2H, sextete), 2,38 (3H, s), 3,19 (3H, s), 3,72 (2H, t), 3,83 (3H, s), 4,17 (2H, s), 6,98 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 8,10 (1H, dd), 11,48 (1H, s).

b) 3-Metil-6-[2-metil-1H-pirrolo[2,3-d]piridin-3-ilmetil]-2,4-dioxo-1-propil-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de sodio

El compuesto del subtítulo se preparó a partir del producto de la etapa a) usando el método del ejemplo 1 parte d.

MS (ESI) 413 [M+H]⁺

δ ¹H D₂O 0,77 (3H, t), 1,55 (1H, sextete), 2,43 (3H, s), 3,34 (3H, s), 3,63 (2H, t), 4,16 (2H, s), 7,08 (1H, dd), 7,89 (1H, d), 8,06 (1H, d).

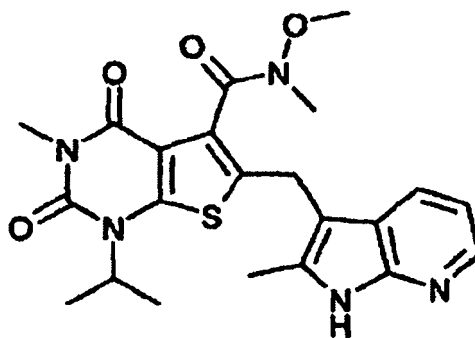
c) 1,2,3,4-Tetrahidro-N-metoxi-N,3-dimetil-6-[2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil]-2,4-dioxo-1-propil-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del Ejemplo 1 parte e) usando el producto de parte b).

δ ¹H DMSO 0,77 (3H, t), 1,55 (1H, sextete), 2,43 (3H, s), 3,34 (3H, s), 3,63 (2H, t), 4,16 (2H, s), 7,08 (1H, dd), 7,89 (1H, d), 8,06 (1H, d).

Ejemplo 17

1,2,3,4-Tetrahidro-N-metoxi-N,3-dimetil-1-(1-metiletil)-6-[2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil]-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida



a) Éster metílico del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil]-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico

Preparado a partir del producto del ejemplo 6 parte c) siguiendo el procedimiento del ejemplo 3 parte a) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido.

MS (ESI) 427 [M+H]⁺

δ ¹H DMSO 1,48 (6H, d), 2,49 (3H, s), 3,36 (3H, s), 3,99 (3H, s), 4,11 (2H, s), 4,20 (1H, s, br), 7,03-7,06 (1H, m), 7,79 (1H, d), 8,23 (1H, d), 9,10 (1H, s)

b) Ácido 1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil]-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico

Preparado a partir del producto de la parte a) siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 parte d) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido.

MS (ESI) 413 [M+H]⁺

c) 1,2,3,4-Tetrahidro-N-metoxi-N,3-dimetil-1-(1-metiletil)-6-[2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil]-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

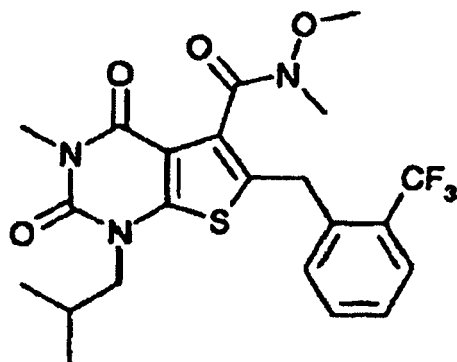
El compuesto del título se preparó a partir del producto de la parte b) siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 parte e).

MS (APCI) 456 [M+H]⁺

δ ¹H DMSO 1,38-1,42 (6H, m), 2,40 (3H, s), 3,00 (3H, s), 3,17-3,18 (3H, m), 3,30 (2H, s), 3,45 (2H, s), 3,79 (1H, s), 4,00-4,15 (2H, m), 4,30 (1H, s, br), 6,96-6,99 (1H, s), 7,80-7,86 (1H, m), 8,09-8,10 (1H, m), 11,46 (1H, s)

Ejemplo 18

1,2,3,4-Tetrahidro-N-metoxi-N,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-6-[2-(trifluorometil)fenilmetil]tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida



a) *Ácido 1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-6-[2-(trifluorometil)fenilmetil]tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico*

Se añadió cloruro de isopropilmagnesio (disolución 2 M en THF, 3,35 ml) gota a gota a 0°C en nitrógeno a una disolución de 5-bromo-3-metil-1-(2-metilpropil)-6-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (documento WO 0183489) en THF (60 ml). Después de 5 minutos, la mezcla se trató con una corriente de dióxido de carbono durante 10 minutos. La mezcla de reacción se paralizó con agua, se acidificó con HCl 2 N y se extrajo en acetato de etilo (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl diluido, con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron *a vacío* para dar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo (2,48 g).

MS (ESI) 427 [M+H]⁺

b) *1,2,3,4-Tetrahidro-N-metoxi-N,3-dimetil-1-(2-metil-propil)-2,4-dioxo-6-[2-(trifluorometil)fenilmetil]-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida*

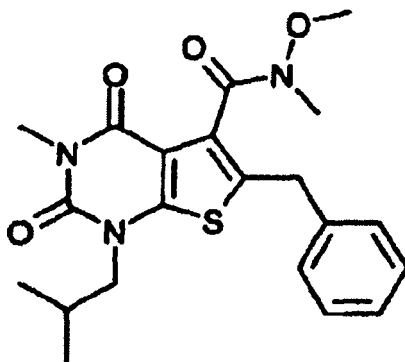
El compuesto del título se preparó a partir del producto de la parte a) siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 parte e).

MS (APCI) 456 [M+H]⁺

δ ¹H DMSO 0,86-0,88 (6H, m), 2,12 (1H, heptete), 3,00 (1H, s), 3,21 (3H, s), 3,26 (2H, s), 3,43 (2H, s), 3,59-3,73 (3H, m), 4,22 (2H, s), 7,48-7,54 (2H, m), 7,64-7,70 (1H, m), 7,75 (1H, d)

Ejemplo 19

1,2,3,4-Tetrahidro-N-metoxi-N,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-6-(bencil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida



a) 1,2,3,4-Tetrahidro-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-1-(2-metil-propil)-2,4-dioxo-6-(bencil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-carboxamida

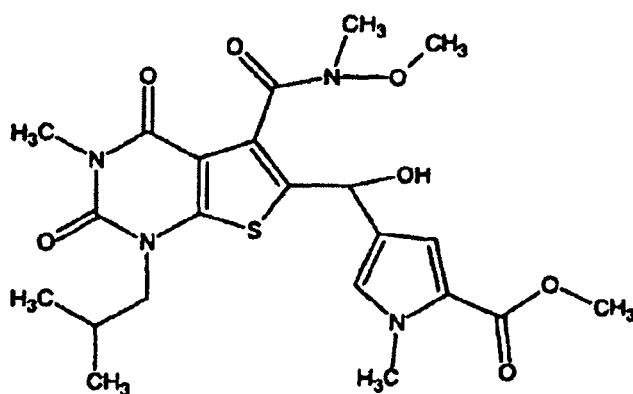
El compuesto del título se preparó a partir de ácido 1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-6-(fenilmetil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-carboxílico (documento WO 9854190), siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 parte e).

MS (APCI) 456 [M+H]⁺

δ ¹H DMSO 0,87-0,90 (6H, m), 2,10-2,17 (1H, m), 3,21 (1H, s), 3,21-3,22 (3H, m), 3,28-3,32 (2H, m), 3,39 (2H, m), 3,59-3,76 (3H, m), 4,02-4,05 (2H, m), 7,23-7,35 (5H, m)

Ejemplo 20 (i)

4-[1,2,3,4-Tetrahidro-5-[(*N*-metoxi-*N*-metilamino)carbonil]-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxotieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il](hidroxi)metil]-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo



a) 1,2,3,4-Tetrahidro-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-1-(2-metil-propil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-carboxamida

Se añadió trimetilaluminio (7,55 ml de una disolución 2 M en tolueno) a hidrocloreto de *N*,*O*-dimetilhidroxilamina (1,415 g) en tolueno seco (60 ml) a 0°C en nitrógeno. Después de agitar a 0°C durante 1 h, la temperatura se elevó hasta la temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante otra hora. Se añadió en porciones el producto del ejemplo 2 parte a) (1,5 g). Después de 2 h, la reacción se vertió en HCl 2 M enfriado con hielo, y se agitó mientras se calentaba hasta la temperatura ambiente. La mezcla se extrajo en acetato de etilo, y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron para dar el compuesto del subtítulo (1,359 g).

MS (APCI) 326 [M+H]⁺

δ ¹H DMSO 0,93 (6H, d), 2,22 (1H, septete), 3,22 (5H, s), 3,31 (2H, s), 3,42 (2H, br s), 4,03 (2H, d), 7,35 (1H, s)

b) 4-[1,2,3,4-Tetrahidro-5-[(*N*-metoxi-*N*-metilaminocarbonil)-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxotieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il](hidroxi)metil]-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo

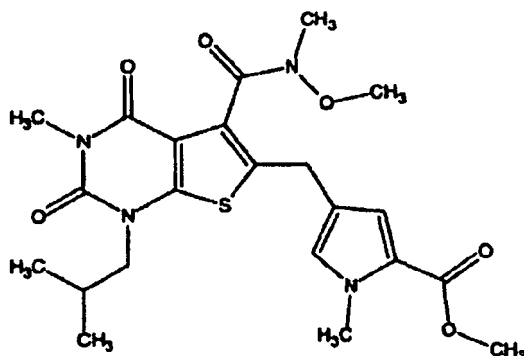
El producto de la parte a) (240 mg) y 4-formil-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo (250 mg), en THF seco (40 ml), a -78°C, se trataron con diisopropilamido de litio (0,74 ml de 2 M), durante 5 h. La reacción se vertió en exceso de disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrajo en acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron para dar un residuo sólido que se purificó mediante cromatografía (SiO₂/50-100% de acetato de etilo en isohexano) para dar el compuesto del título (56 mg).

MS (APCI) 475 [M-OH]⁺

δ ¹H CDCl₃ 0,95-0,98 (6H, d), 2,29 (1H, septete), 2,88 y 3,32 (1H, 2xd), 3,32-3,92 (17H, m), 5,30-6,01 (1H, m), 6,86-6,88 (1H, m), 6,91-6,95 (1H, m).

Ejemplo 20 (ii)

1-Metil-4-[1,2,3,4-tetrahidro-5-[(metoximetilamino)-carbonil]-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxotieno[2,3,d]-pirimidin-6-ilmetil]-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo



a) *Ácido 1-metil-4-[1,2,3,4-tetrahidro-5-[(N-metoxi-N-metilamino)carbonil]-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxotieno[2,3,d]pirimidin-6-ilmetil]-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo*

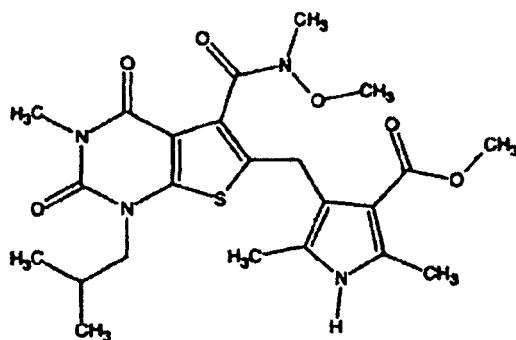
El producto del Ejemplo 20 (i) parte b) (95 mg) se trató con ácido trifluoroacético (3 ml) y trietilsilano (1,5 ml) a temperatura ambiente durante 5 h. La evaporación *a vacío* dio un residuo que se purificó mediante HPLC de fase inversa (25%-95% de acetonitrilo-1% de acetato de amonio acuoso como eluyente), para dar el compuesto del título (63 mg).

MS (APCI) 477 [M+H]⁺

δ ¹H CDCl₃ 0,96 (6H, d), 2,27 (1H, septete), 3,10 y 3,40 (3H, 2xs), 3,38 (3H, s), 3,49 y 3,97 (3H, 2xs), 3,55-3,60 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,88 (3H, s), 3,97-4,01 (3H, m), 6,72 (1H, s), 6,82-6,89 (1H, m).

Ejemplo 21

2,5-Dimetil-4-[1,2,3,4-tetrahidro-5-[(N-metoxi-N-metil-amino)carbonil]-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo



a) *1-Fenilmetil-4-formil-2,5-dimetil-1H-pirrol-1,3-dicarboxilato de 3-metilo*

Se añadió 2,5-dimetil-4-formil-pirrol-3-carboxilato de metilo (500 mg) en THF (5 ml) en nitrógeno a una suspensión de hidruro de sodio (120 mg de una dispersión en aceite al 60%) en THF seco (10 ml). Cuando cesó la efervescencia, la suspensión se enfrió hasta 10°C, y se añadió cloroformiato de bencilo (0,437 ml). Tras agitar a temperatura ambiente durante 4 h, se añadió etanol (0,5 ml), y después la reacción se vertió en agua. La extracción en acetato de etilo, el lavado de los extractos con salmuera, el secado y la evaporación dieron el producto bruto. La purificación mediante cromatografía (SiO₂/30%-50% de acetato de etilo en isohexano) dio el compuesto del subtítulo (0,6 g).

MS (APCI) 316 [M+H]⁺

δ ¹H CDCl₃ 2,60 (3H, s), 2,62 (3H, s), 3,86 (3H, s), 5,43 (2H, s), 7,26-7,45 (5H, m), 10,31 (1H, s)

b) *1-(Fenilmetil)-4-[1,2,3,4-tetrahidro-5-[N-metoxi-N-metilaminocarbonil]-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidin-6-il](hidroxi)metil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-1,3-dicarboxilato de 3-metilo*

El producto de la etapa a) (0,6 g) y el producto del Ejemplo 20 (i), etapa a) se hicieron reaccionar juntos usando el método del Ejemplo 2 parte b), para dar el compuesto del subtítulo tras la purificación mediante cromatografía (SiO₂/50%-100% de acetato de etilo en isohexano) (195 mg).

MS (APCI) 623 [M-OH]⁺

c) *1-(Fenilmetil)-2,5-dimetil-4-[1,2,3,4-tetrahidro-5-[N-metoxi-N-metilamino]carbonil]-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-1H-pirrol-1,3-dicarboxilato de 3-metilo*

El producto de la etapa b) se convirtió en el compuesto del subtítulo mediante el método del Ejemplo 20 (ii), parte a), y se purificó mediante cromatografía (SiO₂/50%-100% de acetato de etilo en isohexano) (125 mg).

MS (APCI) 625 [M+H]⁺

δ ¹H CDCl₃ 0,93 (6H, d), 2,21 (1H, septete), 2,29 (3H, s), 2,67 (3H, s), 3,19 y 3,36 (3H, 2xs), 3,41 (3H, s), 3,47 y 3,95 (3H, 2xs), 3,58 (1H, dd), 3,79 (1H, dd), 3,79 (3H, s), 4,09-4,19 (2H, m), 5,38 (2H, s), 7,38-7,42 (5H, m)

d) *2,5-Dimetil-4-[[1,2,3,4-tetrahidro-5-[N-metoxi-N-metil-aminocarbonil]-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]metil]-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo*

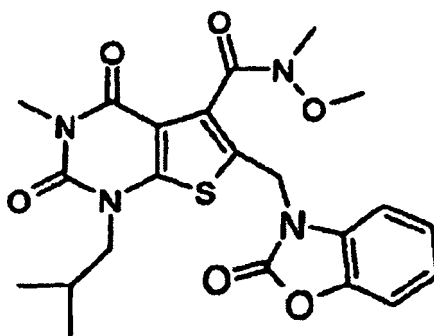
El producto de la etapa c) (189 mg), en etanol seco (18 ml), se trató con una suspensión de Pd al 10%/C (20 mg) en etanol seco (2 ml), y se hidrogenó a 4 bares durante 75 min. La filtración del catalizador y la evaporación dieron un residuo que se purificó mediante cromatografía en dos etapas: en primer lugar (SiO₂/acetato de etilo-isohexano 3:1) y en segundo lugar (SiO₂/isohexano-acetona 2:1), para dar el compuesto del título (85 mg).

MS (APCI) 491 [M+H]⁺

δ ¹H CDCl₃ 0,94 (6H, d), 2,15 y 2,17 (3H, 2xs), 2,24 (1H, septete), 2,48 (3H, s), 3,10 y 3,41 (3H, 2xs), 3,37 (3H, s), 3,51 y 3,96 (3H, 2xs), 3,58-3,63 (1H, m), 3,75-3,8 (1H, m), 3,77 (3H, s), 4,01-4,07 (1H, m), 4,18-4,29 (1H, m)

Ejemplo 22

1,2,3,4-Tetrahidro-N-metoxi-N,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-6-[2-oxo-3(2H)-benzoxazolilmetil]-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida



a) *Éster metílico del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-6-[2-oxo-3(2H)-benzoxazolil]-metil]-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico*

El compuesto del subtítulo se sintetizó mediante el método del Ejemplo 1 c), usando el producto del Ejemplo 1, parte b), y benzoxazolona. El producto se aisló mediante cromatografía sobre SiO₂, eluyendo con acetato de etilo/i-hexano (3:2), seguido de recristalización con éter dietílico para dar el compuesto del subtítulo.

MS (ESI) 444 [M+H]⁺

δ ¹H CDCl₃ 0,95 (6H, d), 2,25 (1H, septete), 3,39 (3H, d), 3,73 (2H, d), 4,04 (3H, s), 5,18 (2H, s), 7,18 (4H, m)

b) *Ácido 1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-6-[2-oxo-3(2H)-benzoxazolilmetil]-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico*

Preparado mediante el método del ejemplo 1 parte d) usando el producto de la parte a).

MS (ESI) 430 [M+H]⁺

c) 1,2,3,4-Tetrahidro-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-1-(2-metil-propil)-2,4-dioxo-6-[2-oxo-3(2*H*)-benzoxazolilmetil]-tieno [2,3-*d*]pirimidin-5-carboxamida

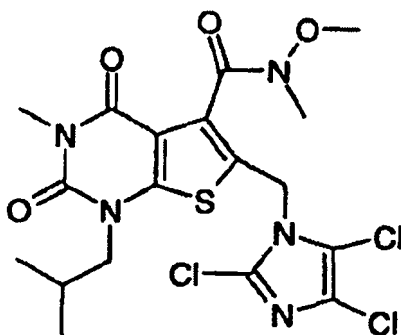
Preparada mediante el método del ejemplo 1 parte e) usando el producto de la parte b).

MS (ESI) 473 [M+H]⁺

δ ¹H DMSO 0,91 (6H, d), 2,20 (1H, septete), 3,16 (3H, s), 3,23 (3H, s), 3,49 (3H, s), 3,71 (2H, d), 5,1 (2H, s), 7,15 (2H, m) y 7,27 (2H, d)

Ejemplo 23

1,2,3,4-Tetrahidro-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-6-[(2,4,5-tricloro-1*H*-imidazol-1-il)metil]-tieno [2,3-*d*]pirimidin-5-carboxamida



a) 1,2,3,4-Tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-6-[(2,4,5-tricloro-1*H*-imidazol-1-il)metil]-tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-carboxilato de metilo

El compuesto del subtítulo se obtuvo mediante el método del Ejemplo 1, parte c), usando 2,4,5-tricloroimidazol, y el producto del Ejemplo 1, parte b), y se purificó mediante cromatografía (SiO₂/20%-50% de acetato de etilo-isohehexano).

MS (APCI) 479/481/483 [M+H]⁺

δ ¹H CDCl₃ 0,97 (6H, d), 2,25 (1H, septete), 3,39 (3H, s), 3,74 (2H, d), 3,99 (3H, s), 5,37 (2H, s).

b) Ácido 1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-6-[2,4,5-tricloro-1*H*-imidazol-1-ilmetil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-carboxílico

El producto de la parte a) (170 mg) se trató con hidróxido de litio monohidratado (31 mg) en agua (0,75 ml), metanol (0,75 ml) y THF (2,25 ml) durante 4 h a temperatura ambiente. La reacción se acidificó con ácido acético glacial, y se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en agua y se extrajo en diclorometano. El secado y la evaporación dieron el compuesto del subtítulo (110 mg).

MS (APCI) 468/467/469 [M+H]⁺

c) 1,2,3,4-Tetrahidro-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-1-(2-metil-propil)-2,4-dioxo-6-[(2,4,5-tricloro-1*H*-imidazol-1-il)metil]-tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-carboxamida

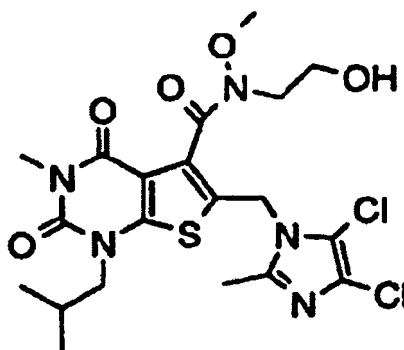
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1, parte e), usando el producto de la etapa b) anterior, y se purificó mediante cromatografía (SiO₂/50%-66% de acetato de etilo-isohehexano).

MS (APCI) 508/510/512 [M+H]⁺

δ ¹H CDCl₃ 0,98 (6H, d), 2,28 (1H, septete), 3,39 (3H, s), 3,43 (3H, s), 3,46 (3H, s), 3,64 (1H, dd), 3,86 (1H, dd), 5,18 (1H, d), 5,37 (1H, d)

Ejemplo 24 i)

6-[4,5-Dicloro-2-metil-1H-imidazol-1-ilmetil]-N-(2-hidroxi-etil)-1-isobutil-N-metoxi-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida



a) 6-[4,5-Dicloro-2-metil-1H-imidazol-1-ilmetil]-1-isobutil-N-metoxi-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

Preparada a partir del producto del ejemplo 1 parte d) y hidrocloreuro de metoxilamina siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 parte e).

δ ^1H CDCl_3 0,87 (6H, d), 2,21 (1H, n), 2,37 (3H, s), 3,47 (3H, s), 3,75 (2H, d), 3,91 (3H, s), 5,80 (2H, s), 13,45 (1H, s).

b) 6-[4,5-Dicloro-2-metil-1H-imidazol-1-ilmetil]-N-(2-hidroxi-etil)-1-isobutil-N-metoxi-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

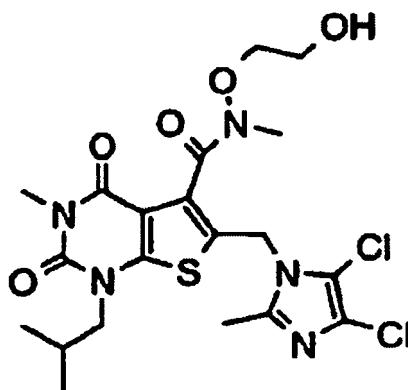
Se añadieron carbonato potásico (72 mg) y 2-yodoetanol (0,072 ml) a una disolución del producto de la parte a) (72 mg) en acetona (3 ml). La mezcla se agitó a reflujo durante 10 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente, después se diluyó con agua (10 ml), y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC de fase normal, con un gradiente de elución de diclorometano/etanol, para dar el compuesto del título (43 mg) como una espuma.

MS (APCI) 516/518/520 $[\text{M-H}]^-$

δ ^1H CDCl_3 0,87 0,98 (6H, d), 2,27 (1H, n), 2,43 (3H, s), 3,40 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,58 (1H, dt), 3,67 (1H, dd), 3,83 (1H, dd), 3,94-3,99 (2H, m), 4,03-4,07 (1H, m), 4,36 (1H, dt), 5,25 (2H, ABq)

Ejemplo 24 ii)

6-[4,5-Dicloro-2-metil-1H-imidazol-1-ilmetil]-N-(2-hidroxi-etoxi)-1-isobutil-N,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida



a) 6-[4,5-Dicloro-2-metil-1H-imidazol-1-ilmetil]-N-hidroxi-1-isobutil-N,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

Se añadió cloruro de oxalilo (0,162 ml) a una disolución agitada del producto del Ejemplo 1, parte d) (415 mg), y dimetilformamida (0,01 ml) en diclorometano (4 ml). Después de 1 h, la disolución se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (3 ml), y se añadió 1 ml de la disolución a una disolución agitada de hidrócloruro de N-metilhidroxilamina (129 mg) en disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 ml). Después de 1 h, la mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo (129 mg).

MS (ESI) 474/476/478 [M+H]⁺

δ ¹H DMSO 0,88-0,93 (6H, m), 2,10-2,20 (1H, m), 2,32 (2,25H, s), 2,36 (0,75H, s), 2,98 (0,75H, s), 3,22 (3H, s), 3,26 (0,75H, s), 3,63-3,78 (1H, m), 5,22 (1,5H, s), 5,26 (0,5H, s), 9,80 (0,75H, s), 10,00 (0,25H, s)

b) 6-[4,5-Dicloro-2-metil-1H-imidazol-1-ilmetil]-N-(2-hidroxietoxi)-1-isobutil-N,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

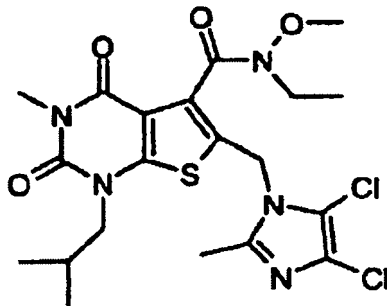
Se añadieron carbonato potásico (125 mg) y 2-yodoetanol (0,125 ml) a una disolución del producto de la parte a) (125 mg) en acetona (5 ml). La mezcla se agitó durante 16 h, se diluyó con agua (10 ml), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa, con un gradiente de elución de acetato amónico acuoso al 0,1%/acetonitrilo, y el aceite resultante se trituró con éter para dar el compuesto del título (75 mg) como un sólido.

MS (APCI) 517/519/521 [M+H]⁺

δ ¹H DMSO 0,89-0,91 (6H, m), 2,10-2,21 (1H, m), 2,33 (2H, s), 2,36 (1H, s), 3,02 (1H, s), 3,21 (2H, s), 3,22 (1H, s), 3,27 (1H, s), 3,20-3,34 (1,33H, m), 3,57-3,78 (4H, m), 4,03-4,13 (0,67H, m), 4,50 (0,67H, t), 4,79 (0,33H, t), 5,20-5,32 (2H, m)

Ejemplo 24 iii)

6-[4,5-Dicloro-2-metil-1H-imidazol-1-ilmetil]-N-etil-1,2,3,4-tetrahidro-N-metoxi-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida



a) 6-[4,5-Dicloro-2-metil-1H-imidazol-1-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidro-N-metoxi-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

Preparada mediante el método del ejemplo 1 parte e) usando hidrócloruro de metoxilamina y el producto del ejemplo 1 parte d). El compuesto del subtítulo se obtuvo como un sólido blanco tras la cromatografía sobre SiO₂, eluyendo con (1-5% de metanol en DCM).

δ ¹H CDCl₃ 0,5 (6H, d), 2,21 (1H, m), 2,37 (3H, s), 3,47 (3H, s), 3,75 (2H, d), 3,91 (3H, s), 5,8 (2H, s) y 13,45 (1H, s).

b) 6-[4,5-Dicloro-2-metil-1H-imidazol-1-ilmetil]-N-etil-1,2,3,4-tetrahidro-N-metoxi-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

El producto de la parte a) (100 mg) se añadió a una disolución agitada de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 8,4 mg) en THF (5 ml), y la mezcla de reacción se agitó en nitrógeno durante 30 min. Se añadió yoduro de etilo (0,2 ml), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se paralizó con etanol y se concentró a vacío. La mezcla de reacción se disolvió en agua, y se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos se

ES 2 268 059 T3

lavarón con salmuera, y se concentraron *a vacío*. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco después de la cromatografía sobre SiO₂, eluyendo con (20% de etanol en DCM).

MS (ESI) 503 [M+H]⁺

5

δ ¹H CDCl₃ 0,98 (6H, d), 1,39 (3H, t), 2,26 (1H, m), 2,4 (3H, s), 3,39 (3H, s), 3,49 (3H, s), 3,63 (1H, m), 3,82 (2H, m), 3,99 (1H, m) y 5,17 (2H, m).

10

15

20

25

30

35

40

45

50

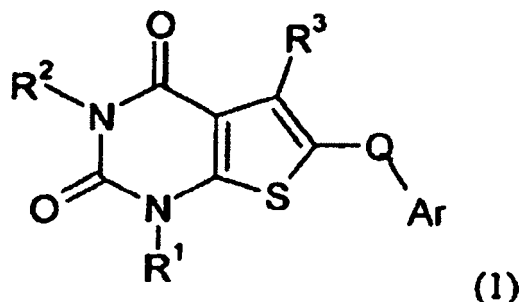
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula (1)



en la que:

R¹ y R² representan cada uno independientemente alquilo C₁₋₆, alquenilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₃ o cicloalquilo C₃₋₆; cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 3 átomos de halógeno;

R³ es un grupo -CON(R¹⁰)YR¹¹;

[en el que Y es O, S o NR₁₂ (en el que R¹² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆);

y R¹⁰ y R¹¹ son independientemente alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con halo, hidroxilo, amino, alquil C₁₋₆-amino o di(alquil C₁₋₆)amino];

Q es -CO- o -C(R⁴)(R⁵)- (en el que R⁴ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₄, y R⁵ es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo);

Ar es un sistema de anillo aromático de 5 a 10 miembros, en el que hasta 4 átomos anulares pueden ser heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el sistema anular opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄ (sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 grupos hidroxilo), alcoxi C₁₋₄, halógeno, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, alcanilo C₂₋₄, oxo, tioxo, nitro, ciano, -N(R⁶)R⁷ y -(CH₂)_pN(R⁸)R⁹, hidroxilo, alquil C₁₋₄-sulfonilo, alquil C₁₋₄-sulfinilo, carbamoilo, alquil C₁₋₄-carbamoilo, di(alquil C₁₋₄)carbamoilo, carboxi, o un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene hasta 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

p es 1 a 4;

R⁶ y R⁷ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alcanilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄, o, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros;

R⁸ y R⁹ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alcanilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄, o, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros;

o una sal o farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R² es metilo o etilo.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R¹ es etilo, n-propilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, ciclopropilmetilo, trifluorometil-2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-cloropropilo o 3,3,3-trifluoropropilo.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que Q es -CO- o -CH₂-.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R¹⁰ es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R¹¹ es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que Y es O.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R³ es -CON(Me)OMe, -CON(Et)OMe, -CON(OEt)Me, -CON(Et)OEt, -CON(CH₂CH₂OH)OEt, -CON(CH₂CH₂OH)Me, -CON(OCH₂CH₂OH)Me o -CON(OCH₂CH₂OH)Et.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que Ar contiene al menos 1 nitrógeno anular.

10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que Ar contiene al menos 2 nitrógenos anulares.

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que Ar se selecciona de se selecciona de imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, isoxazolilo, fenilo, quinolilo, indolilo, bencimidazolilo, indazolilo, benztriazolilo, 2,3-dihidrotiazolilo, 2,3-dihidrobenzoxazolilo, pirrolo[2,3-b]piridilo, imidazo[1,2-a]piridilo, imidazo[4,5-b]-piridilo, 2,3-dihidrotiazolo[5,4-b]piridilo, 2,3-dihidropirazinilo, 2,3-dihidrobenzotiazolilo y 2,3-dihidrobencimidazolilo, estando cada sistema de anillo opcionalmente sustituido según la reivindicación 1.

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que Ar está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos hidroxilo) alcoxi C₁₋₄, halógeno, trihaloalquilo, alquiltio C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, alcanilo C₂₋₄, oxo, tioxo, nitro, ciano, -NHR⁷ y -(CH₂)_pN(R⁸)R⁹ (en el que p es 1 ó 2), hidroxilo, alquil C₁₋₄-sulfonilo, carbamoilo, alquil C₁₋₄-carbamoilo, di(alquil C₁₋₄)carbamoilo, carboxilo, y un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene hasta 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

13. Un compuesto según la reivindicación 1, que es:

6-[(4,5-dicloro-2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-N-metoxi-N,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;

1,2,3,4-tetrahidro-N-metoxi-N,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-6-(4-quinolinilmetil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;

1,2,3,4-tetrahidro-N-metoxi-N,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;

1,2,3,4-tetrahidro-6-(1H-indol-3-ilmetil)-N-metoxi-N,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;

1,2,3,4-tetrahidro-6-(1H-indol-3-ilcarbonil)-N-metoxi-N,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;

6-[(4,5-dicloro-2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-N-metoxi-N,3-dimetil-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;

1,2,3,4-tetrahidro-6-(1H-indazol-3-ilmetil)-N-metoxi-N,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;

6-[(4,5-dicloro-2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-N-metoxi-N,3-dimetil-2,4-dioxo-1-propiltieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;

1-(2,2-dimetilpropil)-1,2,3,4-tetrahidro-N-metoxi-N,3-dimetil-2,4-dioxo-6-(quinolin-4-ilmetil)-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;

1,2,3,4-tetrahidro-N-metoxi-N,3-dimetil-6-[[2-(1-metiletil)-1H-imidazol-1-il]metil]-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;

1,2,3,4-tetrahidro-N-metoxi-N,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-6-[[2-(metiltio)-1H-imidazol-1-il]metil]-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;

6-[(2-cloro-1H-imidazol-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-N-metoxi-N,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;

1,2,3,4-tetrahidro-N-metoxi-N,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-6-[2-(metiltio)-1H-bencimidazol-1-il]-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;

ES 2 268 059 T3

- 1,2,3,4-tetrahidro-*N*-(2-hidroxietil)-*N*-metoxi-3-metil-1-(2-metilpropil)-6-[[2-(metiltio)-1H-imidazol-1-il]metil]-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- 1,2,3,4-tetrahidro-6-[[2-(metilamino)-1H-bencimidazol-1-il]metil]-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- 1,2,3,4-tetrahidro-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-6-[(2-propil-1H-bencimidazol-1-il)metil]-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- 1,2,3,4-tetrahidro-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-6-[(2,3-dihidro-3-metil-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)metil]-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- 6-[(2,3-dihidro-2-oxo-benzotiazol-3-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- 6-[(1-acetil-1H-indol-3-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- 1,2,3,4-tetrahidro-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-6-[(2-metil-1H-pirrol-2-il)metil]-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- 6-[(3-cloroquinolin-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- N*-metoxi-*N*,3-dimetil-2,4-dioxo-1-propil-6-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- 1-etil-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-2,4-dioxo-6-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- 1-(ciclopropilmetil)-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-2,4-dioxo-6-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- 1,2,3,4-tetrahidro-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-6-[(2-metil-1H-indol-3-il)metil]-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- 1,2,3,4-tetrahidro-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-6-[2-metil-1H-indol-3-ilmetil]-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- N*-metoxi-*N*,3-dimetil-2,4-dioxo-1-propil-6-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- 1-etil-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-2,4-dioxo-6-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- 1-(ciclopropilmetil)-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-2,4-dioxo-6-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- 6-[4,5-dicloro-2-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidro-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- 1,2,3,4-tetrahidro-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-6-[2-metil-1H-pirrol-2-ilmetil]-2,4-dioxo-1-propiltieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- 1,2,3,4-tetrahidro-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-1-(1-metiletil)-6-[2-metil-1H-pirrol-2-ilmetil]-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- 1,2,3,4-tetrahidro-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-6-[2-(trifluorometil)fenil-metil]tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- 1,2,3,4-tetrahidro-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-6-(bencil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida;
- 4-[1,2,3,4-tetrahidro-5-[(*N*-metoxi-*N*-metilamino)-carbonil]-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidin-6-il](hidroximetil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo;
- 1-metil-4-[1,2,3,4-tetrahidro-5-[(metoximetilamino)-carbonil]-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo;

2,5-dimetil-4-[1,2,3,4-tetrahidro-5-[(*N*-metoxi-*N*-metil-amino)carbonil]-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxotieno [2,3-*d*]pirimidin-6-ilmetil]-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo;

1,2,3,4-tetrahidro-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-1-(2-metil-propil)-2,4-dioxo-6-[2-oxo-3(2*H*-benzoxazolilmetil)-tieno [2,3-*d*]pirimidin-5-carboxamida;

1,2,3,4-tetrahidro-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-6-[(2,4,5-tricloro-1*H*-imidazol-1-il)metil]-tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-carboxamida;

6-[4,5-dicloro-2-metil-1*H*-imidazol-1-ilmetil]-*N*-(2-hidroxietil)-1-isobutil-*N*-metoxi-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-5-carboxamida;

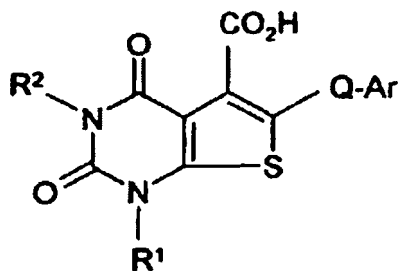
6-[4,5-dicloro-2-metil-1*H*-imidazol-1-ilmetil]-*N*-(2-hidroxietoxi)-1-isobutil-*N*,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-5-carboxamida; y

6-[4,5-dicloro-2-metil-1*H*-imidazol-1-ilmetil]-*N*-etil-1,2,3,4-tetrahidro-*N*-metoxi-3-metil-1-(2-metilpropil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

14. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (1) como se define en la reivindicación 1, o de un compuesto de fórmula (I) tal como se define en la reivindicación 1, en el que al menos un grupo funcional está protegido, usando uno de los siguientes procedimientos:

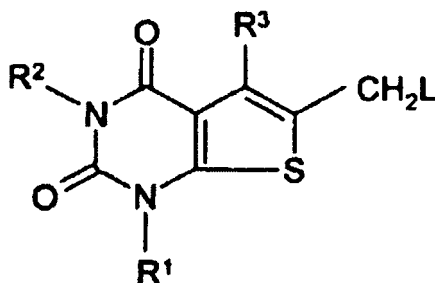
a) cuando R^3 tenga la fórmula $-\text{CON}(R^{10})Y(R^{11})$, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (10):



(10)

con un compuesto de fórmula $\text{HN}(R^{10})Y(R^{11})$;

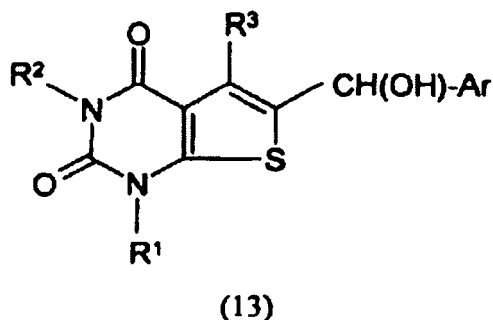
b) cuando Q es metileno, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (12):



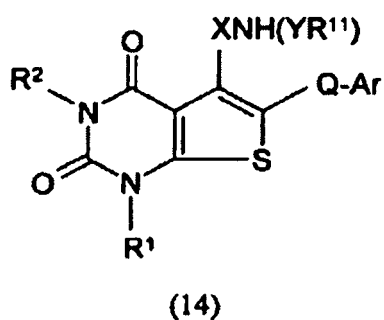
(12)

con un compuesto de la fórmula Ar;

c) cuando Q es metileno, reducir un compuesto de la fórmula (13):



d) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (14):



con un compuesto de la fórmula L'-R¹⁰; o

e) convertir un compuesto de la fórmula (1) en otro compuesto de la fórmula (1);

en las que L y L' son grupos salientes, X es -CO-, y R¹, R², R³, R¹⁰, Q y Ar son como se definen aquí anteriormente, y cualquiera de los grupos funcionales está protegido opcionalmente;

y opcionalmente después de a), b), c), d) o e), convertir el compuesto de la fórmula (1) en otro compuesto de la fórmula (1), y/o formar una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, y un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

16. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para uso en terapia.

17. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la fabricación de un medicamento para uso en la inhibición de la proliferación de las células T.