

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 912 574**

51 Int. Cl.:

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/38 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A01N 43/90 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.11.2012 E 19190936 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2022 EP 3628320**

54 Título: **Inhibidores de ACC y usos de los mismos**

30 Prioridad:

11.11.2011 US 201161559023 P

23.03.2012 US 201261615092 P

25.05.2012 US 201261651878 P

25.07.2012 US 201261675513 P

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

26.05.2022

73 Titular/es:

GILEAD APOLLO, LLC (100.0%)

333 Lakeside Drive

Foster City CA 94404, US

72 Inventor/es:

HARRIMAN, GERALDINE C.;

MASSE, CRAIG E.;

HARWOOD, JAMES;

BHAT, SATHESH y

GREENWOOD, JEREMY ROBERT

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 912 574 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de ACC y usos de los mismos

5

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10

15

[0001] La obesidad es una crisis de salud de proporciones épicas. La carga de salud de la obesidad, medida por los años de vida ajustados por calidad perdidos por adulto, ha superado la del tabaquismo para convertirse en la causa de muerte más grave y prevenible. En los EE. UU., alrededor del 34 % de los adultos tienen obesidad, frente al 31 % en 1999 y alrededor del 15 % entre los años 1960 y 1980. La obesidad aumenta la tasa de mortalidad por todas las causas tanto para hombres como para mujeres de todas las edades y razas, y grupos étnicos. La obesidad también conduce a la estigmatización social y la discriminación, lo que reduce drásticamente la calidad de vida. Las enfermedades crónicas que resultan de la obesidad le cuestan a la economía estadounidense más de 150 mil millones de dólares en facturas médicas relacionadas con el peso cada año. Además, aproximadamente la mitad de la población obesa y el 25 % de la población general tienen síndrome metabólico, una afección asociada con la obesidad abdominal, hipertensión, aumento de los triglicéridos plasmáticos, disminución del colesterol HDL y resistencia a la insulina, lo que aumenta el riesgo de diabetes tipo 2, diabetes (T2DM), accidente cerebrovascular y enfermedad coronaria. [Harwood, Expert Opin. Ther. 9: 267, 2005].

20

25

30

[0002] La dieta y el ejercicio, incluso cuando se usan junto con la farmacoterapia actual, no proporcionan la pérdida de peso sostenible necesaria para el beneficio para la salud a largo plazo. Actualmente, solo unos pocos medicamentos contra la obesidad están aprobados en los EE. UU., el inhibidor de la absorción de grasas orlistat (Xenical®), el antagonista de 5-HT_{2C} lorcaserina (Belviq®) y la terapia combinada fentermina/topiramato (Qsymia®). Desafortunadamente, la poca eficacia y los efectos secundarios gastrointestinales desagradables limitan el uso de orlistat. La cirugía puede ser eficaz, pero se limita a pacientes con índices corporales bajos (IMC) extremadamente altos y el bajo rendimiento de la cirugía limita el impacto de esta modalidad a unos 200 000 pacientes por año. La mayoría de los medicamentos contra la obesidad en desarrollo clínico están diseñados para reducir la ingesta calórica a través de una acción central en el SNC (p. ej., anorexígenos y agentes de saciedad). Sin embargo, la FDA ha tomado una posición desfavorable contra los agentes activos en el SNC, debido a su modesta eficacia y perfiles de efectos secundarios observados/potenciales.

35

[0003] Una revisión de los desarrollos recientes con respecto a los inhibidores de la acetil-CoA carboxilasa fue publicada por J.W. Corbett [Expert Opin. Ther. Patents, 2009, 19, 943-956]. Los derivados de tieno[2,3-*d*]pirimidina se describen como componentes de composiciones farmacéuticas para antagonizar la endotelina (Furuya et al., EP 0 640 606), mientras que los ácidos tieno[2,3-*d*]pirimidina-3-acéticos se describen como antagonistas de los receptores de endotelina (Cho y col., Chem. Pharm. Bull., 1998, 46, 1724-1737). Además, Cravo et al. (WO 2011/080277) divulgaron activadores de tieno[2,3-*B*]piridindiona de AMPK.

40

[0004] El problema continuo y creciente de la obesidad, y la falta actual de fármacos seguros y eficaces para tratarla, resaltan la abrumadora necesidad de nuevos fármacos para tratar esta afección y sus causas subyacentes.

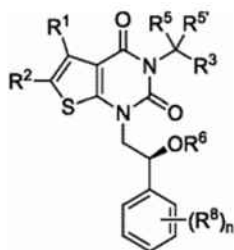
RESUMEN DE LA INVENCION

45

[0005] Se ha descubierto ahora que los compuestos de esta invención y sus composiciones farmacéuticamente aceptables son eficaces como inhibidores de la acetil-CoA carboxilasa (ACC). La invención proporciona un compuesto de fórmula III:

50

55



III

60

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que:

R¹ es C₁₋₄ alifático;

R² es -C(O)R, -C(O)OR o -OC(O)R;

65

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C₁₋₆ alifático, un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, fenilo, un anillo carbocíclico aromático bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heterocíclico monocíclico insaturado saturado o parcialmente

insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde

los sustituyentes monovalentes en un átomo de carbono sustituible del grupo opcionalmente sustituido son independientemente halógeno; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$, o $-CN$;

los sustituyentes divalentes en un átomo de carbono saturado del grupo opcionalmente sustituido son $=O$ o $=S$; los sustituyentes en un nitrógeno sustituible del grupo opcionalmente sustituido son independientemente $-R^\dagger$, $-NR^\dagger_2$, $-C(O)R^\dagger$, $-C(O)OR^\dagger$, $-C(O)C(O)R^\dagger$, $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$; y

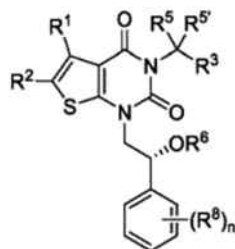
R° es independientemente hidrógeno o C_{1-6} alifático; y cada R^\dagger es independientemente hidrógeno o C_{1-6} alifático; R^3 es $-C(O)N(R)_2$ o $-C(O)OR$;

cada uno de R^5 y $R^{5'}$ es independientemente $-R$;

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

cada R^8 se selecciona independientemente de halógeno, $-R$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$ o deuterio; y n es 0-5.

[0006] La presente invención también proporciona un compuesto según la fórmula **IV**:



IV

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R^1 es C_{1-4} alifático;

R^2 es $-C(O)R$, $-C(O)OR$ o $-OC(O)R$;

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C_{1-6} alifático, un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, fenilo, un anillo carbocíclico aromático bicíclico de 8-10 miembros, un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros anillo heterocíclico monocíclico insaturado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros anillo que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; donde los sustituyentes monovalentes en un átomo de carbono sustituible del grupo opcionalmente sustituido son independientemente halógeno; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$, o $-CN$;

los sustituyentes divalentes en un átomo de carbono saturado del grupo opcionalmente sustituido son $=O$ o $=S$; los sustituyentes en un nitrógeno sustituible del grupo opcionalmente sustituido son independientemente $-R^\dagger$, $-NR^\dagger_2$, $-C(O)R^\dagger$, $-C(O)OR^\dagger$, $-C(O)C(O)R^\dagger$, $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$; y

R° es independientemente hidrógeno o C_{1-6} alifático; y cada R^\dagger es independientemente hidrógeno o C_{1-6} alifático; R^3 es $-C(O)N(R)_2$ o $-C(O)OR$;

cada uno de R^5 y $R^{5'}$ es independientemente $-R$;

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

cada R^8 se selecciona independientemente de halógeno, $-R$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$ o deuterio; y n es 0-5.

[0007] Los compuestos de la presente invención, y sus composiciones farmacéuticamente aceptables, son útiles para tratar una variedad de enfermedades, trastornos o afecciones, asociados con la regulación de la producción u oxidación de ácidos grasos. Dichas enfermedades, trastornos o condiciones incluyen los descritos en este documento.

[0008] Los compuestos proporcionados por esta invención también son útiles para el estudio de las enzimas ACC en fenómenos biológicos y patológicos; el estudio de las vías de transducción de señales intracelulares que se producen en tejidos lipogénicos; y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de ACC u otros reguladores de los niveles de ácidos grasos *in vitro* o *in vivo*.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0009]

La **Figura 1** representa las curvas de inhibición enzimática para el compuesto I-158 contra ACC 1 y ACC2.

La **Figura 2** representa los resultados de un ensayo de desplazamiento térmico del compuesto I-97.

La **Figura 3** muestra los resultados de un ensayo de cambio térmico de los compuestos I-1, I-158, I-174 y Soraphen A.

La **Figura 4** muestra los resultados de un ensayo celular de HepG2 de incorporación de acetato de [14C] para los compuestos I-158, I-174 y CP640186.

La **Figura 5** representa los resultados de un ensayo de viabilidad de células cancerosas LnCAP para I-158 y Soraphen A.

La **Figura 6** representa las curvas de inhibición enzimática para el compuesto 1-181 frente a ACC1 y ACC2 in vitro.

La **Figura 7** representa la inhibición de la síntesis de ácidos grasos en células Hep-G2 por el compuesto 1-181, medida por incorporación de [14C]-acetato.

La **Figura 8** representa la inhibición de la síntesis de ácidos grasos en ratas por el compuesto 1-181, mostrando una DE_{50} de menos de 0,3 mg/kg.

La **Figura 9** representa los resultados de un estudio de cociente respiratorio (RQ) que mide la relación entre la producción de CO_2 y el consumo de O_2 en ratas, usando el compuesto 1-181 a dosis de 30 y 100 mg/kg de peso corporal.

La **Figura 10** representa los resultados de un estudio de cociente respiratorio (RQ) que mide la relación entre la producción de CO_2 y el consumo de O_2 en ratas, usando el compuesto 1-181 en dosis de 3, 10 y 30 mg/kg de peso corporal.

La **Figura 11** representa los resultados de un experimento de aumento de peso de obesidad inducida por dieta rica en grasas (DIO), en donde se trataron ratas con 3, 10 o 30 mg/kg de I-181.

La **Figura 12** representa los resultados de un experimento de reducción del nivel de insulina, en donde se trataron ratas con dieta rica en grasas y obesidad inducida (DIO) con 3, 10 o 30 mg/kg de I-181.

La **Figura 13** representa los resultados de un experimento de medición de triglicéridos y colesterol hepático, en donde ratas con una dieta rica en grasas inducida por obesidad (DIO) se trataron con 3, 10 o 30 mg/kg de I-181.

La **Figura 14** representa los resultados de un experimento que mide la inducción de muerte celular en líneas tumorales hepatocelulares mutantes p53 y de tipo salvaje (HepG2 y HepB3) después de la administración del compuesto 1-246.

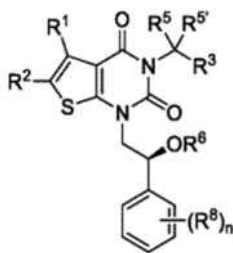
La **Figura 15** muestra los resultados de un experimento que mide la muerte celular en una línea tumoral de adenocarcinoma de próstata humano (LNCaP) sensible a los andrógenos después de la administración del compuesto 1-159 o Soraphen A.

La **Figura 16** muestra los resultados de un experimento que mide la síntesis de ácidos grasos (FA) en ratas después de la administración del compuesto 1-278. Estos resultados muestran una disminución dependiente de la dosis en la síntesis de FA.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE CIERTAS FORMAS DE REALIZACIÓN

1. Descripción general de los compuestos de la invención:

[0010] La presente invención proporciona inhibidores de ACC. Los compuestos de la invención son los de fórmula III:



III

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

R¹ es C₁₋₄ alifático;

R² es -C(O)R, -C(O)OR o -OC(O)R;

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C₁₋₆ alifático, un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, fenilo, un anillo carbocíclico aromático bicíclico de 8-10 miembros; un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8 a 10 miembros

que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde los sustituyentes monovalentes en un átomo de carbono sustituible del grupo opcionalmente sustituido son independientemente halógeno; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; o $-CN'$

Los sustituyentes divalentes en un átomo de carbono saturado del grupo opcionalmente sustituido son $=O$ o $=S$; los sustituyentes en un nitrógeno sustituible del grupo opcionalmente sustituido son independientemente $-R^\dagger$, $-NR^\dagger_2$, $-C(O)R^\dagger$, $-C(O)OR^\dagger$, $-C(O)C(O)R^\dagger$, $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$; y cada R^\dagger es independientemente hidrógeno o C_{1-6} alifático;

R° es independientemente hidrógeno o C_{1-6} alifático;

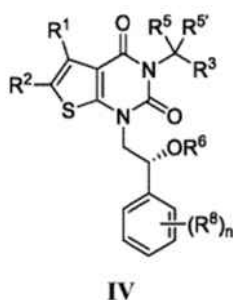
R^3 es $-C(O)N(R)_2$, o $-C(O)OR$;

cada uno de R^5 y $R^{5'}$ es independientemente $-R$;

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

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

n es 0-5; o fórmula **IV**:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

R^1 es C_{1-4} alifático;

R^2 es $-C(O)R$, $-C(O)OR$ o $-OC(O)R$;

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C_{1-6} alifático, un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, fenilo, un anillo carbocíclico aromático bicíclico de 8-10 miembros, un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros anillo heterocíclico monocíclico parcialmente insaturado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo bicíclico de 8-10 miembros anillo heteroaromático que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde

los sustituyentes monovalentes en un átomo de carbono sustituible del grupo opcionalmente sustituido son independientemente halógeno; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; o CN ;

los sustituyentes divalentes en un átomo de carbono saturado del grupo opcionalmente sustituido son $=O$ o $=S$;

los sustituyentes en un nitrógeno sustituible del grupo opcionalmente sustituido son independientemente $-R^\dagger$, $-NR^\dagger_2$, $-C(O)R^\dagger$, $-C(O)OR^\dagger$, $-C(O)C(O)R^\dagger$, $C(O)CH_2C(O)R^\dagger$; y

R° es independientemente hidrógeno o C_{1-6} alifático; y

cada R^\dagger es independientemente hidrógeno o C_{1-6} alifático;

R^3 es $-C(O)N(R)_2$ o $-C(O)OR$;

cada uno de R^5 y $R^{5'}$ es independientemente $-R$;

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

cada R^8 se selecciona independientemente de halógeno, $-R$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$ o deuterio; y n es 0-5.

2. Compuestos y definiciones:

[0011] Tal como se usan en el presente documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique lo contrario. Para los fines de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la

[0012] Periodic Table of the Elements, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª Ed. Además, los principios generales de la química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5ª Ed., Ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001.

[0013] El término "alifático" o "grupo alifático", como se usa en este documento, significa una cadena de hidrocarburo de cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o no sustituida que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico o bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (también denominado en el presente

documento "carbociclo", "cicloalifático" o "cicloalquilo"), que tiene un único punto de unión con el resto de la molécula. A menos que se especifique lo contrario, los grupos alifáticos contienen de 1 a 6 átomos de carbono alifáticos. En algunas formas de realización, los grupos alifáticos contienen de 1 a 5 átomos de carbono alifáticos. En otras formas de realización, los grupos alifáticos contienen de 1 a 4 átomos de carbono alifáticos. En aún otras formas de realización, los grupos alifáticos contienen 1-3 átomos de carbono alifáticos, y aún en otras formas de realización, los grupos alifáticos contienen 1-2 átomos de carbono alifáticos. En algunas formas de realización, "cicloalifático" (o "carbociclo" o "cicloalquilo") se refiere a un hidrocarburo monocíclico C₃-C₆ que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un solo punto de unión al resto de la molécula. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, pero no se limitan a grupos alquilo, alquenilo, alquinilo lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos e híbridos de los mismos tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo.

[0014] El término "alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado. Ejemplos de grupos alquilo inferior son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y terc-butilo.

[0015] El término "haloalquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado que está sustituido con uno o más átomos de halógeno.

[0016] El término "heteroátomo" significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio (incluida cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o; un sustituto nitrógeno de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR⁺ (como en pirrolidinilo sustituido con N)).

[0017] El término "insaturado", como se usa en el presente documento, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación.

[0018] Como se usa en el presente documento, el término "cadena de hidrocarburo bivalente C₁₋₈ (o C₁₋₆) saturada o insaturada, lineal o ramificada", se refiere a cadenas bivalentes de alquilenilo, alquenileno y alquinileno que son lineales o ramificadas como se define en el presente documento.

[0019] El término "alquileno" se refiere a un grupo alquilo bivalente. Una "cadena de alquileno" es un grupo polimetileno, es decir, -(CH₂)_n-, donde n es un número entero positivo, preferiblemente de 1 a 6, de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2, o de 2 a 3. Una cadena de alquileno sustituida es un grupo polimetileno en donde uno o más átomos de hidrógeno de metileno están reemplazados por un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen los descritos a continuación para un grupo alifático sustituido.

[0020] El término "alquenileno" se refiere a un grupo alquenilo bivalente. Una cadena de alquenileno sustituida es un grupo polimetileno que contiene al menos un doble enlace en donde uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen los descritos a continuación para un grupo alifático sustituido.

[0021] Como se usa aquí, el término "ciclopropileno" se refiere a un grupo ciclopropilo bivalente de la siguiente estructura:



[0022] Como se usa en el presente documento, el término "ciclobutileno" se refiere a un grupo ciclobutilo bivalente de la siguiente estructura:



[0023] Como se usa en el presente documento, el término "oxetanilo" se refiere a un grupo oxetanilo bivalente de la siguiente estructura:



[0024] El término "halógeno" significa F, Cl, Br o I.

[0025] El término "arilo" usado solo o como parte de un resto más grande como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros de anillo, en los que al menos un anillo del sistema es aromático y en donde cada anillo del sistema contiene de 3 a 7 miembros de anillo. El término "arilo" se puede usar de manera intercambiable con el término "anillo de arilo".

[0026] El término "arilo" usado solo o como parte de un resto más grande como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos y bicíclicos que tienen un total de cinco a 10 miembros en el anillo, donde al menos un anillo en el sistema es aromático y en donde cada anillo del sistema contiene de tres a siete miembros de anillo. El término "arilo" se puede usar indistintamente con el término "anillo de arilo". En determinadas formas de realización de la presente invención, "arilo" se refiere a un sistema de anillos aromáticos que incluye, entre otros, fenilo, bifenilo, naftilo, antracilo y similares, que pueden tener uno o más sustituyentes. También se incluye dentro del alcance del término "arilo", como se usa en este documento, un grupo en donde un anillo aromático se fusiona con uno o más anillos no aromáticos, como indanilo, ftalimidilo, naftimidilo, fenantridinilo o tetrahidronaftilo, y similares.

[0027] Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", usados solos o como parte de un resto más grande, por ejemplo, "heteroaralquilo" o "heteroaralcoxi", se refieren a grupos que tienen de 5 a 10 átomos en el anillo, preferiblemente 5, 6, o 9 átomos en el anillo; que tienen 6, 10 o 14 electrones π compartidos en una matriz cíclica; y que tienen, además de los átomos de carbono, de uno a cinco heteroátomos. El término "heteroátomo" se refiere a nitrógeno, oxígeno o azufre, e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno o azufre, y cualquier forma cuaternizada de nitrógeno básico. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizínilo, purinilo, naftiridinilo y pteridinilo. Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", como se usan aquí, también incluyen grupos en los que un anillo heteroaromático está fusionado con uno o más anillos arilo, cicloalifáticos o heterocíclico, donde el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático. Los ejemplos no limitativos incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4*H*-quinolizínilo, carbazolilo, acridinilo, fenacinilo, fenotiquinonilo, tetrahidrofenoxiazinonilo, tetrafenoxiquinonilo y pirido[2,3-*b*]-1,4-oxazin-3(4*H*)-ona. Un grupo heteroarilo puede ser mono o bicíclico. El término "heteroarilo" se puede usar indistintamente con los términos "anillo de heteroarilo", "grupo heteroarilo" o "heteroaromático", cualquiera de los cuales incluye anillos que están opcionalmente sustituidos. El término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un heteroarilo, en donde las porciones alquilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidas independientemente.

[0028] Como se usa en el presente documento, los términos "heterociclo", "heterocíclico", "radical heterocíclico" y "anillo heterocíclico" se usan indistintamente y se refieren a un resto monocíclico estable de 5 a 7 miembros o heterocíclico bicíclico de 7 a 10 miembros que está saturado o parcialmente insaturado y tiene, además de los átomos de carbono, uno o más, preferiblemente de uno a cuatro heteroátomos, como se define anteriormente. Cuando se usa en referencia a un átomo anular de un heterociclo, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno sustituido. Como ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como en 3,4-dihidro-2*H*-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo), o ^{*}NR (como en pirrolidinilo sustituido en N).

[0029] Un anillo heterocíclico se puede unir a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable y cualquiera de los átomos del anillo se puede sustituir opcionalmente. Los ejemplos de dichos radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, sin limitación, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilpirrolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazapinilo, morfolinilo y quinuclidinilo. Los términos "heterociclo", "heterocíclico", "anillo de heterocíclico", "grupo heterocíclico", "resto heterocíclico" y "radical heterocíclico" se usan indistintamente en el presente documento y también incluyen grupos en los que un anillo de heterocíclico está fusionado con uno o más anillos arilo, heteroarilo o cicloalifáticos, tales como indolinilo, 3*H*-indolilo, cromanilo, fenantridinilo o tetrahidroquinolinilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo heterocíclico. Un grupo heterocíclico puede ser mono o bicíclico. El término "heterocicllalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un heterocíclico, en donde las porciones alquilo y heterocíclico están opcionalmente sustituidas independientemente.

[0030] Como se usa en el presente documento, el término "parcialmente insaturado" se refiere a un resto de anillo que incluye al menos un enlace doble o triple. El término "parcialmente insaturado" pretende abarcar anillos que tienen múltiples sitios de instauración, pero no pretende incluir restos arilo o heteroarilo, como se define en el presente documento.

[0031] Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden contener restos "opcionalmente sustituidos". En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, significa que uno o más hidrógenos del resto designado se reemplazan con un sustituyente adecuado. A menos que se indique lo contrario, un grupo "opcionalmente sustituido" puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede sustituirse con más de un sustituyente seleccionado de un grupo específico, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes previstas por esta invención son preferiblemente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente viables. El término "estable", como se usa aquí, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones que permitan su producción, detección

y, en ciertas formas de realización, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los propósitos revelado en este documento.

[0032] Los sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" son independientemente halógeno; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^\circ$; $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$; $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH}(\text{O}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{Ph}$, que puede estar sustituido por R° ; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ que puede estar sustituido con R° ; $-\text{CH}=\text{CHPh}$, que puede estar sustituido por R° ; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{piridilo}$ que puede estar sustituido con R° ; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{N}_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OSiR}^\circ_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$; $\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{O}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{O}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{P}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^\circ)_2$; SiR°_3 ; (alquileo C_{1-4} lineal o ramificado) $\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; o $-(\text{alquileo } \text{C}_{1-4} \text{ lineal o ramificado})\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$, en donde cada R° puede estar sustituido como se define a continuación y es independientemente hidrógeno, C_{1-6} alifático, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, $-\text{CH}_2$ -(anillo heteroarilo de 5-6 miembros), o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos ocurrencias independientes de R° , tomadas junto con su(s) átomo(s) intermedio(s), forman un anillo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros saturado, parcialmente insaturado o de arilo que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, que puede estar sustituido como se define a continuación.

[0033] Los sustituyentes monovalentes adecuados en R° (o el anillo formado al tomar dos apariciones independientes de R° junto con sus átomos intermedios), son independientemente halógeno, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{R}^\circ$, $-(\text{haloR}^\circ)$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CH}(\text{OR}^\circ)_2$, $-\text{O}(\text{haloR}^\circ)$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NR}^\circ_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SiR}^\circ_3$, $-\text{OSiR}^\circ_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$, $-(\text{alquileo } \text{C}_{1-4} \text{ lineal o ramificado})\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$, o $-\text{SSR}^\circ$ donde cada R no está sustituido o donde está precedido por "halo" está sustituido solo con uno o más halógenos, y es independientemente seleccionado de C_{1-4} alifático, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de R° incluyen $=\text{O}$ y $=\text{S}$.

[0034] Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen los siguientes: $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{NNR}^\circ_2$, $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^\circ$, $=\text{NNHC}(\text{O})\text{OR}^\circ$, $=\text{NNHS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$, $=\text{NR}^\circ$, $=\text{NOR}^\circ$, $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^\circ_2))_{2-3}\text{O}-$, o $-\text{S}(\text{C}(\text{R}^\circ_2))_{2-3}\text{S}-$, donde cada aparición independiente de R° se selecciona de hidrógeno, C_{1-6} alifático que puede estar sustituido como se define a continuación, o un anillo de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado o arilo no sustituido que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados que están unidos a carbonos sustituibles vecinales de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen: $-\text{O}(\text{CR}^\circ_2)_{2-3}\text{O}-$, en donde cada aparición independiente de R° se selecciona de hidrógeno, C_{1-6} alifático que puede ser sustituido como se define a continuación, o un anillo de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado o arilo no sustituido que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0035] Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R° incluyen halógeno, $-\text{R}^\circ$, $-(\text{haloR}^\circ)$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^\circ$, $-\text{O}(\text{haloR}^\circ)$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^\circ$, $-\text{NR}^\circ_2$ o $-\text{NO}_2$, donde cada R° no está sustituido o cuando está precedido por "halo" está sustituido solo con uno o más halógenos, y es independientemente C_{1-4} alifático, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, o un anillo saturado, parcialmente insaturado, de 5-6 miembros o de arilo que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0036] Los sustituyentes adecuados en un nitrógeno sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen $-\text{R}^\dagger$, $-\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\dagger_2$, o $-\text{N}(\text{R}^\dagger)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$; donde cada R^\dagger es independientemente hidrógeno, C_{1-6} alifático que puede estar sustituido como se define a continuación, $-\text{OPh}$ no sustituido, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros no sustituido que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o, sin perjuicio de la definición anterior, dos ocurrencias independientes de $-\text{R}^\dagger$, tomadas junto con su(s) átomo(s) intermedio(s) forman un anillo no sustituido de 3-12 miembros saturado, parcialmente insaturado o monocíclico o bicíclico de arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0037] Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R^\dagger son independientemente halógeno, $-\text{R}^\dagger$, $-(\text{haloR}^\dagger)$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^\dagger$, $-\text{O}(\text{haloR}^\dagger)$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\dagger$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^\dagger$, $-\text{NR}^\dagger_2$ o $-\text{NO}_2$, donde cada R^\dagger no está sustituido o está precedido por "halo" está sustituido solo con uno o más halógenos, y es independientemente C_{1-4} alifático, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0038] Como se usa en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuadas para usar en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y son proporcionales a una relación

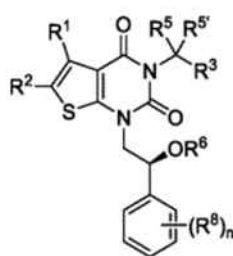
riesgo/beneficio razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, SM Berge et al. describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las derivadas de ácidos y bases orgánicos e inorgánicos adecuados. Ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables son las sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros métodos usados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocito sales de anato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares.

[0039] Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y $N^+(C_{1-4}alquil)_4$. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando sea apropiado, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

[0040] A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también incluyen todas las formas isoméricas (*p. ej.*, enantioméricas, diastereoisómeras y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, los isómeros de doble enlace Z y E y los isómeros conformacionales Z y E. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales así como las mezclas enantioméricas, diastereoisómeras y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se indique lo contrario, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención. Además, a menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en este documento también incluyen compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras que incluyen la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de esta invención. Dichos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas, como sondas en ensayos biológicos o como agentes terapéuticos de acuerdo con la presente invención. En ciertas formas de realización, un resto de ojiva, R^1 , de un compuesto provisto comprende uno o más átomos de deuterio.

3. Descripción de formas de realización de ejemplo:

[0041] La presente invención proporciona inhibidores de ACC. Los compuestos de la invención son los de fórmula III:



III

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

R^1 es C_{1-4} alifático;
 R^2 es $-C(O)R$, $-C(O)OR$ o $-OC(O)R$;
 cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C_{1-6} alifático, un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, fenilo, un anillo carbocíclico aromático bicíclico de 8-10 miembros; un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde los sustituyentes monovalentes en un átomo de carbono sustituible del grupo opcionalmente sustituido son independientemente halógeno; $-(CH_2)_{0-4}R^o$; $-(CH_2)_{0-4}OR^o$; $O(CH_2)_{0-4}R^o$; $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^o$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^o)_2$, o $-CN$; los sustituyentes divalentes en un átomo de carbono saturado del grupo opcionalmente sustituido son $=O$

o =S; los sustituyentes en un nitrógeno sustituible del grupo opcionalmente sustituido son independientemente -R[†], -NR[†]₂, -C(O)R[†], -C(O)OR[†], -C(O)C(O)R[†], -C(O)CH₂C(O)R[†]; y cada R[†] es independientemente hidrógeno o C₁₋₆ alifático;

R[°] es independientemente hidrógeno o C₁₋₆ alifático;

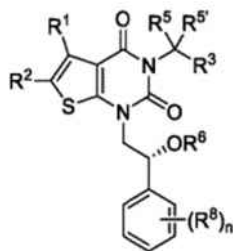
R³ es -C(O)N(R)₂, -C(O)OR;

cada uno de R⁵ y R^{5'} es independientemente -R;

R⁶ es -R, -C(O)N(R)₂ o -C(O)R;

cada R⁸ se selecciona independientemente de halógeno, -R, -OR, -SR, -N(R)₂ o deuterio; y

n es 0-5; o Fórmula IV



IV

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ es C₁₋₄ alifático;

R² es -C(O)R, -C(O)OR o -OC(O)R;

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C₁₋₆ alifático, un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, fenilo, un anillo carbocíclico aromático bicíclico de 8-10 miembros, un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros anillo heterocíclico monocíclico insaturado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros anillo que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; donde los sustituyentes monovalentes en un átomo de carbono sustituible del grupo opcionalmente sustituido son independientemente halógeno; -(CH₂)₀₋₄R[°]; -(CH₂)₀₋₄OR[°]; -O(CH₂)₀₋₄R[°]; -O(CH₂)₀₋₄C(O)OR[°]; -(CH₂)₀₋₄CH(OR[°])₂, o CN; los sustituyentes divalentes en un átomo de carbono saturado del grupo opcionalmente sustituido son =O o =S; los sustituyentes en un nitrógeno sustituible del grupo opcionalmente sustituido son independientemente -R[†], -NR[†]₂, C(O)R[†], -C(O)OR[†], -C(O)C(O)R[†], -C(O)CH₂C(O)R[†]; y

R[°] es independientemente hidrógeno o C₁₋₆ alifático; y

cada R[†] es independientemente hidrógeno o C₁₋₆ alifático;

R³ es -C(O)N(R)₂ o -C(O)OR;

cada uno de R⁵ y R^{5'} es independientemente -R;

R⁶ es -R, -C(O)N(R)₂ o -C(O)R;

cada R⁸ se selecciona independientemente de halógeno, -R, -OR, -SR, -N(R)₂ o deuterio; y n es 0-5.

[0042] Como se define anteriormente, R¹ es C₁₋₄ alifático. En algunas formas de realización, R¹ es metilo.

[0043] Como se definió generalmente anteriormente, R² es -C(O)R, -C(O)OR o -OC(O)R. En ciertas formas de realización, R² es -C(O)OR.

[0044] Como se define en general anteriormente, R³ es -C(O)OR, o -C(O)N(R)₂. En algunas formas de realización, R³ es -C(O)OR.

[0045] Como se definió generalmente anteriormente, cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C₁₋₆ alifático, un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, fenilo, un anillo carbocíclico aromático bicíclico de 8-10 miembros; un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

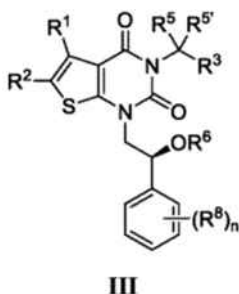
[0046] En determinadas formas de realización, cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un anillo carbocíclico monocíclico insaturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros

alifático C₁₋₆. En algunas formas de realización, cada R es independientemente hidrógeno o C₁₋₆ alifático opcionalmente sustituido.

[0047] Como se define anteriormente, cada uno de R⁵ y R^{5'}-R.

[0048] En algunas formas de realización, cada uno de R⁵ y R^{5'} es -R, en donde R no es hidrógeno. En algunas formas de realización, cada uno de R⁵ y R^{5'} es metilo.

[0049] La presente invención proporciona un compuesto de fórmula III:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ es C₁₋₄ alifático;

R² es -C(O)R, o -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R;

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C₁₋₆ alifático, un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, fenilo, un anillo carbocíclico aromático bicíclico de 8-10 miembros; un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; donde los sustituyentes monovalentes en un átomo de carbono sustituible del grupo opcionalmente sustituido son independientemente halógeno; -(CH₂)₀₋₄R^o; -(CH₂)₀₋₄OR^o; -O(CH₂)₀₋₄R^o; -O-(CH₂)₀₋₄C(O)OR^o; -(CH₂)₀₋₄CH(OR^o)₂, o -CN;

los sustituyentes divalentes en un átomo de carbono saturado del grupo opcionalmente sustituido son =O o =S; los sustituyentes en un nitrógeno sustituible del grupo opcionalmente sustituido son independientemente -R[†], -NR[†]₂, -C(O)R[†], -C(O)OR[†], -C(O)C(O)R[†], -C(O)CH₂C(O)R[†]; y

R^o es independientemente hidrógeno o C₁₋₆ alifático; y cada R[†] es independientemente hidrógeno o C₁₋₆ alifático;

R³ es -C(O)N(R)₂ o -C(O)OR;

cada uno de R⁵ y R^{5'} es independientemente -R;

R⁶ es -R, -C(O)N(R)₂ o -C(O)R;

cada R⁸ se selecciona independientemente de halógeno, -R, -OR, -SR, -N(R)₂ o deuterio; y n es 0-5.

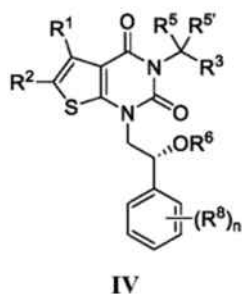
[0050] La presente invención proporciona un compuesto de fórmula III, en donde cada variable es como se describe en las formas de realización de fórmula III o IV, *supra*.

[0051] En determinadas formas de realización, R⁶ es hidrógeno. En ciertas formas de realización, R⁶ es isopropilo.

[0052] En ciertas formas de realización, cada R⁸ se selecciona independientemente de halógeno, -R, -OR, -SR, -N(R)₂ o deuterio. En ciertas formas de realización, cada R⁸ es halógeno.

[0053] Como se define en general anteriormente, n es 0-5. En ciertas formas de realización, n es 0. En algunas formas de realización, n es 1-2.

[0054] La presente invención proporciona un compuesto de fórmula IV:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R¹ es C₁₋₄ alifático;

R² es -C(O)R, -C(O)OR, o -OC(O)R;

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C₁₋₆ alifático, un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, fenilo, un anillo carbocíclico aromático bicíclico de 8-10 miembros; un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde los sustituyentes monovalentes en un átomo de carbono sustituible del grupo opcionalmente sustituido son independientemente halógeno; -(CH₂)₀₋₄R^o; -(CH₂)₀₋₄OR^o; -O(CH₂)₀₋₄R^o; -O-(CH₂)₀₋₄C(O)OR^o; -(CH₂)₀₋₄CH(OR^o)₂, o -CN;

los sustituyentes divalentes en un átomo de carbono saturado del grupo opcionalmente sustituido son =O o =S; los sustituyentes en un nitrógeno sustituible del grupo opcionalmente sustituido son independientemente -R[†], -NR[†]₂, -C(O)R[†], -C(O)OR[†], -C(O)C(O)R[†], -C(O)CH₂C(O)R[†]; y

R^o es independientemente hidrógeno o C₁₋₆ alifático; y cada R[†] es independientemente hidrógeno o C₁₋₆ alifático;

R³ es -C(O)N(R)₂, o -C(O)OR;

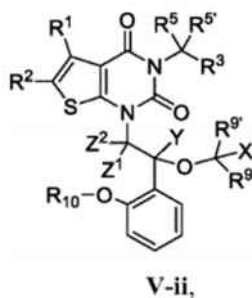
cada uno de R⁵ y R^{5'} es independientemente -R; y

R⁶ es -R, -C(O)N(R)₂ o -C(O)R;

cada R⁸ se selecciona independientemente de halógeno, -R, -OR, -SR, -N(R)₂ o deuterio; y n es 0-5.

[0055] La presente invención proporciona un compuesto de fórmula IV, en donde cada variable es como se describe en las formas de realización de fórmula III o IV, *supra*.

[0056] En determinadas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula V-ii:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R², R³, R⁵, R^{5'} son como se describe en las formas de realización de fórmula III o IV, *supra*; y

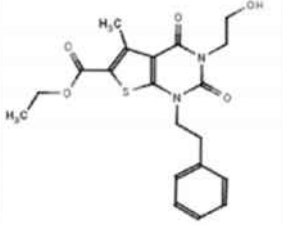
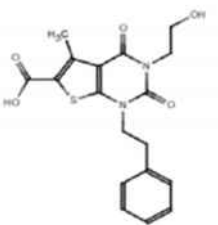
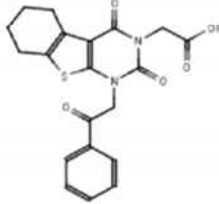
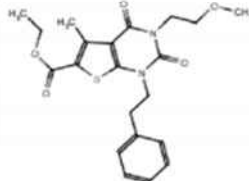
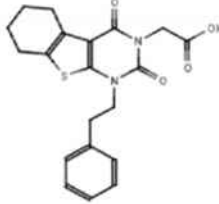
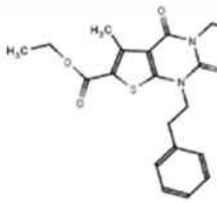
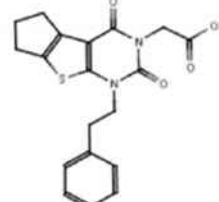
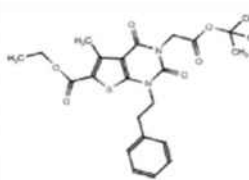
cada uno de R¹, R⁹ y R^{9'} es independientemente CH₃ o CD₃;

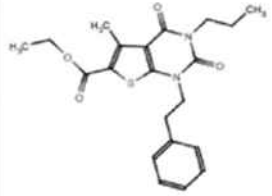
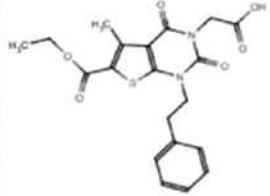
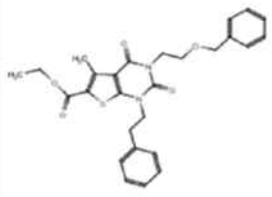
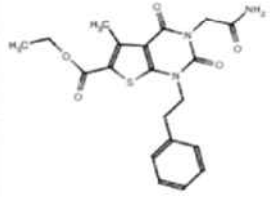
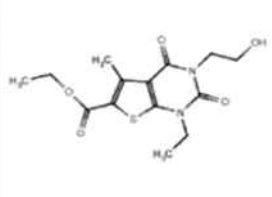
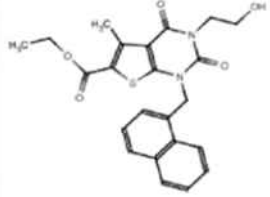
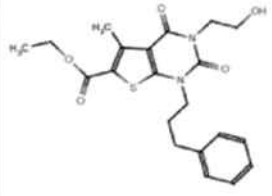
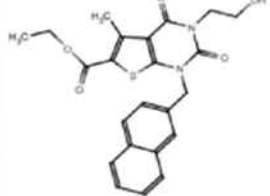
cada uno de X, Y, Z¹ y Z² es independientemente H o D; y

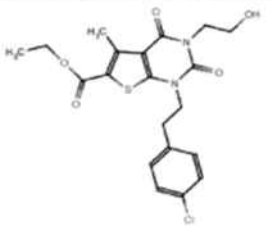
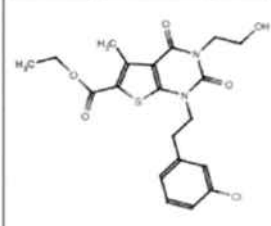
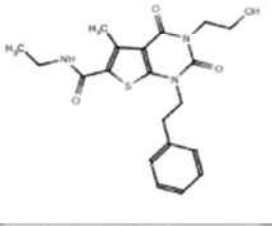
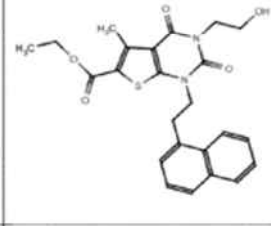
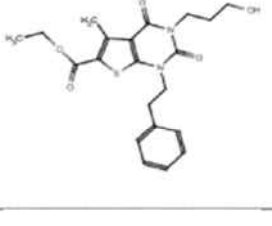
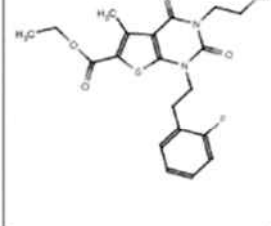
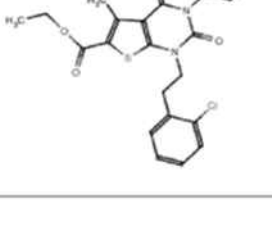
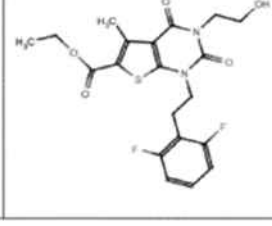
R¹⁰ es CH₃, CD₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)₂, CF₂H, CH₂CD₃, CD₂CH₃ o CD₂CD₃.

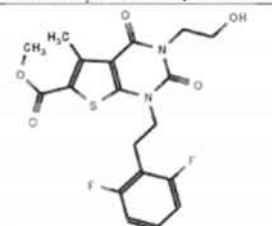
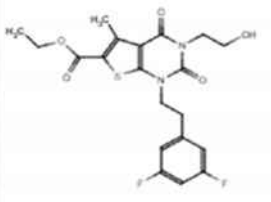
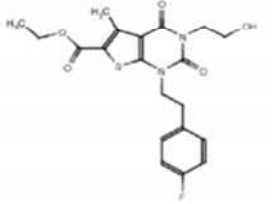
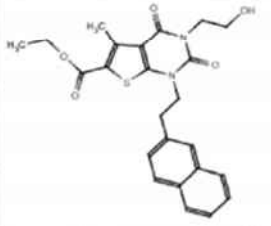
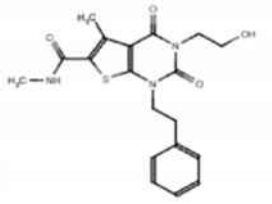
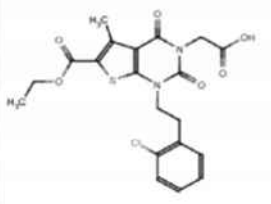
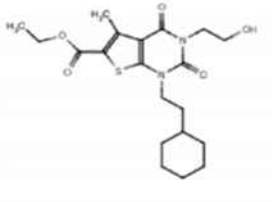
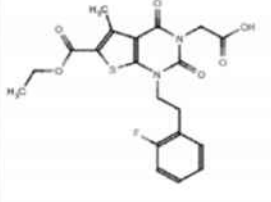
[0057] Los compuestos ejemplares de fórmula III y IV se exponen en la Tabla 1, a continuación. Los compuestos de referencia que son útiles para comprender la invención están marcados con un asterisco (*).

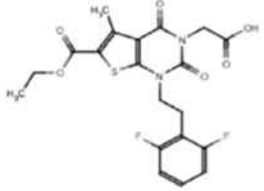
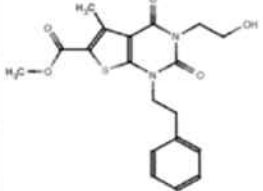
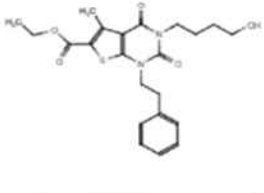
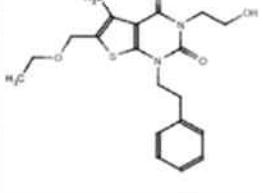
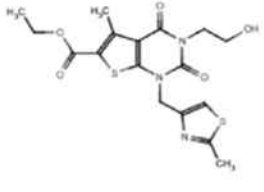
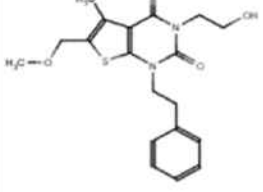
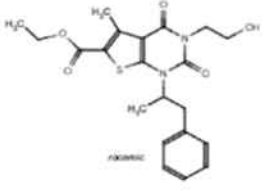
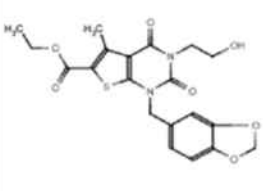
Tabla 1. Compuestos de ejemplo

Comp. N°	Estructura de compuesto	m/z	Comp. N°	Estructura de compuesto	m/z
I-1*		403 (M+1)	I-5*		375 (M+1)
I-2*		399 (M+1)	I-6*		417 (M+1)
I-3*		385 (M+1)	I-7*		387 (M+1)
I-4*		371 (M+1)	I-8*		495 (M+Na)

Comp. Nº	Estructura de compuesto	m/z	Comp. Nº	Estructura de compuesto	m/z
I-9*		401 (M+1)	I-13*		417 (M+1)
I-10*		493 (M+1)	I-14*		416 (M+1)
I-11*		327 (M+1)	I-15*		439 (M+1)
I-12*		417 (M+1)	I-16*		439 (M+1)

Comp. Nº	Estructura de compuesto	m/z	Comp. Nº	Estructura de compuesto	m/z
I-17*		437 (M+1)	I-21*		437 (M+1)
I-18*		402 (M+1)	I-22*		453 (M+1)
I-19		417 (M+1)	I-23*		421 (M+1)
I-20*		437 (M+1)	I-24*		439 (M+1)

Comp. Nº	Estructura de compuesto	m/z	Comp. Nº	Estructura de compuesto	m/z
I-25*		425 (M+1)	I-29*		439 (M+1)
I-26*		421 (M+1)	I-30*		453 (M+1)
I-27*		388 (M+1)	I-31*		451 (M+1)
I-28*		409 (M+1)	I-32*		435 (M+1)

Comp. N°	Estructura de compuesto	m/z	Comp. N°	Estructura de compuesto	m/z
I-33*		453 (M+1)	I-37*		389 (M+1)
I-34*		431 (M+1)	I-38*		389 (M+1)
I-35*		410 (M+1)	I-39*		375 (M+1)
I-36*		417 (M+1)	I-40*		433 (M+1)

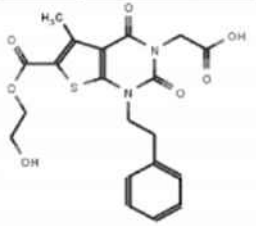
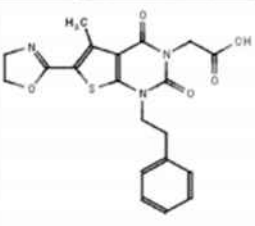
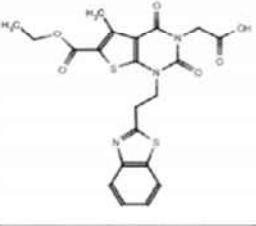
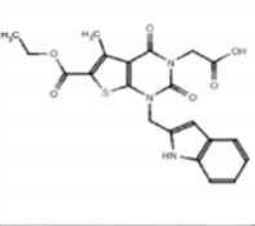
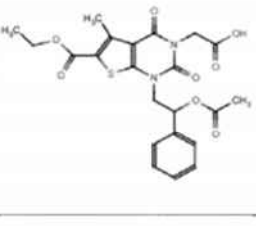
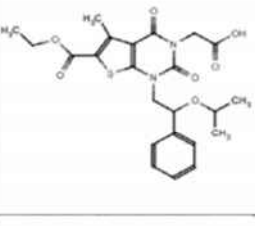
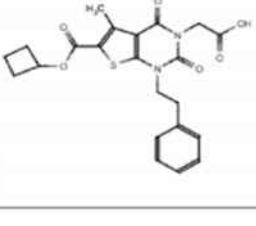
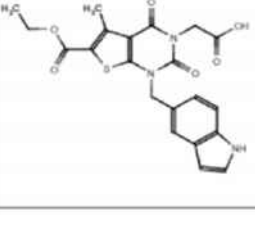
Comp. Nº	Estructura de compuesto	m/z	Comp. Nº	Estructura de compuesto	m/z
I-41*		417 (M+1)	I-45*		441 (M+1)
I-42*		419 (M+1)	I-46*		431 (M+1)
I-43*		398 (M+1)	I-47*		374 (M+1)
I-44*		460 (M+1)	I-48*		460 (M+1)

Comp. N°	Estructura de compuesto	m/z	Comp. N°	Estructura de compuesto	m/z
I-49*		410 (M+1)	I-53*		543 (M+1)
I-50*		447 (M+1)	I-54*		495 (M+1)
I-51*		428 (M+1)	I-55*		430 (M+1)
I-52*		465 (M+1)	I-56*		431 (M+1)

Comp. Nº	Estructura de compuesto	m/z	Comp. Nº	Estructura de compuesto	m/z
I-57*		418 (M+1)	I-61*		455 (M+1)
I-58*		331 (M+1)	I-62*		417 (M+1)
I-59*		317 (M+1)	I-63*		345 (M+1)
I-60		433 (M+1)	I-64*		442 (M+1)

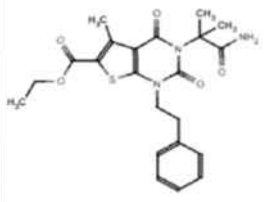
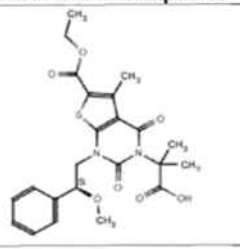
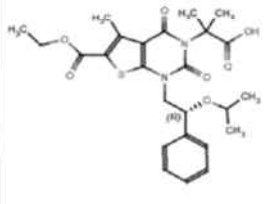
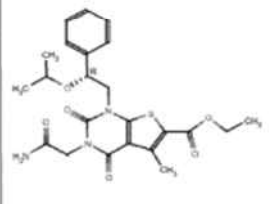
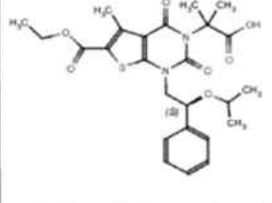
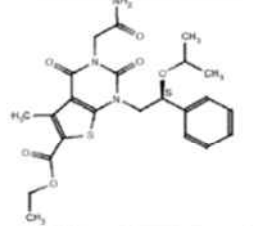
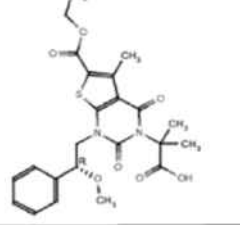
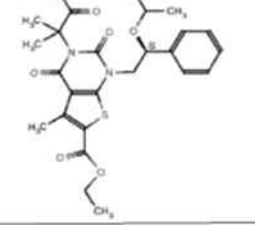
Comp. N°	Estructura de compuesto	m/z	Comp. N°	Estructura de compuesto	m/z
I-65*		331 (M+1)	I-69*		430 (M+1)
I-66*		418 (M+1)	I-70*		445 (M+1)
I-67		447 (M+1)	I-71*		388 (M+1)
I-68*		431 (M+1)	I-72*		473 (M+Na)

Comp. Nº	Estructura de compuesto	m/z	Comp. Nº	Estructura de compuesto	m/z
I-73*		431 (M+1)	I-78		433 (M+1)
I-74*		456 (M+1)	I-79*		453 (M+Na)
I-75*		389 (M+1)	I-80*		431 (M+1)
I-76*		431 (M+1)	I-81*		417 (M+1)
I-77		433 (M+1)	I-82*		417 (M+1)

Comp. Nº	Estructura de compuesto	m/z	Comp. Nº	Estructura de compuesto	m/z
I-83*		433 (M+1)	I-87*		414 (M+1)
I-84*		474 (M+1)	I-88*		442 (M+1)
I-85		475 (M+1)	I-89		475 (M+1)
I-86*		443 (M+1)	I-90*		442 (M+1)

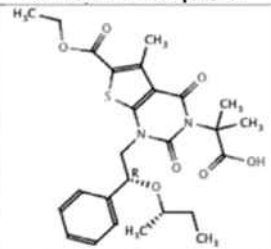
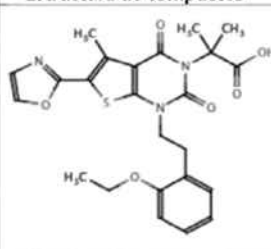
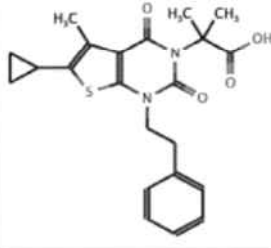
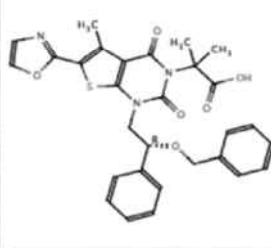
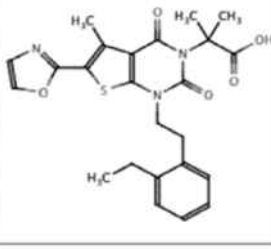
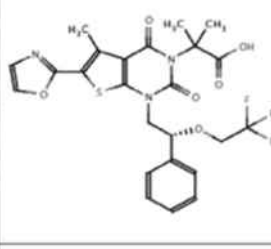
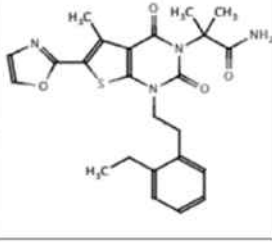
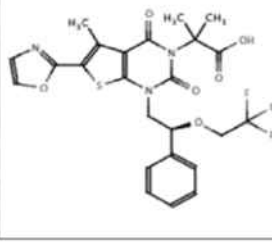
Comp. Nº	Estructura de compuesto	m/z	Comp. Nº	Estructura de compuesto	m/z
I-91*		403 (M+1)	I-95*		571 (M+1)
I-92*		412 (M+1)	I-96		475 (M+1)
I-93*		475 (M+1)	I-97		475 (M+1)
I-94*		471 (M+1)	I-98*		400 (M+1)

Comp. Nº	Estructura de compuesto	m/z	Comp. Nº	Estructura de compuesto	m/z
I-99*		461 (M+1)	I-103		461 (M+1)
I-100*		473 (M+1)	I-104		447 (M+1)
I-101		527(M+Na)	I-105		447 (M+1)
I-102		461 (M+1)	I-106*		529 (M+1)

Comp. N°	Estructura de compuesto	m/z	Comp. N°	Estructura de compuesto	m/z
I-107*		466 (M+Na)	I-111		475 (M+1)
I-108		503 (M+1)	I-112		474 (M+1)
I-109		503 (M+1)	I-113		474 (M+1)
I-110		475 (M+1)	I-114		524 (M+Na)

Comp. N°	Estructura de compuesto	m/z	Comp. N°	Estructura de compuesto	m/z
I-115		524 (M+Na)	I-119*		498 (M+1)
I-116*		439 (M+1)	I-120*		498 (M+1)
I-117*		440 (M+1)	I-121*		480 (M-NH2)
I-118*		439 (M+1)	I-122*		440 (M+1)

Comp. Nº	Estructura de compuesto	m/z	Comp. Nº	Estructura de compuesto	m/z
I-123		517 (M+1)	I-127		443 (M-C ₄ H ₉ O)
I-124		517 (M+1)	I-128		445 (M-C ₄ H ₉ O)
I-125*		427 (M+1)	I-129		629 (M+1)
I-126		629 (M+1)	I-130		517 (M+1)

Comp. N°	Estructura de compuesto	m/z	Comp. N°	Estructura de compuesto	m/z
I-131		517 (M+1)	I-135*		484 (M+1)
I-132*		413 (M+1)	I-136*		546 (M+1)
I-133*		468 (M+1)	I-137*		538 (M+1)
I-134*		450 (M-NH2)	I-138*		538 (M+1)

Comp. Nº	Estructura de compuesto	m/z	Comp. Nº	Estructura de compuesto	m/z
I-139*		505 (M+Na)	I-143*		532 (M+1)
I-140*		538 (M+1)	I-144*		532 (M+1)
I-141*		514 (M+1)	I-145*		552 (M+1)
I-142*		451 (M+1)	I-146*		562 (M+Na)

Comp. Nº	Estructura de compuesto	m/z	Comp. Nº	Estructura de compuesto	m/z
I-147*		482 (M+1)	I-151*		464 (M-NH2)
I-148*		566 (M+1)	I-152*		552 (M+1)
I-149*		550 (M+1)	I-153*		494 (M+1)
I-150*		550 (M+1)	I-154*		479 (M+1)

Comp. Nº	Estructura de compuesto	m/z	Comp. Nº	Estructura de compuesto	m/z
I-155*		574 (M+1)	I-159*		528 (M+1)
I-156*		532 (M+1)	I-160*		598 (M+1)
I-157*		498 (M+1)	I-161*		598 (M+1)
I-158*		528 (M+1)	I-162*		540 (M+1)

Comp. Nº	Estructura de compuesto	m/z	Comp. Nº	Estructura de compuesto	m/z
I-163*		568 (M+1)	I-167*		553 (M+1)
I-164*		554 (M+1)	I-168*		568 (M+1)
I-165*		554 (M+1)	I-169*		500 (M+1)
I-166*		553 (M+1)	I-170*		528 (M+1)

Comp. Nº	Estructura de compuesto	m/z	Comp. Nº	Estructura de compuesto	m/z
I-171*		528 (M+1)	I-175*		528 (M+1)
I-172*		554 (M+1)	I-176*		446 (M+1)
I-173*		554 (M+1)	I-177*		542 (M+1)
I-174*		510 (M-NH ₂)	I-178*		514 (M+1)

Comp. Nº	Estructura de compuesto	m/z	Comp. Nº	Estructura de compuesto	m/z
I-179*		514 (M+1)	I-183*		606 (M+Na)
I-180*		526 (M+1)	I-184*		514 (M+1)
I-181*		570 (M+1)	I-185*		514 (M+1)
I-182*		512 (M+1)	I-186*		526 (M+1)

Comp. Nº	Estructura de compuesto	m/z	Comp. Nº	Estructura de compuesto	m/z
I-187			I-192		
I-188			I-193		
I-189*			I-194		
I-190*			I-195		
I-191			I-196		

Comp. N°	Estructura de compuesto	m/z	Comp. N°	Estructura de compuesto	m/z
I-197*			I-201		
I-198*			I-202		
I-199			I-203		
I-200			I-204		
			I-205*		

Comp. Nº	Estructura de compuesto	m/z	Comp. Nº	Estructura de compuesto	m/z
I-206*	Chemical structure of I-206*: A thiazolidine ring system with a methyl group at position 4, an ethylamino group at position 5, and a carbonyl group at position 2. The nitrogen at position 3 is substituted with a 4-methoxyphenyl group and a 4-hydroxycyclohexyl group.		I-211	Chemical structure of I-211: A thiazolidine ring system with a methyl group at position 4, an ethyl ester group at position 5, and a carbonyl group at position 2. The nitrogen at position 3 is substituted with a 4-methoxyphenyl group and a 4-hydroxycyclohexyl group.	
I-207*	Chemical structure of I-207*: A thiazolidine ring system with a methyl group at position 4, a carboxylic acid group at position 5, and a carbonyl group at position 2. The nitrogen at position 3 is substituted with a 4-methoxyphenyl group and an isopropyl group.		I-212	Chemical structure of I-212: A thiazolidine ring system with a methyl group at position 4, an ethyl ester group at position 5, and a carbonyl group at position 2. The nitrogen at position 3 is substituted with a 4-methoxyphenyl group and a 4-hydroxycyclohexyl group.	
I-208*	Chemical structure of I-208*: A thiazolidine ring system with a methyl group at position 4, an ethylamino group at position 5, and a carbonyl group at position 2. The nitrogen at position 3 is substituted with a 4-methoxyphenyl group and an isopropyl group.		I-213*	Chemical structure of I-213*: A thiazolidine ring system with a methyl group at position 4, an ethyl ester group at position 5, and a carbonyl group at position 2. The nitrogen at position 3 is substituted with a 4-methoxyphenyl group and a 4-hydroxycyclohexyl group.	
I-209*	Chemical structure of I-209*: A thiazolidine ring system with a methyl group at position 4, a carboxylic acid group at position 5, and a carbonyl group at position 2. The nitrogen at position 3 is substituted with a 4-methoxyphenyl group and an isopropyl group.		I-214*	Chemical structure of I-214*: A thiazolidine ring system with a methyl group at position 4, an ethylamino group at position 5, and a carbonyl group at position 2. The nitrogen at position 3 is substituted with a 4-methoxyphenyl group and a 4-hydroxycyclohexyl group.	
I-210*	Chemical structure of I-210*: A thiazolidine ring system with a methyl group at position 4, an ethylamino group at position 5, and a carbonyl group at position 2. The nitrogen at position 3 is substituted with a 4-methoxyphenyl group and an isopropyl group.		I-215*	Chemical structure of I-215*: A thiazolidine ring system with a methyl group at position 4, an ethyl ester group at position 5, and a carbonyl group at position 2. The nitrogen at position 3 is substituted with a 4-methoxyphenyl group and an isopropyl group.	

Comp. Nº	Estructura de compuesto	m/z	Comp. Nº	Estructura de compuesto	m/z
I-216*			I-221*		
I-217*			I-222*		
I-218*			I-223		
I-219			I-224		
I-220			I-225*		

Comp. Nº	Estructura de compuesto	m/z	Comp. Nº	Estructura de compuesto	m/z
I-226*			I-231*		569 (M+H) ⁺
I-227*		526 (M+H) ⁺	I-232*		470 (M+H) ⁺
I-228*		583 (M+H) ⁺	I-233*		464 (M+H) ⁺
I-229*		512 (M+H) ⁺	I-234*		423 (M+H) ⁺
I-230*		555 (M+H) ⁺	I-235*		619 (M+N) ^a

Comp. N°	Estructura de compuesto	m/z	Comp. N°	Estructura de compuesto	m/z
I-236*		577 (M+N a) ⁺	I-241*		605 (M+N a) ⁺
I-237*		568 (M+H) ⁺	I-242*		591 (M+N a) ⁺
I-238*		603 (M+N a) ⁺	I-243*		514 (M+H) ⁺
I-239*		617 (M+N a) ⁺	I-244*		582 (M+H) ⁺
I-240*		605 (M+H) ⁺	I-245*		582 (M+H) ⁺

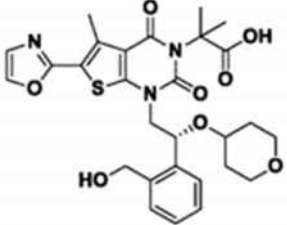
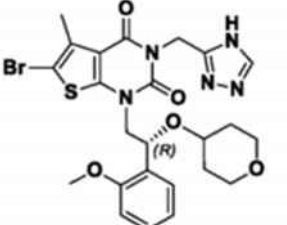
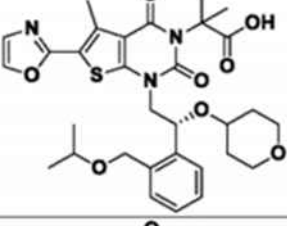
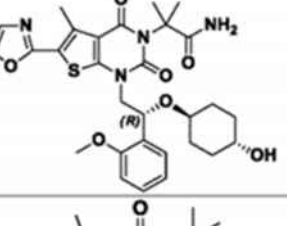
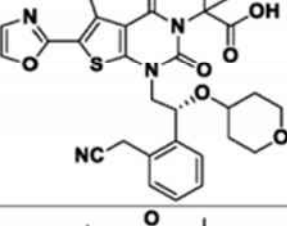
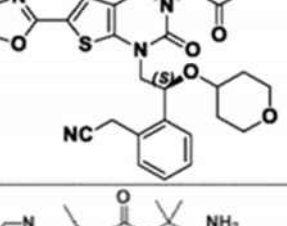
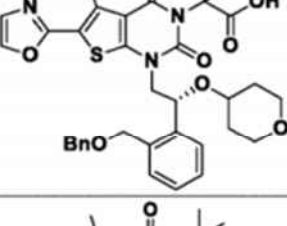
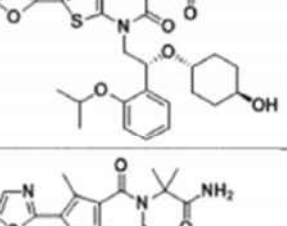
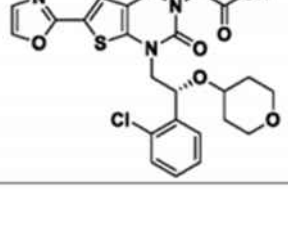
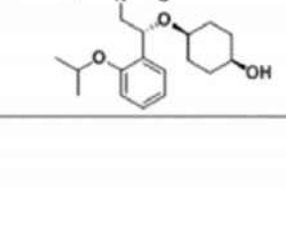
Comp. Nº	Estructura de compuesto	m/z	Comp. Nº	Estructura de compuesto	m/z
I-246*		591 (M+N a) ⁺	I-251*		574 (M+H) ⁺
I-247*		609 (M+H) ⁺	I-252*		595 (M+N a) ⁺
I-248*		586 (M+H) ⁺	I-253*		613 (M+H) ⁺
I-249*		568 (M+H) ⁺	I-254*		530 (M+H) ⁺
I-250*		574 (M+H) ⁺	I-255*		528 (M+H) ⁺

Comp. Nº	Estructura de compuesto	m/z	Comp. Nº	Estructura de compuesto	m/z
I-256*	Chemical structure of I-256*: A thiazolidine ring system with a methyl group at C2, a 4-isoxazol-5-yl group at C4, and a (R)-1-(2-methoxyphenyl)ethoxy group at C5. The nitrogen is substituted with a methyl group and a hydroxyl group.	544 (M+H) ⁺	I-261*	Chemical structure of I-261*: Similar to I-256*, but with a 4-methoxyphenyl group instead of a 2-methoxyphenyl group.	542 (M+H) ⁺
I-257*	Chemical structure of I-257*: Similar to I-256*, but with a 2-hydroxyethyl group instead of a hydroxyl group on the nitrogen.	571 (M+H) ⁺	I-262*	Chemical structure of I-262*: Similar to I-261*, but with a 2-hydroxyethyl group instead of a hydroxyl group on the nitrogen.	542 (M+H) ⁺
I-258*	Chemical structure of I-258*: Similar to I-256*, but with a 1-propanol group instead of a hydroxyl group on the nitrogen.	544 (M+H) ⁺	I-263*	Chemical structure of I-263*: Similar to I-256*, but with a (S)-1-(2-methoxyphenyl)ethoxy group at C5 and a methyl group on the nitrogen.	528 (M+H) ⁺
I-259*	Chemical structure of I-259*: Similar to I-256*, but with a morpholine ring instead of a hydroxyl group on the nitrogen.	584 (M+H) ⁺	I-264*	Chemical structure of I-264*: Similar to I-256*, but with a morpholine ring instead of a hydroxyl group on the nitrogen and a (R)-1-(2-(difluoromethyl)oxyphenyl)ethoxy group at C5.	607 (M+H) ⁺
I-260*	Chemical structure of I-260*: Similar to I-256*, but with a morpholine ring instead of a hydroxyl group on the nitrogen and a methyl group on the nitrogen.	583 (M+H) ⁺	I-265*	Chemical structure of I-265*: Similar to I-256*, but with a morpholine ring instead of a hydroxyl group on the nitrogen and a (R)-1-(2-(trifluoromethyl)oxyphenyl)ethoxy group at C5.	582 (M+H) ⁺

Comp. N ^o	Estructura de compuesto	m/z	Comp. N ^o	Estructura de compuesto	m/z
I-266*		608 (M+H) ⁺	I-271*		573 (M+H) ⁺
I-267*		564 (M+H) ⁺	I-272*		594 (M+N a) ⁺
I-268*		563 (M+H) ⁺	I-273*		556 (M+H) ⁺
I-269*		556 (M+H) ⁺	I-274*		627 (M+N a) ⁺
I-270*		650 (M+H) ⁺	I-275*		623 (M+H) ⁺

Comp. Nº	Estructura de compuesto	m/z	Comp. Nº	Estructura de compuesto	m/z
I-276*		582 (M+H) ⁺	I-281*		583 (M+H) ⁺
I-277*		584 (M+H) ⁺	I-282*		554 (M+H) ⁺
I-278*		584 (M+H) ⁺	I-283*		577 (M+N a) ⁺
I-279*		605 (M+N a) ⁺	I-284*		595 (M+H) ⁺
I-280*		565 (M+H) ⁺	I-285*		554, 552 (M+H) ⁺

Comp. Nº	Estructura de compuesto	m/z	Comp. Nº	Estructura de compuesto	m/z
I-286*		542 (M+H) ⁺	I-291*		598 (M+H) ⁺
I-287*		556 (M+H) ⁺	I-292*		619 (M+N a) ⁺
I-288*		541 (M+H) ⁺	I-293*		606 (M+N a) ⁺
I-289*		565 (M+H) ⁺	I-294*		612 (M+H) ⁺
I-290*		556 (M+H) ⁺	I-295*		612 (M+H) ⁺

Comp. N°	Estructura de compuesto	m/z	Comp. N°	Estructura de compuesto	m/z
I-296*		592 (M+N a) ⁺	I-301*		576 (M+H) ⁺
I-297*		634 (M+N a) ⁺	I-302*		605 (M+N a) ⁺
I-298*		579 (M+H) ⁺	I-303*		579 (M+H) ⁺
I-299*			I-304*		633 (M+N a) ⁺
I-300*		574 (M+H) ⁺	I-305*		633 (M+N a) ⁺

Comp. Nº	Estructura de compuesto	m/z	Comp. Nº	Estructura de compuesto	m/z
I-306*		575 (M+N a) ⁺	I-307*		593 (M+N a) ⁺
			I-308*		481 (M+H) ⁺

[0058] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de los representados en la Tabla 1 distintos de los marcados con un asterisco, arriba, o una sal aceptable del mismo.

4. Usos, formulación y administración y composiciones farmacéuticamente aceptables

[0059] De acuerdo con otra forma de realización, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de esta invención o una sal, éster o sal de éster farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo, adyuvante farmacéuticamente aceptable, o vehículo. La cantidad de compuesto en las composiciones de esta invención es tal que es eficaz para inhibir de forma mensurable la ACC, en una muestra biológica o en un paciente. En determinadas formas de realización, la cantidad de compuesto en las composiciones de esta invención es tal que es eficaz para inhibir de forma mensurable la ACC, en una muestra biológica o en un paciente. En determinadas formas de realización, una composición de esta invención se formula para su administración a un paciente que necesite dicha composición. En algunas formas de realización, una composición de esta invención se formula para administración oral a un paciente.

[0060] El término "paciente", como se usa en el presente documento, significa un animal, preferiblemente un mamífero, y lo más preferiblemente un ser humano.

[0061] El término "vehículo, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo, adyuvante o vehículo no tóxico que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el que se formula. Los portadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en las composiciones de esta invención incluyen, pero no se limitan a intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, como sulfato de protamina, fosfato ácido de sodio, fosfato ácido de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

[0062] Un "derivado farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal no tóxica, éster, sal de un éster u otro derivado de un compuesto de esta invención que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, ya sea directa o indirectamente, un compuesto de esta invención o un metabolito inhibidoramente activo o un residuo del mismo

[0063] Como se usa en el presente documento, el término "metabolito inhibidoramente activo o residuo del mismo" significa que un metabolito o residuo del mismo también es un inhibidor de ACC.

[0064] La invención se puede administrar por vía oral, parenteral, por inhalación en aerosol, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o a través de un reservorio implantado. El término "parental" como se utiliza aquí incluye técnicas de inyección o infusión intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. Preferiblemente, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa. Las formas inyectables de las composiciones de esta invención pueden ser suspensiones acuosas u oleaginosas. Estas suspensiones se pueden formular de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable por vía parenteral, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear son agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como disolvente o medio de suspensión.

[0065] Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluidos los monoglicéridos o diglicéridos

5 sintéticos. Los ácidos grasos, como el ácido oleico y sus derivados glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, al igual que los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables que incluyen emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos comúnmente usados, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan comúnmente en la fabricación de formas de dosificación sólidas, líquidas u otras farmacéuticamente aceptables, también pueden usarse para fines de formulación.

10 **[0066]** Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se pueden administrar por vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable que incluye, entre otras, cápsulas, tabletas, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de las tabletas para uso oral, los vehículos comúnmente utilizados incluyen lactosa y almidón de maíz. También se suelen añadir agentes lubricantes, como el estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también se pueden añadir determinados agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

20 **[0067]** Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Estos se pueden preparar mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y, por lo tanto, se derretirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

25 **[0068]** Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención también se pueden administrar por vía tópica, especialmente cuando el objetivo del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica, incluidas enfermedades de los ojos, la piel o el tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

30 **[0069]** La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior puede efectuarse en una formulación de supositorio rectal (ver arriba) o en una formulación de enema adecuada. También se pueden usar parches transdérmicos tópicos.

35 **[0070]** Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas pueden formularse en un ungüento adecuado que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Los vehículos para la administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, entre otros, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas pueden formularse en una loción o crema adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencilico y agua.

40 **[0071]** Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas pueden formularse como suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica con pH ajustado o, preferiblemente, como soluciones en solución salina estéril isotónica con pH ajustado, con o sin un conservante tal como cloruro de bencalconio. Alternativamente, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en un ungüento tal como vaselina.

45 **[0072]** Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención también se pueden administrar mediante aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en el campo de la formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencilico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

50 **[0073]** Lo más preferiblemente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se formulan para administración oral. Dichas formulaciones pueden administrarse con o sin alimentos. En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran sin alimentos. En otras formas de realización, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran con alimentos.

55 **[0074]** La cantidad de compuestos de la presente invención que pueden combinarse con los materiales portadores para producir una composición en una sola forma de dosificación variará dependiendo del huésped tratado, el modo particular de administración. Preferiblemente, las composiciones proporcionadas deben formularse de modo que se pueda administrar una dosis de inhibidor de entre 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal/día a un paciente que recibe estas composiciones.

60 **[0075]** También debe entenderse que una dosis específica y un régimen de tratamiento para cualquier paciente en particular dependerán de una variedad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos y el juicio del médico tratante y la gravedad de la enfermedad particular que se está tratando. La cantidad de un

compuesto de la presente invención en la composición también dependerá del compuesto particular en la composición.

Usos de compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables

- 5 **[0076]** La acetil-CoA carboxilasa (ACC) cataliza la carboxilación de acetil-CoA dependiente de ATP para formar malonil-CoA. Esta reacción, que procede en dos semirreacciones, una reacción de biotina carboxilasa (BC) y una reacción de carboxiltransferasa (CT), es el primer paso comprometido en la biosíntesis de ácidos grasos (FA) y es la reacción limitante de la velocidad de la vía. Además de su papel como sustrato en la biosíntesis de AG, la malonil-CoA, el producto de la reacción catalizada por ACC, también juega un papel regulador importante en el control de la captación mitocondrial de AG a través de la inhibición alostérica de la carnitina palmitoiltransferasa I (CPT-I), la enzima que cataliza el primer paso comprometido en la oxidación mitocondrial de FA. Malonil-CoA, por lo tanto, es una señal metabólica clave para el control de la producción y utilización de ácidos grasos en respuesta a cambios en la dieta y requisitos nutricionales alterados en animales, por ejemplo, durante el ejercicio, y por lo tanto juega un papel clave en el control del cambio entre carbohidratos y grasas. utilización en el hígado y el músculo esquelético [Harwood, 2005].
- 10
- 15 **[0077]** En los mamíferos, ACC existe como dos isoenzimas específicas de tejido, ACC1 que está presente en tejidos lipogénicos (hígado, tejido adiposo) y ACC2, que está presente en tejidos oxidativos (hígado, corazón, músculo esquelético). ACC1 y ACC2 están codificados por genes separados, muestran distintas distribuciones celulares y comparten un 75 % de identidad de secuencia de aminoácidos general, excepto por una extensión en el extremo N de ACC2 que dirige ACC2 a la membrana mitocondrial. ACC1, que carece de esta secuencia dirigida, se localiza en el citoplasma. En el corazón y el músculo esquelético, que tienen una capacidad limitada para sintetizar ácidos grasos, el malonil-CoA formado por ACC2 funciona para regular la oxidación de AG. En el hígado, la malonil-CoA formada en el citoplasma a través de las acciones de ACC1 se utiliza para la síntesis y elongación de ácidos grasos que conducen a la formación de triglicéridos y la producción de VLDL, mientras que la malonil-CoA formada en la superficie mitocondrial por ACC2 actúa para regular la oxidación de ácidos grasos [Tong y Harwood, J. Cellular Biochem. 99: 1476, 2006]. Este compartimentación de malonil-CoA resulta de una combinación de proximidad de síntesis [Abu-Elheiga et al., PNAS (EE. UU.) 102: 12011, 2005] y la acción rápida de malonil-CoA descarboxilasa [Cheng et al., J. Med. Chem. 49:1517, 2006].
- 20
- 25 **[0078]** La inhibición simultánea de las actividades enzimáticas de ACC1 y ACC2 ofrece la capacidad de inhibir la producción de FA *de novo* en tejidos lipogénicos (por ejemplo, hígado y tejido adiposo) mientras que al mismo tiempo estimula la oxidación de FA en tejidos oxidativos (por ejemplo, hígado y músculo esquelético) y por lo tanto, ofrece una modalidad atractiva para afectar favorablemente, de manera concertada, multitud de factores de riesgo cardiovascular asociados con la obesidad, la diabetes, la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico.
- 30
- 35 **[0079]** Varias líneas de evidencia apoyan firmemente el concepto de inhibición directa de la actividad de ACC como un objetivo terapéutico importante para tratar la obesidad, la diabetes, la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico.
- [0080]** Abu-Elheiga et al. [Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU. 100:10207-10212, 2003] demostró que los ratones knock-out para ACC2 exhiben una reducción de malonil-CoA en el músculo esquelético y cardíaco, aumento de la oxidación de FA muscular, reducción de la grasa hepática, reducción de la grasa corporal total, aumento de la proteína 3 desacopladora del músculo esquelético (UCP3) lo que es indicativo de un aumento del gasto de energía, reducción del peso corporal, reducción de los ácidos grasos libres en plasma, reducción de la glucosa en plasma y reducción del glucógeno tisular, y están protegidos contra la diabetes y la obesidad inducidas por la dieta.
- 40
- 45 **[0081]** Salvaje y col. [J. Clin. Invest. 116: 817, 2006], utilizando oligonucleótidos antisentido ACC1 y ACC2, demostraron la estimulación de la oxidación de FA en hepatocitos de rata aislados y en ratas alimentadas con dietas ricas en grasas, y la reducción de los triglicéridos hepáticos, mejoras en la sensibilidad a la insulina, reducciones en la producción de glucosa hepática y aumentos en el ARNm de UCP1 en ratas alimentadas con mucha grasa. Estos efectos fueron mayores cuando se suprimió la expresión de ACC1 y ACC2 que cuando se suprimió la expresión de ACC1 o ACC2 sola.
- 50
- [0082]** Harwood et al. [J. Biol. Chem. 278: 37099, 2003] demostró que el inhibidor de ACC selectivo de isoenzima, CP-640186, que inhibe igualmente ACC1 y ACC2 ($CI_{50} = \sim 60$ nM) aislado de rata, ratón, mono y humanos sin inhibir ni la piruvato carboxilasa ni la propionil-CoA carboxilasa, redujo la síntesis de FA, la síntesis y la secreción de triglicéridos en las células Hep-G2 sin afectar la síntesis de colesterol, y redujo la secreción de apoB sin afectar la secreción de apoA1. CP-640186 también estimuló la oxidación de FA en células C2C12 y en cortes de músculo de rata y aumentó la actividad de CPTI en células Hep-G2. En animales de experimentación, CP-640186 redujo de forma aguda la concentración de malonil-CoA en tejidos lipogénicos y oxidativos tanto en estado de alimentación como en ayunas, redujo la síntesis de ácidos grasos en el hígado y el tejido adiposo y aumentó la oxidación de ácidos grasos en todo el cuerpo. En ratas alimentadas con sacarosa tratadas con CP-640186 durante tres semanas, CP-640186 redujo los triglicéridos hepáticos, musculares y adiposos de forma dependiente del tiempo y de la dosis, redujo el peso corporal debido a la reducción selectiva de grasa sin reducir la masa corporal magra, redujo los niveles de leptina, redujo la hiperinsulinemia producida por la dieta alta en sacarosa sin cambiar los niveles de glucosa en plasma y mejoró la sensibilidad a la insulina.
- 55
- 60
- 65 **[0083]** Saha et al. [Diabetes 55:A288, 2006] demostró la estimulación de la sensibilidad a la insulina en tejido muscular de rata resistente a la insulina por CP-640186 dentro de los 30 minutos de la administración del compuesto, y los estudios de Furler et al. [Diabetes 55:A333, 2006] usó un análisis de doble marcador para demostrar que el tratamiento agudo (46

min) de ratas con CP-640186 estimuló la eliminación de FA sin disminuir la eliminación de glucosa.

[0084] La ACC es la enzima limitante de la velocidad en la síntesis de ácidos grasos y su producto, malonil CoA, sirve como un importante regulador de la oxidación de ácidos grasos. Por lo tanto, los inhibidores de ACC reducen la síntesis de lípidos *de novo* y promueven la oxidación de la grasa existente. Este doble efecto sobre el metabolismo de los lípidos plantea la posibilidad de que los inhibidores de ACC sean sustancialmente más efectivos para reducir el exceso de grasa que otros mecanismos. Además, los inhibidores de ACC afectarán la sensibilidad a la insulina, los triglicéridos plasmáticos y tisulares y la glucosa plasmática en ayunas como consecuencia de la reducción de la masa grasa específica de tejido y de todo el cuerpo sin necesidad de polifarmacia.

[0085] Los inhibidores de ACC solo necesitan acceder al hígado y al músculo en el compartimento periférico. Evitar el SNC aborda muchos de los efectos secundarios asociados con los programas de obesidad en etapa tardía dirigidos a los receptores del SNC. También se espera que los inhibidores de ACC tengan perfiles de seguridad superiores a los agentes de enfermedades metabólicas existentes. Por ejemplo, es poco probable que un inhibidor de la ACC provoque una hipoglucemia potencialmente mortal, como suele ocurrir con los miméticos de la insulina, los secretagogos de la insulina y los inhibidores de la degradación de la insulina. Además, dado que los inhibidores de ACC reducirán la masa grasa corporal total, serán superiores a las glitazonas que aumentan la masa grasa corporal total como parte de su mecanismo de acción.

[0086] Un agente de acción periférica que provoca una pérdida de peso significativa y mejora otros criterios de valoración metabólicos se ajusta bien a los requisitos de la FDA de EE. UU. para la aprobación de un nuevo agente contra la obesidad. Sin embargo, si la aprobación para la obesidad continúa siendo un desafío en 5 a 7 años, los inhibidores de ACC podrían aprobarse para la hiperlipidemia familiar combinada y la esteatohepatitis no alcohólica (NASH). Actualmente no hay inhibidores de ACC comercializados, por lo que un inhibidor de ACC selectivo de isoenzima representaría la primera terapia de su clase para tratar la obesidad y el síndrome metabólico.

[0087] La actividad de un compuesto de esta invención como inhibidor de ACC o tratamiento para la obesidad o el síndrome metabólico puede ensayarse *in vitro* o *in vivo*. Se puede realizar una evaluación *in vivo* de la eficacia de los compuestos de la invención utilizando un modelo animal de obesidad o síndrome metabólico, por ejemplo, un modelo de roedor o primate. Los ensayos basados en células se pueden realizar utilizando, por ejemplo, una línea celular aislada de un tejido que expresa ACC. Además, se pueden realizar ensayos bioquímicos o basados en mecanismos, por ejemplo, ensayos de transcripción utilizando una proteína purificada, transferencia Northern, TA-PCR, etc. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la morfología celular, la expresión de proteínas y/o la citotoxicidad, la actividad inhibidora de enzimas y/o las consecuencias funcionales subsiguientes del tratamiento de células con compuestos de la invención. Los ensayos *in vitro* alternativos cuantifican la capacidad del inhibidor para unirse a proteínas o moléculas de ácido nucleico dentro de la célula. La unión del inhibidor se puede medir marcando radiactivamente el inhibidor antes de la unión, aislando el complejo inhibidor/molécula objetivo y determinando la cantidad de radiomarcado unido. Alternativamente, la unión del inhibidor se puede determinar realizando un experimento competitivo en donde se incuban nuevos inhibidores con proteínas purificadas o ácidos nucleicos unidos a radioligandos conocidos. Las condiciones detalladas para ensayar un compuesto de esta invención como inhibidor de ACC se exponen en los Ejemplos a continuación. Los ensayos antes mencionados son ejemplares y no pretenden limitar el alcance de la invención. El profesional experto puede apreciar que se pueden hacer modificaciones a los ensayos convencionales para desarrollar ensayos equivalentes que obtengan el mismo resultado.

[0088] Como se usa en el presente documento, los términos "tratamiento", "tratado" y "tratar" se refieren a revertir, aliviar, retrasar el inicio o inhibir el progreso de una enfermedad o trastorno, o uno o más síntomas de los mismos, como descrito en este documento. El tratamiento puede administrarse después de que se hayan desarrollado uno o más síntomas. Alternativamente, el tratamiento puede administrarse en ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento puede administrarse a un individuo susceptible antes de la aparición de los síntomas (*p. ej.*, a la luz de un historial de síntomas y/oa la luz de factores genéticos u otros factores de susceptibilidad). El tratamiento también puede continuar después de que los síntomas hayan desaparecido, por ejemplo, para prevenir o retrasar su recurrencia.

[0089] Los compuestos y composiciones de acuerdo con la presente invención se pueden administrar utilizando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de un trastorno o afección metabólica, cáncer, una infección bacteriana, una infección por hongos, una infección parasitaria (por ejemplo, malaria), un trastorno autoinmune, un trastorno neurodegenerativo o neurológico, esquizofrenia, un trastorno relacionado con los huesos, una enfermedad hepática o un trastorno cardíaco.

[0090] En algunas formas de realización, los compuestos y composiciones de acuerdo con la presente invención pueden administrarse utilizando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad asociada con ACC (Tong et al. "Acetylcoenzyme A carboxylase: crucial metabolic enzyme and attractive target for drug discovery" Cell and Molecular Life Sciences (2005) 62, 1784-1803).

[0091] En algunas formas de realización, los compuestos y las composiciones según la presente invención se pueden administrar usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de un trastorno metabólico, enfermedad o afección. En algunas formas de realización, el trastorno metabólico es obesidad,

síndrome metabólico, diabetes o trastornos relacionados con la diabetes que incluyen diabetes tipo 1 (diabetes mellitus insulino dependiente, IDDM) y diabetes tipo 2 (diabetes mellitus no insulino dependiente, NIDDM), glucosa alterada tolerancia, resistencia a la insulina, hiperglucemia, complicaciones diabéticas, incluidas, entre otras, aterosclerosis, cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, nefropatía, hipertensión, neuropatía y nefropatía; comorbilidades de la obesidad que incluyen, entre otras, síndrome metabólico, dislipidemia, hipertensión, resistencia a la insulina, diabetes (incluida la diabetes tipo 1 y tipo 2), enfermedad de las arterias coronarias e insuficiencia cardíaca. En algunas formas de realización, el trastorno metabólico, la enfermedad o la afección es la enfermedad del hígado graso no alcohólico o la resistencia a la insulina hepática.

[0092] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto para usar en un método para tratar un trastorno metabólico, una enfermedad o una afección descrita en el presente documento, que comprende administrar un compuesto de la invención junto con uno o más agentes farmacéuticos. Los agentes farmacéuticos adecuados que se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen agentes contra la obesidad (incluidos los supresores del apetito), agentes antidiabéticos, agentes antihiper glucémicos, agentes reductores de lípidos y agentes antihipertensivos.

[0093] Los agentes reductores de lípidos adecuados que se pueden usar junto con los compuestos de la presente invención incluyen, entre otros, secuestrantes de ácidos biliares, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, inhibidores de la HMG-CoA sintasa, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de acil coenzima A-colesterol acil transferasa (ACAT), inhibidores de la CETP, inhibidores de la escualeno sintetasa, agonistas de PPAR-alfa, moduladores del receptor FXR, moduladores del receptor LXR, inhibidores de síntesis de lipoproteínas, inhibidores del sistema renina-angiotensina, agonistas parciales de PPAR-delta, inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares, agonistas de PPAR-gamma, inhibidores de la síntesis de triglicéridos, inhibidores del transporte de triglicéridos microsomales, moduladores de la transcripción, inhibidores de escualeno epoxidasa, inductores de receptores de lipoproteínas de baja densidad, inhibidores de agregación plaquetaria, inhibidores de 5-LO o FLAP, niacina y cromo unido a niacina.

[0094] Los agentes antihipertensivos adecuados que se pueden usar junto con los compuestos de la presente invención incluyen, entre otros, diuréticos, bloqueadores beta-adrenérgicos, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), inhibidores de la endopeptidasa neutra, antagonistas de endotelina, vasodilatadores, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, bloqueadores adrenérgicos alfa/beta, bloqueadores alfa 1, agonistas alfa 2, inhibidores de la aldosterona, inhibidores de los receptores de mineralocorticoides, inhibidores de la renina y agentes de unión a la angiotensina 2.

[0095] Los agentes antidiabéticos adecuados que se pueden usar junto con los compuestos de la presente invención incluyen, entre otros, otros inhibidores de acetil-CoA carboxilasa (ACC), inhibidores de DGAT-1, AZD7687, LCQ908, inhibidores de DGAT-2, inhibidores de la monoacilglicerol O-aciltransferasa, inhibidores de los activadores PDE-10 de la AMPK, sulfonilureas (*p. ej.*, acetohexamida, clorpropamida, diabinesa, glibenclamida, glipizida, gliburida, blimipirida, gliclazida, gliptentida, gliquidona, glisolamida, tolazamida, tolbutamida), meglitinidas, inhibidores de la alfaamilasa (*p. ej.*, tendamistat, treastatin, AL-3688), inhibidores de alfa-glucósido hidrolasa (*p. ej.*, acarbosa), inhibidores de la alfa-glucosidasa (*p. ej.*, adiposina, camigliposa, emiglitato, miglitol, voglibosa, pradimicin-Q, sarbostatina), agonistas de PPAR-gamma (*p. ej.*, balaglitazona, ciglitazona, darglitazona, englitazona, isaglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, troglitazona), agonistas de PPAR-alfa/gamma (*p. ej.*, CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, MK-0767, SB-219994), biguanidas (por ejemplo, metformina, buformina), moduladores de GLP-1 (exendina-3, exendina-4), liraglutida, albiglutida, exenatida (Byetta), taspoglutida, lixisenatida, dulaglutida, semaglutida, N,N-9924, TTP-054, inhibidores de PTP-1B (trodusquemina, extracto de hyrtiosal), inhibidores de SIRT-1 (*p. ej.*, resveratrol, GSK2245840, GSK184072), inhibidores de DPP-IV (*p. ej.*, sitagliptina, vildagliptina, alogliptina, dutogliptina, linagliptina, saxagliptina), secretagogos de insulina, ácidos grasos inhibidores de oxidación, antagonistas A2, inhibidores de JNK, activadores de glucocinasa (por ejemplo, TTP-399, TTP-355, TTP-547, AZD1656, ARRY403, MK-0599, TAK-329, AZD5658, GKM-001), insulina, miméticos de insulina, inhibidores de glucógeno fosforilasa (por ejemplo, GSK1362885), agonistas del receptor VPAC2, inhibidores de SGLT2 (dapagliflozina, canagliflozina, BI-10733, tofogliflozina, ASP-1941, THR1474, TS-071, ISIS388626, LX4211), moduladores del receptor de glucagón, moduladores de GPR119 (por ejemplo, MBX-2982), GSK1292263, APD597, PSN821), derivados de FGF21, agonistas del receptor TGR5 (GPBAR1) (*p. ej.*, INT777), GPR40 (*p. ej.*, TAK-875), agonistas de GPR120, activadores del receptor del ácido nicotínico (HM74A), inhibidores de SGLT1 (*p. ej.*, GSK1614235), inhibidores de la enzima carnitina palmitoil transferasa, inhibidores de la fructosa 1,6-difosfatasa, inhibidores de la aldosa reductasa, inhibidores del receptor de mineralocorticoides, inhibidores de TORC2, inhibidores de CCR2, inhibidores de CCR5, inhibidores de PKC (*p. ej.*, PKC-alfa, PKC-beta, PKC-gamma), inhibidores de la sintetasa de ácidos grasos, inhibidores de la serina palmitoil transferasa, moduladores de GPR81, moduladores de GPR39, moduladores de GPR43, moduladores de GPR41, moduladores de GPR105, inhibidores de Kv1,3, inhibidores de la proteína 4 de unión al retinol, moduladores de los receptores de glucocorticoides, inhibidores de los receptores de somatostatina (*p. ej.*, SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR5), inhibidores de PDHK2, inhibidores de PDHK4, inhibidores de MAP4K4, moduladores de IL1-beta y moduladores de RXR-alfa.

[0096] Los agentes antiobesidad adecuados incluyen, entre otros, inhibidores de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa 1, inhibidores de estearoil-CoA desaturasa (SCD-1), agonistas de MCR-4, agonistas de CCK-A, inhibidores de la recaptación de monoaminas (por ejemplo, sibutramina), agentes simpaticomiméticos, agonistas de los receptores beta-3-adrenérgicos, agonistas de los receptores de dopamina (*p. ej.*, bromocriptina), hormona estimulante de melanocitos y sus

análogos, agonistas de 5-HT2C (*p. ej.*, lorcaserina/Belviq), antagonistas de la hormona concentradora de melanina, leptina, análogos de leptina, agonistas de leptina, antagonistas de galanina, inhibidores de lipasa (*p. ej.*, tetrahidrolipstatina/orlistat), agentes anoréxicos (*p. ej.*, agonistas de bombesina), antagonistas de NPY (*p. ej.*, velneperit), PYY3-36 (y sus análogos), moduladores de BRS3, antagonistas mixtos de receptores opioides, agentes tiromiméticos, dehidroepiandrosterona, agonistas o antagonistas de glucocorticoides, antagonistas de orexina, agonistas de GLP-1, factores neurotróficos ciliares (*p. ej.*, axocina), inhibidores de la proteína relacionada con agutí humana (AGRP), antagonistas H3 o inhibidores agonistas, agonistas de neuromedina U, inhibidores de MTP/ApoB (*p. ej.*, inhibidores de MTP selectivos del intestino como dirlotapida, JTT130, usistapida, SLX4090), inhibidores de MetAp2 (*p. ej.*, ZGN-433), agentes con actividad moduladora mixta en dos o más de glucagón, GIP, y receptores GLP1 (*p. ej.*, MAR-701, ZP2929), inhibidores de la recaptación de norepinefrina, antagonistas opioides (*p. ej.*, naltrexona), antagonistas o agonistas inversos del receptor CB1, agonistas o antagonistas de la grelina, oxintomodulina y sus análogos, inhibidores de la recaptación de monoamina (*p. ej.*, tesofensina), y agentes combinados (*p. ej.*, bupropión más zonisamida (Empatic), pramlintida más metreleptina, bupropión más naltrexona (Contrave), fentermina más topiramato (Qsymia).

15 **[0097]** En algunas formas de realización, los agentes contra la obesidad usados en combinación con los compuestos de la invención se seleccionan de inhibidores de MTP selectivos del intestino (*p. ej.*, dirlotapida, mitrapida, implitapida, R56918), agonistas de CCK-A, agonistas de 5-HT2C (*p. ej.*, lorcaserin/Belviq), agonistas de MCR4, inhibidores de la lipasa (*p. ej.*, Cetilistat), PYY3-36 (incluidos sus análogos y PEGilados), antagonistas opioides (*p. ej.*, naltrexona), oleoil estrona, obinepitida, pramlintida, tesofensina, leptina, bromocriptina, orlistat, AOD-9604 y sibutramina.

20 **[0098]** En algunas formas de realización, los compuestos y las composiciones según la presente invención pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad asociada con LKB1 o Kras. En algunas formas de realización, la enfermedad asociada a LKB1 o Kras se selecciona de carcinoma hepatocelular, cánceres mutantes de LKB1, cánceres impulsados por pérdida de heterocigosidad (LOH) de LKB1, cánceres mutantes de Kras, síndrome de Peutz-Jeghers (PJS), enfermedad de Cowden (CD) y esclerosis tuberosa (TS) (Makowski et al. "Role of LKB1 in Lung Cancer Development" British Journal of Cancer (2008) 99, 683-688). En algunas formas de realización, la enfermedad asociada a LKB1 o Kras es un tumor de pulmón Kras positivo/LKB1 deficiente.

30 **[0099]** En algunas formas de realización, los compuestos y las composiciones según la presente invención se pueden administrar usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de un cáncer, o para inhibir el crecimiento o inducir la apoptosis en células cancerosas (Wang et al. "Acetyl-CoA Carboxylase-alpha Inhibitor TOFA Induces Human Cancer Cell Apoptosis" Biochem Biophys Res Commun. (2009) 385(3), 302-306; Chajes et al. "AcetylCoA Carboxylase alpha Is Essential to Breast Cancer Cell Survival" Cancer Res. (2006) 66, 5287-5294; Beckers et al. "Chemical Inhibition of Acetyl-CoA Carboxylase Induces Growth Arrest and Cytotoxicity Selectivity in Cancer Cells" Cancer Res. (2007) 8180-8187; Brusselmans et al. "RNA Interference-Mediated Silencing of the Acetyl-CoA-Carboxylase-alpha Gene Induces Growth Inhibition and Apoptosis of Prostate Cancer Cells" Cancer Res. (2005) 65, 6719-6725; Brunet et al. "BRCA1 and Acetyl-CoA Carboxylase: The Metabolic Syndrom of Breast Cancer" Molecular Carcinogenesis (2008) 47, 157-163; Cairns et al. "Regulation of Cancer Cell Metabolism" (2011) 11, 85-95; Chiaradona et al. "From Cancer Metabolism to New Biomarkers and Drug Targets" Biotechnology Advances (2012) 30, 30-51).

45 **[0100]** En algunas formas de realización, los compuestos y las composiciones según la presente invención se pueden administrar usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de un melanoma. En algunas formas de realización, el melanoma es uno que lleva una vía MAPK activada (Petti et al. "AMPK activators inhibit the proliferation of human melanomas bearing the activated MAPK pathway" Melanoma Research (2012) 22, 341-350).

50 **[0101]** Los compuestos de la presente invención encuentran una utilidad especial en el cáncer de mama triple negativo, ya que la proteína supresora de tumores BRCA1 se une y estabiliza la forma inactiva de ACC, regulando así al alza la síntesis de lípidos de novo, dando como resultado la proliferación de células cancerosas Brunet et al. "BRCA1 and acetyl-CoA carboxylase: the metabolic syndrome of breast cancer" Mol. Carcinog. (2008) 47(2), 157-163.

55 **[0102]** En algunas formas de realización, los compuestos y las composiciones según la presente invención se pueden administrar usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de un liposarcoma. Se ha demostrado que los liposarcomas dependen de la síntesis de ácidos grasos de cadena larga *de novo* para el crecimiento, y la inhibición de ACC por soraphen A inhibió la lipogénesis y el crecimiento de células tumorales (Olsen et al. "Fatty acid synthesis is a therapeutic target in human liposarcoma" International J. of Oncology (2010) 36, 1309-1314).

60 **[0103]** En algunas formas de realización, los compuestos y las composiciones según la presente invención se pueden administrar usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad hepática. En algunas formas de realización, la enfermedad hepática se selecciona de hepatitis C, carcinoma hepatocelular, hiperlipidemia familiar combinada y esteatohepatitis no alcohólica (NASH), cáncer de hígado, colangiocarcinoma, angiosarcoma, hemangiosarcoma y colestasis intrahepática familiar progresiva.

65 **[0104]** En algunas formas de realización, los compuestos y las composiciones según la presente invención se pueden

administrar usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de una infección bacteriana o inhibir el crecimiento de bacterias.

5 **[0105]** En algunas formas de realización, los compuestos y composiciones de acuerdo con la presente invención pueden administrarse utilizando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de una infección fúngica o inhibir el crecimiento de células fúngicas (Shen et al. "A Mechanism for the Potent Inhibition of Eukaryotic Acetyl-Coenzyme A Carboxylase by Soraphen A, a Macrocyclic Polyketide Natural Product" *Molecular Cell* (2004) 16, 881-891).

10 **[0106]** En algunas formas de realización, los compuestos y las composiciones según la presente invención se pueden administrar usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de una infección bacteriana (Tong, L. et al. *J. Cell. Biochem.* (2006) 99, 1476-1488).

15 **[0107]** En algunas formas de realización, los compuestos y las composiciones según la presente invención se pueden administrar usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de una infección viral (Munger et al. *Nat. Biotechnol.* (2008)) 26, 1179-1186). En algunas formas de realización, la infección viral es hepatitis C.

20 **[0108]** En algunas formas de realización, los compuestos y las composiciones según la presente invención pueden administrarse utilizando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad neurológica (Henderson et al., *Neurotherapeutics* (2008) 5, 470-480, Costantini et al., *Neurosci.* (2008) 9 Suppl. 2:S16, Baranano et al., *Curr. Treat. Opin. Neurol.* (2008) 10, 410-419).

25 **[0109]** En algunas formas de realización, los compuestos y composiciones de acuerdo con la presente invención pueden administrarse utilizando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de una infección parasitaria o inhibir el crecimiento de parásitos (por ejemplo, malaria y toxoplasma: Gornicki et al. "Apicoplast fatty acid biosynthesis as a target for medical intervention in apicomplexan parasites" *International Journal of Parasitology* (2003) 33, 885-896; Zuther et al. "Growth of *Toxoplasma gondii* is inhibited by aryloxyphenoxypropionate herbicides targeting acetyl-CoA carboxylase" *PNAS* (1999) 96 (23) 13387-13392).

30 **[0110]** En algunas formas de realización, los compuestos y las composiciones según la presente invención se pueden administrar utilizando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de un trastorno cardíaco. En algunas formas de realización, el trastorno cardíaco es hipertrofia cardíaca. En algunas formas de realización, el trastorno cardíaco se trata o su gravedad se reduce mediante el mecanismo cardioprotector resultante del aumento de la oxidación de ácidos grasos a través de la inhibición de ACC (Kolwicz et al. "Cardiac-specific deletion of acetyl CoA carboxylase 2 (ACC2) prevents metabolic remodeling during pressure-overload hypertrophy" *Circ. Res.* (2012); DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.268128).

35 **[0111]** En ciertas formas de realización, los compuestos y composiciones de acuerdo con la presente invención pueden usarse como herbicidas. En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un método para inhibir el crecimiento o la viabilidad de plantas que comprende el tratamiento de plantas con compuestos de la presente invención. En algunas formas de realización de la presente invención, los compuestos de la presente invención se pueden usar para inhibir el crecimiento o la viabilidad de las plantas mediante la inhibición de ACC. En algunas formas de realización, el método de la presente invención comprende el uso de compuestos de la presente invención para inhibir la producción de ácidos grasos o aumentar la oxidación de ácidos grasos en las plantas.

40 **[0112]** La cantidad exacta requerida variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, la edad y el estado general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración y similares. Los compuestos de la invención se formulan preferiblemente en forma de unidades de dosificación para facilitar la administración y uniformidad de la dosificación. La expresión "forma de unidad de dosificación", como se usa en el presente documento, se refiere a una unidad de agente físicamente discreta apropiada para el paciente a tratar. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención será decidido por el médico tratante dentro del alcance del buen juicio médico. El nivel de dosis efectivo específico para cualquier paciente u organismo en particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, vía de administración y velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. El término "paciente", tal como se usa en el presente documento, significa un animal, preferentemente un mamífero, y más preferentemente un ser humano.

50 **[0113]** Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se pueden administrar a humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como polvos, ungüentos o gotas), bucal, como un aerosol oral o nasal, o similares, dependiendo de la gravedad de la infección que se esté tratando. En ciertas formas de realización, los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral o parenteral a niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg y preferiblemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, del peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto

terapéutico deseado.

5 **[0114]** Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, pero no se limitan a emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, bencil alcohol, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceite de semilla de algodón, maní, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

15 **[0115]** Las preparaciones inyectables, por ejemplo, las suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable por vía parenteral, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer, la USP y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo blando, incluidos los monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos como el ácido oleico se utilizan en la preparación de inyectables.

25 **[0116]** Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de la utilizar.

30 **[0117]** Con el fin de prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, a menudo es deseable ralentizar la absorción del compuesto por inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de compuesto administrada por vía parenteral se logra resolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se fabrican formando matrices de microcápsulas del compuesto en polímeros biodegradables como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la proporción de compuesto a polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del compuesto. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos).
35 Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

40 **[0118]** Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietileno glicol o una cera para ovulos que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y por lo tanto se funden en el recto o en la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

45 **[0119]** Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte farmacéuticamente aceptable, como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) rellenos o extensores, como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidina, sacarosa y acacia, c) humectantes como glicerol, d) agentes disgregantes como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la solución como parafina, f) aceleradores de absorción como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes como como caolín y arcilla de bentonita, e i) lubricantes tales talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponantes.

55 **[0120]** También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que liberen el o los principios activos únicamente, o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de forma retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

65 **[0121]** Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se

5 indicó anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos que controlan la liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte, como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para la formación de comprimidos y otros auxiliares para la formación de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que liberen el o los principios activos únicamente, o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de forma retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

15 **[0122]** Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón que se requiera. La formulación oftálmica, las gotas para los oídos y las gotas para los ojos también se contemplan dentro del alcance de esta invención. Además, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja adicional de proporcionar una administración controlada de un compuesto al cuerpo. Dichas formas de dosificación se pueden preparar disolviendo o dispensando el compuesto en el medio adecuado. También se pueden usar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad se puede controlar ya sea proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

25 **[0123]** Según una forma de realización, la invención se refiere a un método de inhibición de ACC en una muestra biológica que comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de esta invención, o una composición que comprende dicho compuesto.

30 **[0124]** En ciertas formas de realización, la invención se refiere a un método para modular los niveles de ácidos grasos en una muestra biológica que comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de esta invención, o una composición que comprende dicho compuesto.

35 **[0125]** El término "muestra biológica", como se usa en este documento, incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

[0126] La inhibición de enzimas en una muestra biológica es útil para una variedad de propósitos que son conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos de dichos fines incluyen, entre otros, ensayos biológicos, estudios de expresión génica e identificación de objetivos biológicos.

40 **[0127]** Otra forma de realización de la presente invención se refiere a una composición para uso en un método de inhibición de ACC en un paciente que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende dicho compuesto.

45 **[0128]** De acuerdo con otra forma de realización, la invención se refiere a una composición para usar en un método para inhibir la producción de ácidos grasos, estimular la oxidación de ácidos grasos, o ambos, en un paciente que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende dicho compuesto. De acuerdo con ciertas formas de realización, la invención se refiere a una composición para usar en un método para inhibir la producción de ácidos grasos, estimular la oxidación de ácidos grasos, o ambas cosas en un paciente, lo que lleva a disminuir la obesidad o aliviar los síntomas del síndrome metabólico, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende dicho compuesto. En otras formas de realización, la presente invención proporciona una composición para usar en un método para tratar un trastorno mediado por ACC, en un paciente que lo necesite, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto de acuerdo con la presente invención o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo. Dichos trastornos se describen en detalle en el presente documento.

55 **[0129]** En algunas formas de realización, los compuestos y las composiciones de la presente invención se pueden usar en un método para tratar la obesidad u otro trastorno metabólico. En ciertas formas de realización, los compuestos y las composiciones de la presente invención se pueden usar para tratar la obesidad u otro trastorno metabólico en un mamífero. En determinadas formas de realización, el mamífero es un paciente humano. En ciertas formas de realización, los compuestos y las composiciones de la presente invención se pueden usar para tratar la obesidad u otro trastorno metabólico en un paciente humano.

60 **[0130]** En algunas formas de realización, la presente invención proporciona una composición para usar en un método para tratar la obesidad u otro trastorno metabólico, que comprende administrar un compuesto o composición de la presente invención a un paciente con obesidad u otro trastorno metabólico. En ciertas formas de realización, el método para tratar la obesidad u otro trastorno metabólico comprende administrar compuestos y composiciones de la presente

invención a un mamífero. En determinadas formas de realización, el mamífero es un ser humano. En algunas formas de realización, el trastorno metabólico es dislipidemia o hiperlipidemia. En algunas formas de realización, la obesidad es un síntoma del síndrome de Prader-Willi, síndrome de Bardet-Biedl, síndrome de Cohen o síndrome MOMO. En algunas formas de realización, la obesidad es un efecto secundario de la administración de otro medicamento, incluidos, entre otros, insulina, sulfonilureas, tiazolidinedionas, antipsicóticos, antidepresivos, esteroides, anticonvulsivos (incluidos fenitoína y valproato), pizotifeno o anticonceptivos hormonales.

[0131] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona una composición para usar en un método para tratar el cáncer u otro trastorno proliferativo, que comprende administrar un compuesto o composición de la presente invención a un paciente con cáncer u otro trastorno proliferativo. En ciertas formas de realización, el método para tratar el cáncer u otro trastorno proliferativo comprende administrar compuestos y composiciones de la presente invención a un mamífero. En determinadas formas de realización, el mamífero es un ser humano.

[0132] Como se usa en el presente documento, los términos "inhibición del cáncer" e "inhibición de la proliferación de células cancerosas" se refieren a la inhibición del crecimiento, la división, la maduración o la viabilidad de las células cancerosas y/o la muerte de las células cancerosas, individualmente o en conjunto con otras células cancerosas, por citotoxicidad, agotamiento de nutrientes o inducción de apoptosis.

[0133] Los ejemplos de tejidos que contienen células cancerosas cuya proliferación es inhibida por los compuestos y composiciones descritos en el presente documento y contra los cuales son útiles los métodos descritos en el presente incluyen, entre otros, mama, próstata, cerebro, sangre, médula ósea, hígado, páncreas, piel, riñón, colon, ovario, pulmón, testículo, pene, tiroides, paratiroides, hipófisis, timo, retina, úvea, conjuntiva, bazo, cabeza, cuello, tráquea, vesícula biliar, recto, glándula salival, glándula suprarrenal, garganta, esófago, ganglios linfáticos, glándulas sudoríparas, glándulas sebáceas, músculo, corazón y estómago.

[0134] En algunas formas de realización, el cáncer tratado por compuestos o composiciones de la invención es un melanoma, liposarcoma, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de próstata, leucemia, cáncer de riñón, cáncer de esófago, cáncer de cerebro, linfoma o cáncer de colon. En determinadas formas de realización, el cáncer es un linfoma de efusión primaria (PEL). En ciertas formas de realización preferidas, el cáncer que se va a tratar con los compuestos o composiciones de la invención es uno que lleva una vía MAPK activada. En algunas formas de realización, el cáncer que lleva una vía MAPK activada es un melanoma. En ciertas formas de realización preferidas, el cáncer tratado por los compuestos o composiciones de la invención está asociado con la mutación BRCA1. En una forma de realización especialmente preferida, el cáncer tratado por los compuestos o composiciones de la invención es un cáncer de mama triple negativo.

[0135] En ciertas formas de realización, la enfermedad que se puede tratar con compuestos de la invención son trastornos neurológicos. En algunas formas de realización, el trastorno neurológico es enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, epilepsia, isquemia, deterioro de la memoria asociado a la edad, deterioro cognitivo leve, ataxia de Friedreich, epilepsia por deficiencia de GLUT 1, leprechaunismo, síndrome de Rabson-Mendenhall, demencia por injerto de derivación arterial coronaria, pérdida de memoria inducida por anestesia, esclerosis lateral amiotrófica, glioma o enfermedad de Huntington.

[0136] En ciertas formas de realización, la enfermedad que se puede tratar con los compuestos de la invención es una enfermedad infecciosa. En algunas formas de realización, la enfermedad infecciosa es una infección viral. En algunas formas de realización, la infección viral es una infección por citomegalovirus o una infección por influenza. En algunas formas de realización, la enfermedad infecciosa es una infección fúngica. En algunas formas de realización, la enfermedad infecciosa es una infección bacteriana.

[0137] En algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención se pueden usar en el tratamiento de

[0138] Dependiendo de la afección o enfermedad particular a tratar, se pueden administrar agentes terapéuticos adicionales, que normalmente se administran para tratar esa afección, pueden administrarse en combinación con compuestos y composiciones de esta invención. Como se usa en el presente documento, los agentes terapéuticos adicionales que normalmente se administran para tratar una enfermedad o afección particular se conocen como "apropiados para la enfermedad o afección que se está tratando".

[0139] En ciertas formas de realización, un compuesto proporcionado, o una composición del mismo, se administra en combinación con otro inhibidor de ACC o agente contra la obesidad. En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado, o una composición del mismo, se administra en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos. Dichos agentes terapéuticos incluyen, pero no se limitan a agentes tales como orlistat (Xenical), estimulantes del SNC, Qsymia o Belviq.

[0140] En ciertas formas de realización, un compuesto proporcionado, o una composición del mismo, se administra en combinación con otro agente anticancerígeno, citotoxina o quimioterapéutico, a un paciente que lo necesita.

[0141] En ciertas formas de realización, los agentes anticancerígenos o quimioterapéuticos usados en combinación con

compuestos o composiciones de la invención incluyen, entre otros, metformina, fenformina, buformina, imatinib, nilotinib, gefitinib, sunitinib, carfilzomib, salinosporamida A, ácido retinoico, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucil, ifosfamida, azatioprina, mercaptopurina, doxilfluridina, fluorouracilo, gemcitabina, metotrexato, tioguanina, vincristina, vinblastina, vinorelbina, vindesina, podofilotoxina, etopósido, tenipósido, taflupósido, paclitapósido, irinotecán, topotecán, amsacrina, actinomicina, doxorubicina, daunorrubicina, valrubicina, idarrubicina, epirubicina, plicamicina, mitomicina, mitoxantrona, melfalán, busulfán, capecitabina, pemetrexed, epotilonas, ácido 13-cis-retinoico, 2-CdA, 2-clorodesoxiadenosina, 5-azacitidina, 5-fluorouracilo, 5-FU, 6-mercaptopurina, 6-MP, 6-TG, 6-tioguanina, Abraxan, Accutane®, actinomicina-D, Adriamycin®, Aducril®, Afinitor®, Agrylin®, Ala-Cort®, Aldesleucina, Alemtuzumab, ALIMTA, Alitretinoína, Alkaban-AQ®, Alkeran®, ácido transretinoico total, Interferón alfa, Altretamina, Ametopterina, Amifostina, Aminoglutetimida, Anagrelida, Anandron®, Anastrozol, Arabinosilcitosina, Ara-C, Aranesp®, Aredia®, Arimidex®, Aromasin®, Arranon®, trióxido de arsénico, Arzerra™, Asparaginasas, ATRA, Avastin®, Azacitidina, BCG, BCNU, Bendamustina, Bevacizumab, Bexaroteno, BEXXAR®, Bicalutamida, BiCNU, Blenoxane®, Bleomicina, Bortezomib, Busulfan, Busulfex®, C225, leucovorina de calcio, Campath®, Campptosar®, Campotecina-11, Capecitabina, Carac™, carboplatin, carmustina, obleas de carmustina, Casodex®, CCI-779, CCNU, CDDP, CeeNU, Cerubidine®, Cetuximab, clorambucilo, factor de citovororum, cladribina, cortisona, Cosmegen®, CPT-11, Cytadren®, CytosarU®, Cytoxan®, dacarbazina, dacogen, dactinomicina, darbepoetina alfa, dasatinib, daunomicina, clorhidrato de daunorrubicina, labio de daunorrubicina osomal, DaunoXome®, Decadron, Decitabina, Delta-Cortef®, Deltasone®, Denileucina, Diftitox, DepoCyt™, dexametasona, acetato de dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, Dexasona, Dexrazoxano, DHAD, DIC, Diodex, Docetaxel, Doxil®, Doxorubicina, Doxorubicina Liposomal, Droxia™, DTIC, DTIC-Dome®, Duralone®, Efudex®, Eligard™, Ellence™, Eloxatin™, Elspar®, Emcyt®, Epirubicina, Epyotina Alfa, Eribitux, Erlotinib, Erwinia L-asparaginasas, Estramustina, Etiol, Etopophos®, Etopósido, Fosfato de etopósido, Eulexin®, Everolimus, Evista®, Exemestano, Fareston®, Faslodex®, Femara®, Filgrastim, Floxuridina, Fludara®, Fludarabina, Fluoroplex®, Fluorouracilo, Fluorouracilo (crema), Fluoximesterona, Flutamida, Ácido folínico, FUDR®, Fulvestrant, G-CSF, Gefitinib, Gemcitabina, Gemtuzumab, ozogamicina, Gemzar Gleevec™, Gliadel® Wafer, GM-CSF, Goserelina, Factor estimulante de colonias de granulocitos, Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, Halotestin®, Herceptin®, Hexadrol, Hexalen®, hexametilmelamina, HMM, Hycamtin®, Hydrea®, Hydrocort Acetate®, hidrocortisona, fosfato sódico de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, fosfato de hidrocortisona, hidroxiurea, ibritumomab, ibritumomab, tiuxetan, Idamycin®, Idarubicin Ifex®, IFN-alfa, ifosfamida, IL-11, IL-2, mesilato de imatinib, imidazol carboxamida, interferón alfa, interferón alfa-2b (conjugado de PEG), interleucina-2, interleucina-11, Intron A® (interferón alfa-2b), Iressa®, irinotecán, isotretinoína, Ixabepilona, Ixempra™, Kidrolase®, Lanacort®, Lapatinib, L-asparaginasas, LCR, Lenalidomida, Letrozol, Leucovorin, Leukeran, Leukine™, Leuprolide, Leurocristine, Leustatin™, Liposomal Ara-C, Liquid Pred®, Lomustina, L-PAM, L-sarcolisina, Lupron®, Lupron Depot®, Matulane®, Maxidex, Mecloretamina, Clorhidrato de mecloretamina, Medralone®, Medrol®, Megace®, Megestrol, Acetato de megestrol, Melfalán, Mercaptopurina, Mesna, Mesnex™, Metotrexato, Metotrexato Sodio, Metilprednisolona, Meticorten®, Mitomicina, Mitomicina-C, Mitoxantrona, M-Prednisol®, MTC, MTX, Mustargen®, Mustine, Mutamicina®, Myleran®, Mylocel™, Mylotarg®, Navelbine®, Nelarabina, Neosar®, Neulasta™, Neumega®, Neupogen®, Nexavar®, Nilandron®, Nilotinib, Nilutamida, Nipent®, Mostaza nitrogenada, Novaldex®, Novantrone®, Nplate, Octreotida, Acetato de octreotida, Ofatumumab, Oncospar®, Oncovin®, Ontak®, Onxal™, Oprelvecina, Orapred®, Orasone®, oxaliplatino, paclitaxel, paclitaxel ligado a proteínas, pamidronato, panitumumab, panretin®, paraplatin®, pazopanib, pediapred®, PEG interferón, pegaspargasa, pegfilgrastim, PEG-INTRON™, PEG-L-asparaginasas, PEMETREXED, pentostatina, Mostaza de Fenilalanina, Platinol®, Platinol-AQ®, Prednisolona, Prednisona, Prelone®, Procarbrazina, PROCRIT®, Proleukin®, Prolifeprosan 20 con implante de carmustina, Purinethol®, Raloxifene, Revlimid®, Rheumatrex®, Rituxan®, Rituximab, Roferon-A® (Interferón Alfa-2a), Romiplostim, Rubex®, Clorhidrato de rubidomicina, Sandostatín®, Sandostatín LAR®, Sargramostim, Solu-Cortef®, Solu-Medrol®, Sorafenib, SPRYCEL™, STI-571, Estreptozocina, SU11248, Sunitinib, Sutent®, Tamoxifeno, Tarceva®, Targretin®, Tasigna®, Taxol®, Taxotere®, Temodar®, Temozolomida, Temsirolimus, Teniposide, TESPAs, Thalidomide, Thalomid®, TheraCys®, Thioguanine, Thioguanine Tabloid®, Thiofosfoamida, Thioplex®, Thiotepa, TICE®, Toposar®, Topotecan, Toremfene, Torisel®, Tositumomab, Trastuzumab, Treanda®, Tretinoína, Trexall™, Trisenox®, TSPA, TYKERB®, VCR, Vectibix™, Velban®, Velcade®, VePesid®, Vesanoid®, Viadur™, Vidaza®, Vinblastina, Sulfato de Vinblastina, Vincasar Pfs®, Vincristina, Vinorelbina, tartrato de vinorelbina, VLB, VM-26, Vorinostat, Votrient, VP-16, Vumon®, Xeloda®, Zanosar®, Zevalin™, Zinecard®, Zoladex®, ácido zoledrónico, Zolinza, Zometa® o combinaciones de cualquiera de los anteriores.

[0142] En ciertas formas de realización, los compuestos de la presente invención se pueden administrar junto con una biguanida seleccionada de metformina, fenformina o buformina, a un paciente que lo necesite. En ciertas formas de realización, el paciente administró una combinación de un compuesto de la invención y una biguanida sufre de cáncer, obesidad, hígado enfermedad, diabetes o dos o más de las anteriores.

[0143] En ciertas formas de realización, se puede administrar una combinación de 2 o más agentes terapéuticos junto con los compuestos de la invención. En ciertas formas de realización, se puede administrar una combinación de 3 o más agentes terapéuticos con compuestos de la invención.

[0144] Otros ejemplos de agentes con los que los inhibidores de esta invención también se pueden combinar incluyen, sin limitación: vitaminas y suplementos nutricionales, vacunas contra el cáncer, tratamientos para neutropenia (*p. ej.*, G-CSF, filgrastim, lenograstim), tratamientos para trombocitopenia (*p. ej.*, sangre transfusión, eritropoyetina), inhibidores de la cinasa PI3 (PI3K), inhibidores de MEK, activadores de AMPK, inhibidores de PCSK9, inhibidores de la proteasa del sitio 1 de SREBP, inhibidores de la reductasa HMG CoA, antieméticos (*p. ej.*, antagonistas del receptor 5-HT3, antagonistas

de la dopamina, antagonistas del receptor NK1, histamina antagonistas de los receptores, cannabinoides, benzodiazepinas o anticolinérgicos), tratamientos para la enfermedad de Alzheimer como Aricept® y Exelon®; tratamientos para la enfermedad de Parkinson tales como L-DOPA/carbidopa, entacapona, ropinrol, pramipexol, bromocriptina, pergolida, trihexefendilo y amantadina; agentes para tratar la Esclerosis Múltiple (EM) tales como interferón beta (p. ej., Avonex® y Rebif®), Copaxone® y mitoxantrona; tratamientos para el asma como albuterol y Singulair®; agentes para tratar la esquizofrenia tales como zyprexa, risperdal, seroquel y haloperidol; agentes antiinflamatorios tales como corticosteroides, bloqueadores de TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida y sulfasalazina; agentes inmunomoduladores e inmunosupresores tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato de mofetilo, interferones, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina y sulfasalazina; factores neurotróficos tales como inhibidores de acetilcolinesterasa, inhibidores de MAO, interferones, anticonvulsivos, bloqueadores de canales iónicos, riluzol y agentes antiparkinsonianos; agentes para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como bloqueadores beta, inhibidores de la ECA, diuréticos, nitratos, bloqueadores de los canales de calcio y estatinas, fibratos, inhibidores de la absorción de colesterol, secuestrantes de ácidos biliares y niacina; agentes para el tratamiento de enfermedades hepáticas tales como corticosteroides, colestiramina, interferones y agentes antivirales; agentes para el tratamiento de trastornos de la sangre tales como corticosteroides, agentes antileucémicos y factores de crecimiento; agentes para el tratamiento de trastornos de inmunodeficiencia tales como gammaglobulina; y agentes antidiabéticos como biguanidas (metformina, fenformina, buformina), tiazolidinedionas (rosiglitazona, pioglitazona, troglitazona), sulfonilureas (tolbutamida, acetohexamida, tolazamida, clorpropamida, glipizida, gliburida, glimepirida, gliclazida), meglitinidas (repaglinida, nateglinida), inhibidores de la alfa-glucosidasa (miglitol, acarbosa), miméticos de incretina (exenatida, liraglutida, taspoglutida), análogos de péptidos inhibidores gástricos, inhibidores de la DPP-4 (vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina, linagliptina, alogliptina), análogos de amilina (pramlintida) y analogos insulina e insulina.

[0145] En ciertas formas de realización, los compuestos de la presente invención, o una composición farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administran en combinación con agentes antisentido, un anticuerpo monoclonal o policlonal o un siARN terapéutico.

[0146] Estos agentes adicionales se pueden administrar por separado de una composición que contiene el compuesto de la invención, como parte de un régimen de dosificación múltiple. Alternativamente, esos agentes pueden ser parte de una sola forma de dosificación, mezclados con un compuesto de esta invención en una sola composición. Si se administran como parte de un régimen de dosificación múltiple, los dos agentes activos pueden administrarse simultáneamente, secuencialmente o dentro de un período de tiempo entre sí, normalmente dentro de las cinco horas entre sí.

[0147] Como se usa en el presente documento, el término "combinación", "combinado" y términos relacionados se refieren a la administración simultánea o secuencial de agentes terapéuticos de acuerdo con esta invención. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención se puede administrar con otro agente terapéutico de forma simultánea o secuencial en formas de dosificación unitaria separadas o juntas en una forma de dosificación unitaria única. En consecuencia, la presente invención proporciona una forma de dosificación unitaria única que comprende un compuesto de la presente invención, un agente terapéutico adicional y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0148] La cantidad tanto de un compuesto inventivo como de un agente terapéutico adicional (en aquellas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional como se describió anteriormente) que pueden combinarse con los materiales portadores para producir una única forma de dosificación variará dependiendo del huésped tratado y el modo particular de administración. Preferiblemente, las composiciones de esta invención deben formularse de modo que se pueda administrar una dosis de entre 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal/día de una invención.

[0149] En aquellas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional, ese agente terapéutico adicional y el compuesto de esta invención pueden actuar sinérgicamente. Por lo tanto, la cantidad de agente terapéutico adicional en dichas composiciones será menor que la requerida en una monoterapia que utilice únicamente ese agente terapéutico. En dichas composiciones se puede administrar una dosis de entre 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal/día del agente terapéutico adicional.

[0150] La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de esta invención no será superior a la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende ese agente terapéutico como único agente activo. Preferiblemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones descritas en la presente oscilará entre aproximadamente el 50 % y el 100 % de la cantidad normalmente presente en una composición que comprenda ese agente como el único agente terapéuticamente activo.

[0151] La invención se refiere además a una composición agrícola que comprende al menos un compuesto de fórmula I como se define anteriormente o una de sus sales aceptables en agricultura y un vehículo líquido o sólido. Se definen vehículos adecuados, así como auxiliares y otros compuestos activos que también pueden estar contenidos en la composición de la invención a continuación.

[0152] Las "sales aceptables en agricultura" adecuadas incluyen, entre otras, las sales de esos cationes o las sales de adición de ácido de esos ácidos cuyos cationes y aniones, respectivamente, no tienen efecto adverso sobre la acción fungicida de los compuestos de fórmula I. Así, cationes adecuados son en particular los iones de los metales alcalinos, preferiblemente sodio y potasio, de los metales alcalinotérreos, preferiblemente calcio, magnesio y bario, y de los metales

de transición, preferiblemente manganeso, cobre, zinc y hierro, así como los ión amonio que, si se desea, puede llevar de uno a cuatro sustituyentes alquilo C₁-C₄ y/o un sustituyente fenilo o bencilo, preferiblemente diisopropilamonio, tetrametilamonio, tetrabutilamonio, trimetilbencilamonio. Sales agrícolas aceptables adicionales incluyen iones de fosfonio, iones de sulfonio, preferiblemente iones de tri(C₁-C₄-alquil)sulfonio y sulfoxonio, preferiblemente tri(C₁-C₄-alquil)sulfoxonio. Los aniones de sales de adición de ácido útiles son principalmente cloruro, bromuro, fluoruro, hidrogenosulfato, sulfato, dihidrogenofosfato, hidrogenofosfato, fosfato, nitrato, bicarbonato, carbonato, hexafluorosilicato, hexafluorofosfato, benzoato y también los aniones de ácidos alcanoicos C₁-C₄, preferiblemente formiato, acetato, propionato y butirato. Tales sales de adición de ácido aceptables en agricultura pueden formarse haciendo reaccionar compuestos de fórmula I que portan un grupo ionizable básico con un ácido del anión correspondiente, preferiblemente ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido nítrico.

[0153] Los compuestos de la presente invención y las composiciones según la invención, respectivamente, son adecuados como fungicidas. Se distinguen por una extraordinaria eficacia contra un amplio espectro de hongos fitopatógenos, incluidos los hongos del suelo, que se derivan especialmente de las clases de Plasmodiophoromycetes, Peronosporomycetes (syn. Oomycetes), Chytridiomycetes, Zygomycetes, Ascomycetes, Basidiomycetes y Deuteromycetes (syn. hongos imperfectos). Algunos son sistémicamente efectivos y se pueden usar en la protección de cultivos como fungicidas foliares, fungicidas para el tratamiento de semillas y fungicidas del suelo. Además, son adecuados para controlar hongos nocivos que, entre otros, se encuentran en la madera o en las raíces de las plantas.

[0154] En algunas formas de realización, los compuestos y las composiciones según la invención son particularmente importantes en el control de hongos fitopatógenos en diversas plantas cultivadas, tales como cereales, por ejemplo, trigo, centeno, cebada, triticale, avena o arroz; remolacha, por ejemplo, remolacha azucarera o remolacha forrajera; frutas, como pepitas, frutas con hueso o frutas blandas, por ejemplo, manzanas, peras, ciruelas, melocotones, almendras, cerezas, fresas, frambuesas, moras o grosellas; plantas leguminosas, como lentejas, guisantes, alfalfa o soja; plantas oleaginosas, tales como colza, mostaza, aceitunas, girasoles, coco, granos de cacao, plantas de aceite de ricino, palmas de aceite, nueces molidas o semillas de soja; cucurbitáceas, como calabazas, pepinos o melones; plantas de fibra, como algodón, lino, cáñamo o yute; cítricos, como naranjas, limones, pomelos o mandarinas; hortalizas, como espinacas, lechugas, espárragos, coles, zanahorias, cebollas, tomates, patatas, cucurbitáceas o pimentón; plantas lauráceas, como aguacates, canela o alcanfor; plantas de energía y materias primas, como maíz, soja, colza, caña de azúcar o aceite de palma; maíz; tabaco; nueces; café; té; plátanos; vides (uvas de mesa y vides de uva para jugo de uva); brincar; césped; plantas de caucho natural o plantas ornamentales y forestales, tales como flores, arbustos, árboles de hoja ancha o árboles de hoja perenne, por ejemplo, coníferas; y en el material de propagación de plantas, como semillas, y el material de cultivo de estas plantas.

[0155] En algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención y sus composiciones, respectivamente, se usan para controlar una multitud de hongos en cultivos de campo, como patatas, remolacha azucarera, tabaco, trigo, centeno, cebada, avena, arroz, maíz, algodón., soja, colza, legumbres, girasoles, café o caña de azúcar; frutas; vides; ornamentales; o vegetales, como pepinos, tomates, frijoles o calabazas.

[0156] Debe entenderse que el término "material de propagación de plantas" denota todas las partes generativas de la planta, como semillas y material vegetal vegetativo, como esquejes y tubérculos (por ejemplo, papas), que pueden usarse para la multiplicación de la planta. Esto incluye semillas, raíces, frutos, tubérculos, bulbos, rizomas, retoños, brotes y otras partes de las plantas, incluidas las plántulas y las plantas jóvenes, que se van a trasplantar después de la germinación o después de emerger del suelo. Estas plantas jóvenes también pueden protegerse antes del trasplante mediante un tratamiento total o parcial por inmersión o vertido.

[0157] En algunas formas de realización, el tratamiento de materiales de propagación de plantas con compuestos de la presente invención y composiciones de los mismos, respectivamente, se usa para controlar una multitud de hongos en cereales, tales como trigo, centeno, cebada y avena; arroz, maíz, algodón y soja.

[0158] Debe entenderse que el término "plantas cultivadas" incluye plantas que han sido modificadas por reproducción, mutagénesis o ingeniería genética, incluidos, entre otros, productos biotecnológicos agrícolas en el mercado o en desarrollo. Las plantas modificadas genéticamente son plantas cuyo material genético ha sido modificado de tal manera mediante el uso de técnicas de ADN recombinante que, en circunstancias naturales, no puede obtenerse fácilmente mediante cruzamiento, mutaciones o recombinación natural. Normalmente, se han integrado uno o más genes en el material genético de una planta modificada genéticamente para mejorar ciertas propiedades de la planta. Dichas modificaciones genéticas también incluyen, pero no se limitan a la modificación postraducciona dirigida de proteínas, oligopéptidos o polipéptidos, por ejemplo, mediante glicosilación o adiciones de polímeros tales como fracciones preniladas, acetiladas o farnesiladas o fracciones PEG.

[0159] Plantas que han sido modificadas mediante reproducción, mutagénesis o ingeniería genética, por ejemplo, se han vuelto tolerantes a aplicaciones de clases específicas de herbicidas, tales como inhibidores de hidroxifenilpiruvato dioxigenasa (HPPD); inhibidores de acetolactato sintasa (ALS), tales como sulfonilureas (ver, por ejemplo, US 6,222,100, WO 01/82685, WO 00/26390, WO 97/41218, WO 98/02526, WO 98/02527, WO 04/106529, WO 05/20673, WO 03/14357, WO 03/13225, WO 03/14356, WO 04/16073) o imidazolinonas (ver, por ejemplo, US 6,222,100, WO 01/82685, WO 00/026390, WO 97/41218, WO 98/002526, WO 98/02527, WO 04/106529, WO 05/20673, WO 03/014357, WO 03/13225,

WO 03/14356, WO 04/16073); inhibidores de enolpiruvilshikimato-3-fosfato sintasa (EPSPS), tales como glifosato (véase, por ejemplo, el documento WO 92/00377); inhibidores de glutamina sintetasa (GS), tales como glufosinato (ver, por ejemplo, EP-A 242 236, EP-A 242 246) o herbicidas de oxinilo (ver, por ejemplo, US 5,559,024) como resultado de métodos convencionales de reproducción o ingeniería genética. Varias plantas cultivadas se han vuelto tolerantes a los herbicidas mediante métodos convencionales de reproducción (mutagénesis), por ejemplo, la colza de verano Clearfield® (Canola, BASF SE, Alemania) es tolerante a las imidazolinonas, por ejemplo, imazamox. Se han utilizado métodos de ingeniería genética para hacer que las plantas cultivadas, como la soja, el algodón, el maíz, la remolacha y la colza, sean tolerantes a herbicidas como el glifosato y el glufosinato, algunos de los cuales están disponibles comercialmente con los nombres comerciales RoundupReady® (tolerante al glifosato, Monsanto, EE. UU.) y LibertyLink® (tolerante al glufosinato, Bayer CropScience, Alemania).

[0160] Además, también están cubiertas las plantas que, mediante el uso de técnicas de ADN recombinante, son capaces de sintetizar una o más proteínas insecticidas, especialmente aquellas conocidas del género bacteriano *Bacillus*, particularmente de *Bacillus thuringiensis*, tales como δ -endotoxinas, por ejemplo CryIA(b), CryIA(c), CryIF, CryIF(a2), CryIIA(b), CryIIA, CryIIIB(bi) o Cry θ c; proteínas insecticidas vegetativas (VIP), por ejemplo, VIP1, VIP2, VIP3 o VIP3A; proteínas insecticidas de bacterias que colonizan nematodos, por ejemplo, *Photorhabdus* spp. o *Xenorhabdus* spp.; toxinas producidas por animales, tales como toxinas de escorpiones, toxinas de arácnidos, toxinas de avispas u otras neurotoxinas específicas de insectos; toxinas producidas por hongos, tales como toxinas de *Streptomyces*, lectinas de plantas, tales como lectinas de guisantes o cebada; aglutininas; inhibidores de proteasa, tales como inhibidores de tripsina, inhibidores de serina proteasa, inhibidores de patatina, cistatina o papal; proteínas inactivadoras de ribosomas (RIP), tales como ricina, RIP de maíz, abrina, lufina, saporina o briodina; enzimas del metabolismo de esteroides, tales como 3-hidroxiesteroide oxidasa, ecdisteroide-IDP-glicosil-transferasa, colesterol oxidasa, inhibidores de ecdisona o HMG-CoA-reductasa; bloqueadores de canales iónicos, tales como bloqueadores de canales de sodio o calcio; esterasa de hormona juvenil; receptores de hormonas diuréticas (receptores de helicoquinina); estilben sintasa, bibencil sintasa, quitinasas o glucanasas. En el contexto de la presente invención, estas proteínas o toxinas insecticidas deben entenderse expresamente también como pretoxinas, proteínas híbridas, proteínas truncadas o modificadas de otro modo. Las proteínas híbridas se caracterizan por una nueva combinación de dominios proteicos (véase, por ejemplo, el documento WO 02/015701). Otros ejemplos de tales toxinas o plantas genéticamente modificadas capaces de sintetizar tales toxinas se describen, por ejemplo, en EP-A 374 753, WO 93/007278, WO 95/34656, EP-A 427 529, EP-A 451 878, WO 03/18810 y WO 03/52073. Los métodos para producir dichas plantas modificadas genéticamente son generalmente conocidos por el experto en la materia y se describen, por ejemplo, en las publicaciones mencionadas anteriormente. Estas proteínas insecticidas contenidas en las plantas genéticamente modificadas imparten a las plantas que producen estas proteínas tolerancia a plagas dañinas de todos los grupos taxonómicos de artrópodos, especialmente a escarabajos (Coleoptera), insectos de dos alas (Diptera), polillas (Lepidoptera) y nematodos. (Nemátodo). Las plantas modificadas genéticamente capaces de sintetizar una o más proteínas insecticidas se describen, p. ej. en las publicaciones mencionadas anteriormente y algunas de ellas están disponibles comercialmente, como YieldGard® (cultivos de maíz que producen la toxina CryIAb), YieldGard® Plus (cultivos de maíz que producen toxinas CryI Ab y Cry3Bb1), Starlink® (cultivos de maíz que producen la toxina Cry9c), Herculex® RW (cultivos de maíz que producen Cry34Ab1, Cry35Ab1 y la enzima fosfotricina-N-acetiltransferasa [PAT]); NuCOTN® 33B (cultivos de algodón que producen la toxina CryI Ac), Bollgard® I (cultivos de algodón que producen la toxina CryI Ac), Bollgard® II (cultivos de algodón que producen las toxinas CryI Ac y Cry2Ab2); VIPCOT® (cultivos de algodón que producen una toxina VIP); NewLeaf® (cultivos de patata que producen la toxina Cry3A); Bt-Xtra®, NatureGard®, KnockOut®, BiteGard®, Protecta®, Bt 1 1 (p. ej., Agrisure® CB) y Bt176 de Syngenta Seeds SAS, Francia (cultivos de maíz que producen la toxina CryIAb y la enzima PAT), MIR604 de Syngenta Seeds SAS, Francia (cultivos de maíz que producen una versión modificada de la toxina Cry3A, cf. WO 03/018810), MON 863 de Monsanto Europe SA, Bélgica (cultivos de maíz que producen la toxina Cry3Bb1), IPC 531 de Monsanto Europe SA, Bélgica (cultivos de algodón que producen una versión modificada de la toxina CryI Ac) y 1507 de Pioneer Overseas Corporation, Bélgica (cultivos de maíz que producen la toxina CryI F y la enzima PAT).

[0161] Además, también están cubiertas las plantas que, mediante el uso de técnicas de ADN recombinante, son capaces de sintetizar una o más proteínas para aumentar la resistencia o tolerancia de esas plantas a patógenos bacterianos, virales o fúngicos. Ejemplos de tales proteínas son las denominadas "proteínas relacionadas con la patogénesis" (proteínas RP, véase, por ejemplo, EP-A 392225), genes de resistencia a enfermedades de las plantas (por ejemplo, cultivos de patata, que expresan genes de resistencia que actúan contra *Phytophthora infestans* derivados de la patata silvestre mexicana *Solanum bulbocastanum*) o T4-lisozima (p. ej., cultivos de patata capaces de sintetizar estas proteínas con una mayor resistencia frente a bacterias como *Erwinia amylovora*). Los métodos para producir dichas plantas modificadas genéticamente son generalmente conocidos por el experto en la materia y se describen, por ejemplo, en las publicaciones mencionadas anteriormente.

[0162] Además, también están cubiertas las plantas que, mediante el uso de técnicas de ADN recombinante, son capaces de sintetizar una o más proteínas para aumentar la productividad (por ejemplo, producción de biomasa, rendimiento de grano, contenido de almidón, contenido de aceite o contenido de proteína), tolerancia a sequía, salinidad u otros factores ambientales limitantes del crecimiento o tolerancia a plagas y patógenos fúngicos, bacterianos o virales de dichas plantas.

[0163] Además, también están cubiertas las plantas que, mediante el uso de técnicas de ADN recombinante, contienen una cantidad modificada de sustancias de contenido o nuevas sustancias de contenido, específicamente para mejorar la nutrición humana o animal, p. ej. cultivos oleaginosos que producen ácidos grasos omega-3 de cadena larga que

promueven la salud o ácidos grasos omega-9 insaturados (por ejemplo, colza Nexera®, DOW Agro Sciences, Canadá).

[0164] Además, también están cubiertas las plantas que, mediante el uso de técnicas de ADN recombinante, contienen una cantidad modificada de sustancias de contenido o nuevas sustancias de contenido, específicamente para mejorar la producción de materias primas, por ejemplo, patatas que producen mayores cantidades de amilopectina (por ejemplo, patata Amflora®, BASF SE, Alemania).

[0165] Los compuestos de la presente invención y sus composiciones, respectivamente, son particularmente adecuados para controlar las siguientes enfermedades de las plantas:

[0166] Albugo spp. (óxido blanco) en plantas ornamentales, hortalizas (*p. ej.*, A. Candida) y girasoles (*p. ej.*, A. tragopogonis); Alternaria spp. (Mancha foliar de Alternaria) en vegetales, colza {A. brassicola o brassicae}, remolacha azucarera (A. tenuis), frutas, arroz, soja, patatas (por ejemplo, A. solani o A. alternata), tomates (por ejemplo, A. solani o A. alternata) y trigo; Aphanomyces spp. en remolacha azucarera y hortalizas; Ascochyta spp. en cereales y hortalizas, por ejemplo, A. tritici (antracnosis) en trigo y A. hordei en cebada; Bipolaris y Drechslera spp. (teleomorfo: Cochliobolus spp.), por ejemplo, tizón foliar del sur (D. maydis) o tizón foliar del norte (β. zeicola) en maíz, por ejemplo, mancha manchada (β. sorokiniana) en cereales y, por ejemplo, B. oryzae en arroz y césped; Blumeria (anteriormente Erysiphe) graminis (oidio) en cereales (*p. ej.*, en trigo o cebada); Botrytis cinerea (teleomorfo: Botryotinia fuckeliana: moho gris) en frutas y bayas (*p. ej.*, fresas), verduras (*p. ej.*, lechuga, zanahorias, apio y coles), colza, flores, vides, plantas forestales y trigo; Bremia lactucae (mildiú veloso) en lechuga; Ceratocystis (sin. Ophiostoma) spp. (podredumbre o marchitez) en árboles de hoja ancha y árboles de hoja perenne, por ejemplo, C. ulmi (enfermedad del olmo holandés) en olmos; Cercospora spp. (manchas foliares por Cercospora) en maíz (por ejemplo, C. truncatum o C. gloeosporioides); Corticium spp., por ejemplo, C. sasakii (añublo de la vaina) en arroz; Corynespora cassiicola (manchas foliares) en soja y plantas ornamentales; Cylconium spp., por ejemplo, C. oleaginum en olivos; Cilindrocarpon spp. (*p. ej.* cancro de árboles frutales o declive de vid joven, teleomorfo: Nectria o Neonectria spp.) en árboles frutales, vides (*p. ej.* C. liroidendri, teleomorfo: Neonectria liroidendri. Enfermedad del pie negro) y plantas ornamentales; Dematófora (teleomorfo: Rosellinia) necatrix (podredumbre de raíz y tallo) en soja; Diaporthe spp., por ejemplo, D. phaseolorum (marchitamiento fúngico) en soja; Drechslera (sin. Helminthosporium, teleomorfo: Pyrenophora) spp. en maíz, cereales, tales como cebada (*p. ej.*, D. teres, helmintosporiosis) y trigo (*p. ej.*, D. tritici-repentis: mancha bronceada), arroz y césped; Esca (muerte regresiva, apoplejía) en las vides, causada por Formitiporia (syn. Phellinus) punctata, F. mediterranea, Phaeomoniella chlamydospora (antes Phaeoacremonium chlamydosporum), Phaeoacremonium aleophilum y/o Botryosphaeria obtusa; Elsinoe spp. en frutas pomáceas (E. pyri), frutos rojos (E. veneta: antracnosis) y vides (E. ampelina: antracnosis); Entyloma oryzae (carbón de la hoja) en arroz; Epicoccum spp. (moho negro) en el trigo; Erysiphe spp. (oidio) en remolacha azucarera (E. betae), hortalizas (*p. ej.*, E. pisi), como cucurbitáceas (*p. ej.*, E. cichoracearum), coles, colza (*p. ej.*, E. cruciferarum); Eutypa lata (Eutypa canker o muerte regresiva, anamorfo: Cytosporina lata, syn. Libertella blepharis) en árboles frutales, vides y maderas ornamentales; Exserohilum (sin. Helminthosporium) spp. en maíz (por ejemplo, E. turcicum); Fusarium (teleomorfo: Gibberella) spp. (marchitamiento, pudrición de la raíz o del tallo) en diversas plantas, como F. graminearum o F. culmorum (pudrición de la raíz, costra o tizón de la cabeza) en cereales (*p. ej.*, trigo o cebada), F. oxysporum en tomates, F. solani en soja y F. verticillioides en maíz; Gaeumannomyces graminis (para llevar) en cereales (*p. ej.*, trigo o cebada) y maíz; Gibberella spp. en cereales (por ejemplo, G. zeae) y arroz (por ejemplo, G. fujikuroi: enfermedad de Bakanae); Glomerella cingulata en vides, frutas pomáceas y otras plantas y G. gossypii en algodón; complejo de tinción de granos en arroz; Guignardia bidwellii (podredumbre negra) en vides; Gymnosporangium spp. en plantas rosáceas y enebros, por ejemplo, G. sabinae (roya) en peras; Helminthosporium spp. (sin. Drechslera, teleomorfo: Cochliobolus) en maíz, cereales y arroz; Hemileia spp., por ejemplo, H. vastatrix (roya de la hoja del café) en el café; Isariopsis clavispora (syn. Cladosporium vitis) en vides; Macrophomina phaseolina (syn. phaseoli) (podredumbre de raíz y tallo) en soja y algodón; Microdochium (syn. Fusarium) nivale (moho rosado de la nieve) en cereales (*p. ej.*, trigo o cebada); Microsphaera diffusa (oidio) en soja; Monilinia spp., por ejemplo, M. laxa, M. fructicola y M. fructigena (añublo de flores y ramas, podredumbre parda) en frutas de hueso y otras plantas rosáceas; Mycosphaerella spp. en cereales, plátanos, frutas blandas y nueces molidas, como por ejemplo M. graminicola (anamorfo: Septoria tritici, mancha de Septoria) en trigo o M. fijiensis (enfermedad de la Sigatoka negra) en plátanos; Peronospora spp. (mildiú veloso) en col (*p. ej.*, P. brassicae), colza (*p. ej.*, P. parasitica), cebollas (*p. ej.*, P. destructor), tabaco (P. tabacina) y soja (*p. ej.*, P. manshurica); Phakopsora pachyrhizi y P. meibomiae (roya de la soja) en soja; Phialophora spp. por ejemplo, en vides (por ejemplo, P. tracheiphila y P. tetraspora) y soja (por ejemplo, P. gregata: podredumbre del tallo); Phoma lingam (podredumbre de la raíz y del tallo) en colza y col y P. betae (podredumbre de la raíz, mancha foliar y marchitamiento) en la remolacha azucarera; Phomopsis spp. en girasoles, vides (*p. ej.*, P. viticola; mancha de hoja y lata) y soja (*p. ej.*, podredumbre del tallo: P. phaseoli, teleomorfo: Diaporthe phaseolorum); Physoderma maydis (manchas marrones) en maíz; Phytophthora spp. (marchitamiento, raíz, hoja, fruto y raíz del tallo) en diversas plantas, como pimentón y cucurbitáceas (*p. ej.*, P. capsici), soja (*p. ej.*, P. megasperma, syn. P. sojae), patatas y tomates (*p. ej.*, P. infestans: tizón tardío) y árboles de hoja ancha (*p. ej.*, P. ramorum: muerte súbita del roble); Plasmodiophora brassicae (raíz de club) en col, colza, rábano y otras plantas;

Plasmopara spp., por ejemplo, *P. viticola* (mildíu vellosa de la vid) en vides y *P. halstedii* girasoles; *Podosphaera* spp. (mildíu polvoroso) en plantas rosáceas, lúpulo, pepita y frutos rojos, *p. ej.*, *P. leucotricha* en manzanas; *Polymyxa* spp., por ejemplo, en cereales, como la cebada y el trigo (*P. graminis*) y la remolacha azucarera (*P. betae*) y, por lo tanto, transmiten enfermedades virales; *Pseudocercospora herpotrichoides* (mancha ocular, teleomorfo: *Tapesia yellundae*) en cereales, por ejemplo, trigo o cebada; *Pseudoperonospora* (mildíu vellosa) en varias plantas, por ejemplo, *P. cubensis* en cucurbitáceas o *P. humili* en lúpulo; *Pseudopezizula tracheiphila* (enfermedad del fuego rojo o, rotbrenner', anamorfo: *Phialophora*) en vides; *Puccinia* spp. (roya) en varias plantas, por ejemplo, *P. trititica* (roya marrón o de la hoja), *P. striiformis* (roya rayada o amarilla), *P. hordei* (roya enana), *P. graminis* (roya del tallo o negra) o *P. recondita* (roya parda o de la hoja) en cereales, como por ejemplo trigo, cebada o centeno, y espárragos (por ejemplo, *P. asparagi*); *Pyrenophora* (anamorfo: *Drechslera*) *tritici-repentis* (mancha bronceada) en trigo o *P. feres* (mancha neta) en cebada; *Pyricularia* spp., por ejemplo, *P. oryzae* (teleomorfo: *Magnaporthe grisea*, añublo del arroz) sobre arroz y *P. grisea* sobre césped y cereales; *Pythium* spp. (damping-off) en césped, arroz, maíz, trigo, algodón, colza, girasoles, soja, remolacha azucarera, verduras y varias otras plantas (por ejemplo, *P. ultimum* o *P. aphanidermatum*); *Ramularia* spp., por ejemplo, *R. collo-cygni* (manchas foliares de *Ramularia*, manchas foliares fisiológicas) en cebada y *R. beticola* en remolacha azucarera; *Rhizoctonia* spp. en algodón, arroz, papas, césped, maíz, colza, patatas, remolacha azucarera, vegetales y varias otras plantas, por ejemplo, *R. solani* (podredumbre de raíz y tallo) en soja, *R. solani* (tizón de la vaina) en arroz o *R. cerealis* (tizón primaveral por *Rhizoctonia*) en trigo o cebada; *Rhizopus stolonifer* (moho negro, pudrición blanda) en fresas, zanahorias, repollo, vides y tomates; *Rhynchosporium secalis* (escaldado) en cebada, centeno y triticale; *Sarocladium oryzae* y *S. attenuatum* (podredumbre de la vaina) en arroz; *Sclerotinia* spp. (podredumbre del tallo o moho blanco) en hortalizas y cultivos de campo, como colza, girasoles (*p. ej.*, *S. sclerotiorum*) y soja (*p. ej.*, *S. rolfsii* o *S. sclerotiorum*); *Septoria* spp. en diversas plantas, por ejemplo, *S. glicinas* (mancha marrón) en soja, *S. tritici* (mancha de *Septoria*) en trigo y *S.* (syn. *Stagonospora*) *nodorum* (mancha de *Stagonospora*) en cereales; *Uncinula* (syn. *Erysiphe*) *necator* (oidio, anamorfo; *Oidium tuckeri*) en vides; *Setosphaeria* spp. (tizón de la hoja) en maíz (por ejemplo, *S. turcicum*, syn. *Helminthosporium turcicum*) y césped; *Sphaelotheca* spp. (carbón) en maíz, (*p. ej.* *S. miliaria*: carbón de cabeza), sorgo y caña de azúcar; *Sphaerotheca fuliginea* (oidio) en cucurbitáceas; *Spongospora subterranea* (sarna polvorosa) en patatas y, por lo tanto, transmite enfermedades virales; *Stagonospora* spp. en cereales, por ejemplo, *S. nodorum* (*Stagonospora blotch*, teleomorfo: *Leptosphaeria* [syn. *Phaeosphaeria*] *nodorum*) en trigo; *Synchytrium endobioticum* en patatas (enfermedad verrugosa de la patata); *Taphrina* spp., por ejemplo, *T. deformans* (enfermedad del enrollamiento de la hoja) en melocotones y *T. pruni* (bolsillo de ciruela) en ciruelas; *Thielaviopsis* spp. (podredumbre negra de la raíz) en tabaco, frutas pomáceas, hortalizas, soja y algodón, *p. ej.*, *T. basicola* (syn. *Chalara elegans*); *Tilletia* spp. (carbón común o carbón apestoso) en cereales, como *p. ej.* *T. tritici* (sinónimo de *T. caries*, carbón del trigo) y *T. controversa* (carbón enano) en el trigo; *Typhula incarnata* (moho gris de la nieve) en cebada o trigo; *Urocystis* spp., por ejemplo, *U. occulta* (carbón del tallo) en centeno; *Uromyces* spp. (roya) en hortalizas, como frijoles (*p. ej.*, *U. appendiculatus*, syn. *U. phaseoli*) y remolacha azucarera (*p. ej.*, *U. betae*); *Ustilago* spp. (carbón suelto) en cereales (por ejemplo, *U. nuda* y *U. avenae*), maíz (por ejemplo, *U. maydis*: carbón del maíz) y caña de azúcar; *Venturia* spp. (roña) en manzanas (por ejemplo, *V. inaequalis*) y peras; y *Verticillium* spp. (marchitamiento) en diversas plantas, como frutas y plantas ornamentales, vides, frutas blandas, hortalizas y cultivos de campo, por ejemplo, *V. dahliae* en fresas, colza, patatas y tomates.

[0167] Los compuestos de la presente invención y sus composiciones, respectivamente, también son adecuados para controlar hongos dañinos en la protección de productos almacenados o cosecha y en la protección de materiales. El término "protección de materiales" debe entenderse para denotar la protección de materiales técnicos y no vivos, tales como adhesivos, colas, madera, papel y cartón, textiles, cuero, dispersiones de pintura, plásticos, lubricantes refrigerantes, fibras o tejidos, contra la infestación y destrucción por microorganismos nocivos, como hongos y bacterias. En cuanto a la protección de la madera y otros materiales, se presta especial atención a los siguientes hongos nocivos: *Ascomycetes* tales como *Ophiostoma* spp., *Ceratocystis* spp., *Aureobasidium pullulans*, *Sclerophoma* spp., *Chaetomium* spp., *Humicola* spp., *Petriella* spp., *Trichurus* spp.; *Basidiomicetos* tales como *Coniophora* spp., *Coriolus* spp., *Gloeophyllum* spp., *Lentinus* spp., *Pleurotus* spp., *Poria* spp., *Serpula* spp. y *Tyromyces* spp., *Deuteromycetes* tales como *Aspergillus* spp., *Cladosporium* spp., *Penicillium* spp., *Trichormia* spp., *Altemaria* spp., *Paecilomyces* spp. y *Zygomycetes* tales como *Mucor* spp., y además en la protección de los productos almacenados y la cosecha destacan las siguientes levaduras: *Candida* spp. y *Saccharomyces cerevisiae*.

[0168] Los compuestos de la presente invención y sus composiciones, respectivamente, pueden usarse para mejorar la salud de una planta. La invención también se refiere a un método para mejorar la salud de las plantas tratando una planta, su material de propagación y/o el lugar donde crece o crecerá la planta con una cantidad eficaz de compuestos de fórmula I o composiciones de los mismos, respectivamente.

[0169] Debe entenderse que el término "salud de las plantas" denota una condición de la planta y/o sus productos que está determinada por varios indicadores solos o en combinación entre sí, como el rendimiento (*p. ej.*, mayor biomasa y/o mayor contenido de ingredientes valiosos), vigor de la planta (*p. ej.*, crecimiento mejorado de la planta y/o hojas más verdes ("efecto verde")), calidad (*p. ej.*, contenido o composición mejorados de ciertos ingredientes) y tolerancia al estrés abiótico y/o biótico. Los indicadores identificados anteriormente para el estado de salud de una planta pueden ser interdependientes o pueden resultar unos de otros.

[0170] Los compuestos de la presente invención pueden estar presentes en diferentes modificaciones cristalinas cuya actividad biológica puede diferir. Son igualmente objeto de la presente invención.

- 5 **[0171]** Los compuestos de la presente invención se emplean como tales o en forma de composiciones tratando los hongos o las plantas, materiales de propagación de plantas, tales como semillas, suelo, superficies, materiales o habitaciones a proteger del ataque de hongos con una cantidad fungicidamente eficaz de las sustancias activas. La aplicación puede realizarse tanto antes como después de la infección de las plantas, materiales de propagación de plantas, tales como semillas, suelo, superficies, materiales o habitaciones por los hongos.
- 10 **[0172]** Los materiales de propagación de plantas se pueden tratar con compuestos de la presente invención como tales o con una composición que comprenda al menos un compuesto de la presente invención de forma profiláctica antes o durante la plantación o el trasplante.
- 15 **[0173]** La invención también se refiere a composiciones agroquímicas que comprenden un solvente o vehículo sólido y al menos un compuesto de la presente invención y al uso para controlar hongos dañinos.
- 20 **[0174]** Una composición agroquímica comprende una cantidad eficaz como fungicida de un compuesto de la presente invención. El término "cantidad efectiva" indica una cantidad de la composición o del compuesto de la presente invención, que es suficiente para controlar hongos dañinos en plantas cultivadas o en la protección de materiales y que no da como resultado un daño sustancial a las plantas tratadas. Tal cantidad puede variar en un amplio rango y depende de varios factores, tales como las especies fúngicas a controlar, la planta o material cultivado tratado, las condiciones climáticas y el compuesto específico de la presente invención utilizado.
- 25 **[0175]** Los compuestos de la presente invención y sus sales se pueden convertir en tipos habituales de composiciones agroquímicas, por ejemplo, soluciones, emulsiones, suspensiones, polvos, pastas y gránulos. El tipo de composición depende del propósito particular previsto; en cada caso, debe asegurar una distribución fina y uniforme del compuesto según la invención.
- 30 **[0176]** Ejemplos de tipos de composición son suspensiones (SC, OD, FS), concentrados emulsionables (CE), emulsiones (EW, EO, ES), pastas, pastillas, polvos o polvos humectables (WP, SP, SS, WS, DP, DS) o gránulos (GR, FG, GG, MG), que pueden ser solubles en agua o humectables, así como formulaciones en gel para el tratamiento de materiales de propagación vegetal como semillas (GF).
- 35 **[0177]** Normalmente, los tipos de composición (por ejemplo, SC, OD, FS, EC, WG, SG, WP, SP, SS, WS, GF) se emplean diluidos. Los tipos de composición como DP, DS, GR, FG, GG y MG generalmente se usan sin diluir.
- 40 **[0178]** Las composiciones se preparan de manera conocida (cf. US 3.060.084, EP-A 707 445 (para concentrados líquidos), Browning: "Agglomeration", Chemical Engineering, 4 de diciembre de 1967, 147-48, Perry's Chemical Engineer's Manual, 4.ª edición, McGraw-Hill, Nueva York, 1963, págs. 8-57 y siguientes, WO 91/13546, US 4,172,714, US 4,144,050, US 3,920,442, US 5,180,587, US 5,232,701, US 5,208,0305, GB 52,09 US 3,299,566, Klingman: Weed Control as a Science (J. Wiley & Sons, Nueva York, 1961), Hance et al.: Weed Control Handbook (8.ª edición, Blackwell Scientific, Oxford, 1989) y Mollet, H. y Grubemann, A.: Formulation technology (Wiley VCH Verlag, Weinheim, 2001).
- 45 **[0179]** Las composiciones agroquímicas también pueden comprender auxiliares que son habituales en las composiciones agroquímicas. Los auxiliares utilizados dependen de la forma de aplicación particular y la sustancia activa, respectivamente.
- 50 **[0180]** Los ejemplos de auxiliares adecuados son disolventes, vehículos sólidos, dispersantes o emulsionantes (como otros solubilizantes, protectores coloides, tensioactivos y agentes adherentes), espesantes orgánicos e inorgánicos, bactericidas, agentes anticongelantes, agentes antiespumantes, en su caso, colorantes y agentes de pegajosidad o aglutinantes (*p. ej.*, para formulaciones para el tratamiento de semillas). Disolventes adecuados son agua, disolventes orgánicos como fracciones de aceite mineral de punto de ebullición medio a alto, como queroseno o gasóleo, además aceites de alquitrán de hulla y aceites de origen vegetal o animal, hidrocarburos alifáticos, cíclicos y aromáticos, *p. ej.* tolueno, xileno, parafina, tetrahidronaftaleno, naftaleno alquilados o sus derivados, alcoholes como metanol, etanol, propanol, butanol y ciclohexanol, glicoles, cetonas como ciclohexanona y gammabutirolactona, dimetilamidas de ácidos grasos, ácidos grasos y ésteres de ácidos grasos y disolventes fuertemente polares, por ejemplo, aminas como N-metilpirrolidona.
- 55 **[0181]** Los vehículos sólidos son tierras minerales tales como silicatos, geles de sílice, talco, caolines, piedra caliza, cal, tiza, bole, loess, arcillas, dolomita, tierra de diatomeas, sulfato de calcio, sulfato de magnesio, óxido de magnesio, materiales sintéticos molidos, fertilizantes., como, por ejemplo, sulfato de amonio, fosfato de amonio, nitrato de amonio, ureas y productos de origen vegetal, como harina de cereal, harina de corteza de árbol, harina de madera y harina de cáscara de nuez, polvos de celulosa y otros vehículos sólidos.
- 60 **[0182]** Los tensioactivos adecuados (adyuvantes, humectantes, agentes de pegajosidad, dispersantes o emulsionantes) son sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos y amonio de ácidos sulfónicos aromáticos, tales como ácido ligninosulfónico (tipos Borresperse®, Borregard, Noruega), ácido fenolsulfónico, ácido naftalenosulfónico (tipos Morwet®, Akzo Nobel, EE. UU.), ácido dibutilnaftalenosulfónico (tipos Nekal®, BASF, Alemania) y ácidos grasos, alquilsulfonatos, alquilarilsulfonatos, alquilsulfatos, sulfatos de lauriléter, sulfatos de alcohol graso y hexa-, hepta sulfatados - y

- octadecanolatos, éteres de glicol de alcoholes grasos sulfatados, además de condensados de naftaleno o de ácido naftalenosulfónico con fenol y formaldehído, éter de octilfenilo de polioxi-etileno, éter de isooctilfenol etoxilado, octilfenol, nonilfenol, éteres de alquilfenilpoliglicol, éter de tributilfenilpoliglicol, éter de triestearilfenilpoliglicol, alcoholes alquilarílicos de poliéter, alcoholes y alcoholes grasos/condensados de óxido de etileno, aceite de ricino etoxilado, polioxi éteres alquílicos de etileno, polioxipropileno etoxilado, alcohol laurílico poliglicol éter acetal, ésteres de sorbitol, licores y proteínas de desecho de sulfito de lignina, proteínas desnaturalizadas, polisacáridos (*p. ej.*, metilcelulosa), almidones modificados hidrofóticamente, alcoholes polivinílicos (tipos Mowiol®, Clariant, Suiza), policarboxilatos (tipos Sokolan®, BASF, Alemania), polialcoxilatos, polivinilaminas (tipos Lupasol®, BASF, Alemania), polivinilpirrolidona y sus copolímeros.
- 5
- 10 **[0183]** Los ejemplos de espesantes (es decir, compuestos que imparten una fluidez modificada a las composiciones, es decir, alta viscosidad en condiciones estáticas y baja viscosidad durante la agitación) son polisacáridos y arcillas orgánicas e inorgánicas como la goma xantana (Kelzan®, CP Kelco, EE. UU.), Rhodopol® 23 (Rhodia, Francia), Veegum® (TA. Vanderbilt, EE. UU.) o Attaclay® (Engelhard Corp., NJ, EE. UU.).
- 15 **[0184]** Se pueden añadir bactericidas para la conservación y estabilización de la composición. Ejemplos de bactericidas adecuados son los basados en diclorofeno y alcohol bencílico hemiformal (Proxel® de ICI o Acticide® RS de Thor Chemie y Kathon® MK de Rohm & Haas) y derivados de isotiazolinona como alquilisotiazolinonas y benzisotiazolinonas (Acticide® MBS de Thor Chemie).
- 20 **[0185]** Los ejemplos de agentes anticongelantes adecuados son etilenglicol, propilenglicol, urea y glicerina.
- [0186]** Los ejemplos de agentes antiespumantes son emulsiones de silicona (como, por ejemplo, Silikon® SR^E, Wacker, Alemania o Rhodorsil®, Rhodia, Francia), alcoholes de cadena larga, ácidos grasos, sales de ácidos grasos, compuestos fluoroorgánicos y mezclas de los mismos.
- 25 **[0187]** Los colorantes adecuados son pigmentos de baja solubilidad en agua y tintes solubles en agua. Ejemplos a mencionar y las designaciones rodamina B, C. I. pigmento rojo 112, C. I. disolvente rojo 1, pigmento azul 15:4, pigmento azul 15:3, pigmento azul 15:2, pigmento azul 15:1, pigmento azul 80, pigmento amarillo 1, pigmento amarillo 13, pigmento rojo 112, pigmento rojo 48:2, pigmento rojo 48:1, pigmento rojo 57:1, pigmento rojo 53:1, pigmento naranja 43, pigmento naranja 34, pigmento naranja 5, pigmento verde 36, pigmento verde 7, pigmento blanco 6, pigmento marrón 25, violeta básico 10, violeta básico 49, rojo ácido 51, rojo ácido 52, rojo ácido 14, azul ácido 9, amarillo ácido 23, rojo básico 10, rojo básico 108.
- 30 **[0188]** Los ejemplos de agentes de pegajosidad o aglutinantes son polivinilpirrolidonas, polivinilacetatos, alcoholes polivinílicos y éteres de celulosa (Tylose®, Shin-Etsu, Japón).
- 35 **[0189]** Los polvos, materiales para esparcir y polvos se pueden preparar mezclando o moliendo simultáneamente los compuestos de la presente invención y, dado el caso, otras sustancias activas, con al menos un soporte sólido.
- 40 **[0190]** Los gránulos, por ejemplo, gránulos revestidos, gránulos impregnados y gránulos homogéneos, se pueden preparar uniendo las sustancias activas a vehículos sólidos. Ejemplos de soportes sólidos son tierras minerales tales como geles de sílice, silicatos, talco, caolín, arcilla adherente, piedra caliza, cal, tiza, tronco, loess, arcilla, dolomita, tierra de diatomeas, sulfato de calcio, sulfato de magnesio, óxido de magnesio, materiales sintéticos molidos, fertilizantes, como, por ejemplo, sulfato de amonio, fosfato de amonio, nitrato de amonio, ureas y productos de origen vegetal, como harina de cereal, harina de corteza de árbol, harina de madera y harina de cáscara de nuez, polvos de celulosa y otros vehículos sólidos.
- 45 **[0191]** Los ejemplos de tipos de composición incluyen, pero no se limitan a: 1. Tipos de composición para dilución con agua, i) Concentrados solubles en agua (SL, LS): 10 partes en peso de un compuesto según la invención se disuelven en 90 partes en peso de agua o en un solvente soluble en agua. Como alternativa, se añaden agentes humectantes u otros auxiliares. El principio activo se disuelve al diluirse con agua. De esta forma se obtiene una composición que tiene un contenido del 10 % en peso de sustancia activa, ii) Concentrados dispersables (DC): Se disuelven 20 partes en peso de un compuesto según la invención en 70 partes en peso de ciclohexanona con adición de 10 partes en peso de un dispersante, por ejemplo, polivinilpirrolidona. La dilución con agua da una dispersión. El contenido de sustancia activa es del 20 % en peso, iii) Concentrados emulsionables (CE): se disuelven 15 partes en peso de un compuesto según la invención en 75 partes en peso de xileno con adición de dodecilsulfonato de calcio y etoxilato de aceite de ricino (en cada caso 5 partes en peso). La dilución con agua da una emulsión. La composición tiene un contenido de sustancia activa del 15 % en peso, iv) Emulsiones (EW, EO, ES): Se disuelven 25 partes en peso de un compuesto según la invención en 35 partes en peso de xileno con adición de dodecilsulfonato de calcio y etoxilato de aceite de ricino (en cada caso 5 partes en peso). Esta mezcla se introduce en 30 partes en peso de agua por medio de una máquina emulsionadora (Ultraturrax) y se lleva a una emulsión homogénea. La dilución con agua da una emulsión. La composición tiene un contenido de sustancia activa del 25 % en peso, v) Suspensiones (SC, OD, FS): En un molino de bolas agitado, se trituran 20 partes en peso de un compuesto según la invención con adición de 10 partes en peso de agentes dispersantes y humectantes y 70 partes en peso de agua o de un disolvente orgánico para obtener una suspensión fina de principio activo. La dilución con agua da una suspensión estable de la sustancia activa. El contenido de sustancia activa en la composición es del 20 % en peso, vi) Granulados dispersables en agua y granulados solubles en agua (WG,
- 50
- 55
- 60
- 65

SG) se muelen finamente 50 partes en peso de un compuesto según la invención con adición de 50 partes en peso de dispersantes y agentes humectantes y preparados como gránulos dispersables en agua o solubles en agua por medio de aparatos técnicos (por ejemplo, extrusión, torre de aspersión, lecho fluidizado). La dilución con agua da una dispersión o solución estable de la sustancia activa. La composición tiene un contenido de sustancia activa del 50 % en peso, vii) Polvos dispersables en agua y polvos solubles en agua (WP, SP, SS, WS) 75 partes en peso de un compuesto de acuerdo con la invención se muelen en un molino de rotor-estator con adición de 25 partes en peso de dispersantes, agentes humectantes y gel de sílice. La dilución con agua da una dispersión o solución estable de la sustancia activa. El contenido de sustancia activa de la composición es del 75 % en peso, viii) Gel (GF): En un molino de bolas agitado, se trituran 20 partes en peso de un compuesto según la invención con adición de 10 partes en peso de dispersantes, 1 parte en peso de un agente gelificante humectante y 70 partes en peso de agua o de un disolvente orgánico para obtener una suspensión fina de la sustancia activa. La dilución con agua da una suspensión estable de la sustancia activa, con lo que se obtiene una composición con un 20 % (p/p) de sustancia activa.

[0192] 2. Tipos de composición a aplicar sin diluir: ix) Polvos espolvoreables (DP, DS): Se muelen finamente 5 partes en peso de un compuesto según la invención y se mezclan íntimamente con 95 partes en peso de caolín finamente dividido. Esto da una composición espolvoreable con un contenido de sustancia activa del 5 % en peso, x) Gránulos (GR, FG, GG, MG): 0,5 partes en peso de un compuesto según la invención se muele finamente y se asocia con 99,5 partes en peso de soportes. Los métodos actuales son la extrusión, el secado por aspersión o el lecho fluidizado. Esto da como resultado gránulos para aplicar sin diluir con un contenido de sustancia activa de 0,5 % en peso, xi) Soluciones ULV (UL) 10 partes en peso de un compuesto de acuerdo con la invención se disuelven en 90 partes en peso de un solvente orgánico, por ejemplo, xileno. Esto da una composición para aplicar sin diluir que tiene un contenido de sustancia activa del 10 % en peso.

[0193] Las composiciones agroquímicas comprenden generalmente entre 0,01 y 95 %, preferiblemente entre 0,1 y 90 %, más preferiblemente entre 0,5 y 90 % en peso de sustancia activa. Las sustancias activas se emplean con una pureza de 90 % a 100 %, preferentemente de 95 % a 100 % (según el espectro de RMN).

[0194] Concentrados solubles en agua (LS), concentrados fluidos (FS), polvos para tratamiento en seco (DS), polvos dispersables en agua para tratamiento en suspensión (WS), polvos solubles en agua (SS), emulsiones (ES) concentrados emulsionables (CE) y geles (GF) se emplean normalmente para el tratamiento de materiales de propagación de plantas, particularmente semillas. Estas composiciones se pueden aplicar a materiales de propagación de plantas, particularmente semillas, diluidas o sin diluir. Las composiciones en cuestión dan, después de una dilución de dos a diez veces, concentraciones de sustancia activa de 0,01 a 60 % en peso, preferiblemente de 0,1 a 40 % en peso, en las preparaciones listas para usar. La aplicación se puede realizar antes o durante la siembra. Los métodos para aplicar o tratar compuestos agroquímicos y composiciones de los mismos, respectivamente, sobre material de propagación de plantas, especialmente semillas, son conocidos en la técnica e incluyen métodos de preparación, recubrimiento, granulación, espolvoreado, remojo y aplicación en surcos del material de propagación. En una forma de realización preferida, los compuestos o las composiciones de los mismos, respectivamente, se aplican sobre el material de propagación de plantas mediante un método tal que no se induce la germinación, por ejemplo, mediante tratamiento de semillas, granulación, recubrimiento y espolvoreado.

[0195] En una forma de realización preferida, se usa una composición de tipo suspensión (FS) para el tratamiento de semillas. Por lo general, una composición de FS puede contener de 1 a 800 g/l de sustancia activa, de 1 a 200 g/l de tensioactivo, de 0 a 200 g/l de agente anticongelante, de 0 a 400 g/l de aglutinante, de 0 a 200 g/l de un pigmento y hasta 1 litro de un disolvente, preferiblemente agua.

[0196] Las sustancias activas se pueden usar como tales o en forma de sus composiciones, por ejemplo, en forma de soluciones, polvos, suspensiones, dispersiones, emulsiones, dispersiones, pastas, productos espolvoreables, materiales para untar o granulados que se pueden pulverizar directamente, mediante pulverización, atomización, espolvoreado, esparcido, cepillado, inmersión o vertido. Los modos de aplicación dependen totalmente de los fines previstos; se pretende asegurar en cada caso la distribución más fina posible de las sustancias activas según la invención. Las formas de aplicación acuosas se pueden preparar a partir de concentrados de emulsión, pastas o polvos humectables (polvos pulverizables, dispersiones de aceite) mediante la adición de agua. Para preparar emulsiones, pastas o dispersiones de aceite, las sustancias, como tales o disueltas en un aceite o disolvente, pueden homogeneizarse en agua por medio de un humectante, un agente de pegajosidad, un dispersante o un emulsionante. Alternativamente, es posible preparar concentrados compuestos de sustancia activa, agente humectante, agente de pegajosidad, dispersante o emulsionante y, dado el caso, disolvente o aceite, y tales concentrados son adecuados para diluir con agua.

[0197] Las concentraciones de sustancia activa en las preparaciones listas para usar pueden variar dentro de rangos relativamente amplios. En general, son de 0,0001 a 10 %, preferiblemente de 0,001 a 1 % en peso de sustancia activa.

[0198] Las sustancias activas también se pueden utilizar con éxito en el proceso de ultra bajo volumen (ULV), pudiendo aplicarse composiciones que comprenden más del 95 % en peso de sustancia activa, o incluso aplicar la sustancia activa sin aditivos.

[0199] Cuando se emplea en la protección de plantas, las cantidades de sustancias activas aplicadas son, dependiendo

del tipo de efecto deseado, de 0,001 a 2 kg por ha, preferiblemente de 0,005 a 2 kg por ha, más preferiblemente de 0,05 a 0,9 kg por hectárea. ha, en particular de 0,1 a 0,75 kg por ha.

5 **[0200]** En el tratamiento de materiales de propagación de plantas tales como semillas, por ejemplo, espolvoreando, cubriendo o empapando semillas, cantidades de sustancia activa de 0,1 a 1000 g, preferiblemente de 1 a 1000 g, más preferiblemente de 1 a 100 g y lo más preferiblemente generalmente se requieren de 5 a 100 g, por 100 kilogramos de material de propagación de plantas (preferiblemente semillas).

10 **[0201]** Cuando se utiliza en la protección de materiales o productos almacenados, la cantidad de sustancia activa aplicada depende del tipo de área de aplicación y del efecto deseado. Las cantidades habitualmente aplicadas en la protección de materiales son, por ejemplo, de 0,001 g a 2 kg, preferiblemente de 0,005 g a 1 kg, de sustancia activa por metro cúbico de material tratado.

15 **[0202]** A las sustancias activas o a las composiciones que las contienen pueden adicionarse diversos tipos de aceites, humectantes, coadyuvantes, herbicidas, bactericidas, otros fungicidas y/o pesticidas, dado el caso hasta inmediatamente antes de su uso (mezcla de tanque). Estos agentes se pueden mezclar con las composiciones según la invención en una relación en peso de 1:100 a 100:1, preferiblemente de 1:10 a 10:1.

20 **[0203]** Los adyuvantes que se pueden usar son en particular polisiloxanos orgánicos modificados tales como Break Thru S 240®; alcoxilatos de alcohol tales como Atplus 245®, Atplus MBA 1303®, Plurafac LF 300® y Lutensol ON 30®; polímeros de bloque EO/PO, por ejemplo, Pluronic RPE 2035® y Genapol B®; etoxilatos de alcohol tales como Lutensol XP 80®; y diocilsulfosuccinato de sodio tal como Leophen RA®.

25 **[0204]** Las composiciones de acuerdo con la invención, en la forma de uso como fungicidas, también pueden estar presentes junto con otras sustancias activas, por ejemplo, con herbicidas, insecticidas, reguladores del crecimiento, fungicidas o también con fertilizantes, como premezcla o, dado el caso, no hasta inmediatamente antes de su uso (mezcla de tanque).

30 **[0205]** Mezclar los compuestos de la presente invención o las composiciones que los contienen en la forma de uso como fungicidas con otros fungicidas da como resultado en muchos casos la obtención de una expansión del espectro fungicida de actividad o la prevención del desarrollo de resistencia a fungicidas. Además, en muchos casos se obtienen efectos sinérgicos.

35 **[0206]** La siguiente lista de sustancias activas, junto con las cuales se pueden usar los compuestos de acuerdo con la invención, pretende ilustrar las posibles combinaciones pero no las limita:

40 A) estrobilurinas azoxistrobina, dimoxistrobina, enestroburina, fluoxastrobina, kresoxim-metilo, metominostrobrina, orisastrobina, picoxistrobina, piraclostrobina, piribencarb, trifloxistrobina, 2-(2-(6-(3-cloro-2-metilfenoxi)-5-fluoro-pirimidin-4-iloxi)-fenil)-2-metoxiimino-N-metil-acetamida, éster metílico de ácido 3-metoxi-2-(2-(N-(4-metoxi-fenil)-ciclopropano-carboximidoilsulfanilmetil)-fenil)-acrílico, metilo (2-cloro-5-[1-(3-metilbenciloxiimino)etil]bencil)carbamato y 2-(2-(3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-alilidenaminoximetil)-fenil)-2-metoxiimino-N-metil-acetamida;

45 B) carboxanilidas y carboxanilidas: benalaxil, benalaxil-M, benodanil, bixafen, boscalid, carboxin, fenfuram, fenhexamid, flutolanil, furametpir, isopirazam, isotianil, kiralaxil, mepronil, metalaxil, metalaxil-M (mefenoxam), ofurace, oxadixil, oxycarboxin, pentiopirad, sedaxano, teclotalam, tifulzamida, tiadinil, 2-amino-4-metil-tiazol-5-carboxanilida, 2-cloro-N-(1,1,3-trimetil-indan-4-il)-nicotinamida, N-(3',4',5'-trifluorobifenil-2-il)-3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, N-(4'-trifluorometiltiobifenil-2-il)-3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, N-(2-(1,3-dimetil-butyl)-fenil)-1,3-dimetil-5-fluoro-1H-pirazol-4-carboxamida y N-(2-(1,3,3-trimetil-butyl)-fenil)-1,3-dimetil-5-fluoro-1H-pirazol-4-carboxamida; morfolidos carboxílicos: dimetomorfo, flumorfo, pirimorfo; amidas de ácido benzoico: flumetover, flupicolida, fluopiram, zoxamida, N-(3-etil-3,5,5-trimetil-ciclohexil)-3-formilamino-2-hidroxi-benzamida; otras carboxanilidas: carpropamida, diciclotmet, mandiproamida, oxitetraciclina, siltiofarma y amida del ácido N-(6-metoxi-piridin-3-il)ciclopropanocarboxílico;

50 C) azoles y triazoles: azaconazol, bitertanol, bromuconazol, ciproconazol, difenoconazol, diniconazol, diniconazol-M, epoxiconazol, fenbuconazol, fluquinconazol, flusilazol, flutriafol, hexaconazol, imibenconazol, ipconazol, metconazol, miclobutanilo, oxpoconazol, paclobutrazol, penconazol, propiconazol, protbioconazol, simeconazol, tebuconazol, tetraconazol, triadimefón, triadimenol, triticonazol, uniconazol, 1-(4-clorofenil)-2-([1,2,4]triazol-1-il)-cicloheptanol; imidazoles: ciazofamid, imazalil, pefurazoato, procloraz, triflumizol; bencimidazoles: benomilo, carbendazim, fuberidazol, tiabendazol; - otros: etaboxam, etridiazol, himexazol y 2-(4-cloro-fenil)-N-[4-(3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il]-2-prop-2-iniloxi-acetamida;

55 D) compuestos heterocíclicos piridinas: fluazinam, pirifenox, 3-[5-(4-cloro-fenil)-2,3-dimetil-isoxazolidin-3-il]-piridina, 3-[5-(4-metil-fenil)-2,3-dimetil-isoxazolidin-3-il]-piridina, 2,3,5,6-tetra-cloro-4-metanosulfonilpiridina, 3,4,5-tricloropiridina-2,6-dicarbonitrilo, N-(1-(5-bromo-3-cloro-piridin-2-il)-etil)-2,4-diclorónicotinamida, N-[(5-bromo-3-cloro-piridin-2-il)-metil]-2,4-dicloro-nicotinamida; pirimidinas: bupirimato, ciprodinil, diflumetorim, fenarimol, ferimzona, mepanipirina, nitrapirina, nuarimol, pirimetanil; piperazinas: triforina; pirroles: fenciclonil, fludioxonil; morfolinás: aldimorf, dodemorf, acetato de dodemorf, fenpropimorf, tridemorf; piperidinas: fenpropidina; -dicarboximidás: fluoroimida, iprodiona, procimidona, vinclozolina; heterociclos no aromáticos de 5

miembros: famoxadona, fenamidona, flutianil, octilina, probenazol, éster S-alílico de ácido 5-amino-2-isopropil-3-oxo-4-orto-tolil-2,3-dihidro-pirazol-1-carbotioico; otros: acibenzolar-S-metil, amisulbrom, anilazina, blasticidina-S, captafol, captan, chinometionato, dazomet, debacarb, diclomezina, difenzoquat, difenzoquat-metilsulfato, fenoxanil, Folpet, ácido oxolínico, piperalina, proquinazid, piroquilon, quinoxifeno, triazóxido, triciclazol, 2-butoxi-6-yodo-3-propilcromen-4-ona, 5-cloro-1-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-2-metil-1H-bencimidazol, 5-cloro-7-(4-metilpiperidin-1-il)-6-(2,4,6-trifluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina y 5-etil-6-octil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;

E) carbamatos tio- y ditiocarbamatos: ferbam, mancozeb, maneb, metam, metasulfocarb, metiram, propineb, tiram, zineb, ziram; carbamatos: bentiavalicarb, dietofencarb, iprovalicarb, propamocarb, clorhidrato de propamocarb, valifenal y N-(1-(1-(4-ciano-fenil)etanosulfonil)-but-2-il)ácido carbámico-(4-fluorofenil) éster;

F) otras sustancias activas - guanidinas: guanidina, dodina, base libre de dodina, guazatina, acetato de guazatina, iminoctadina, triacetato de iminoctadina, tris(albesilato) de iminoctadina; antibióticos: kasugamicina, hidrocloreuro de kasugamicina hidratado, estreptomina, polioxina, validamicina A; derivados de nitrofenilo: binapacril, dinobutón, dinocap, nitraltisopropilo, tecnazen, compuestos organometálicos: sales de fentina, tales como acetato de fentina, cloruro de fentina o hidróxido de fentina; compuestos de heterociclo que contienen azufre: ditionona, isoprotiolo; compuestos organofosforados: edifenfos, fosetil, fosetil-aluminio, iproben-fos, ácido fosforoso y sus sales, pirazofos, tolclofos-metil; compuestos organoclorados: clorotalonil, diclofluanida, diclorofeno, flusulfamida, hexaclorobenceno, pencicuron, pentaclorfenol y sus sales, ftalida, quintozeno, tiofanato-metil, toliifluanida, N-(4-cloro-2-nitrofenil)-N-etil-4-metil-bencenosulfonamida; sustancias activas inorgánicas: caldo bordelés, acetato de cobre, hidróxido de cobre, oxicluro de cobre, sulfato básico de cobre, azufre; bifenilo, bronopol, ciflufenamida, cimoxanilo, difenilamina, metrafenona, mildiomicina, oxina-cobre, prohexadiona-cálcica, espiroxamina, toliifluanida, N-(ciclopropilmetoxiimino-(6-difluoro-metoxi-2,3-difluoro-fenil)-metil)-2-fenilacetamida, N'-(4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-2,5-dimetil-fenil)-N-etil-N-metilformamidina, N'-(4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-2,5-dimetil-fenilo)-N-etil-N-metilformamidina, N'-(2-metil-5-trifluorometil-4-(3-trimetilsilanil-propoxi)-fenil)-N-etilo-N-metilformamidina, N'-(5-difluorometil-2-metil-4-(3-trimetilsilanil-propoxi)-fenil)-N-etil-N-metilformamidina, ácido 2-{1-[2-(5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acetilo]-piperidin-4-il}-tiazol-4-carboxílico ácido metil-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida, 2-{1-[2-(5-metil-S-trifluorometil-pirazol-1-il)-acetil-piperidina-il-tiazol-carboxílico metil-(R)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalina-1-il)-amida, ácido 6-terc-butil-8-fluoro-2,3-dimetil-quinolin-4-il acético éster y ácido metoxi-acético 6-terc-butil-8-fluoro-2,3-dimetil-quinolin-4-il éster

G) reguladores de crecimiento ácido abscísico, amidocloro, ancimidol, 6-bencilaminopurina, brasinólido, butralina, clormecuat (cloruro de clormecuato), cloruro de colina, ciclanilida, daminozida, dikegulac, dimetipina, 2,6-dimetilpuridina, etefón, flumetralina, flurprimidol, flutiacet, forclorfenuron, ácido giberélico, inabenfida, ácido indol-3-acético, hidrazida maleica, mefluidida, mepiquat (cloruro de mepiquat), ácido naftalenoacético, N-6-benciladenina, paclobutrazol, prohexadiona (prohexadiona cálcica), prohidrojasmon, tiazazurón, triapentenol, fosforotriolato de tributilo, ácido 2,3,5-triyodobenzoico, trinexapac-etilo y uniconazol;

H) herbicidas acetamidas: acetocloro, alacloro, butacloro, dimetacloro, dimetnamida, flufenacet, mefenacet, metolacloro, metazacloro, napropamida, naproanilida, petoxamida, pretilacloro, propacloro, tenilcloro; derivados de aminoácidos: bilanafos, glifosato, glufosinato, sulfosato; ariloxifenoxipropionatos: clodinafop, cihalofopbutilo, fenoxaprop, fluazifop, haloxifop, metamifop, propaquizafop, quizalofop, quizalofop-P-tefuril; bupiridilos: diquat, paraquat; (tio)carbamatos: asulam, butilato, carbetamida, desmedifam, dimepiperato, eptam (EPTC), esprocarb, molinato, orbencarb, fenmedifam, prosulfocarb, piriubicarb, tiobencarb, trialato; ciclohexanodionas: butroxidim, cletodim, cicloxidim, profoxidim, setoxidim, tepraloxidim, tralcoxidim; - dinitroanilinas: benfluralina, etalfuralina, orizalina, pendimetalina, prodiamina, trifluralina; éteres de difenilo: acifluorfen, aclonifen, bifenox, diclofop, etoxifeno, fomesafeno, lactofeno, oxifluorfen; hidroxibenzonitrilos: bomoxinil, diclobenil, ioxinil; - imidazolinonas: imazametabenz, imazamox, imazapic, imazapyr, imazaquin, imazetapir; ácidos fenoxiacéticos: clomeprop, ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D), 2,4-DB, diclorprop, MCPA, MCPA-tioetilo, MCPB, Mecoprop; pirazinas: cloridazón, flufenpir-etilo, flutiacet, norflurazon, piridato; piridinas: aminopiridid, clopiridid, diflufenican, ditiopir, fluridona, fluroxipir, picloram, picolinafen, tiazopir; sulfonilureas: amidosulfuron, azimsulfuron, bensulfuron, clorimuron-etil, clorsulfuron, cinosulfuron, ciclosulfamuron, etoxisulfuron, flazasulfuron, flucetosulfuron, flupirsulfuron, foramsulfuron, halosulfuron, imazosulfuron, iodosulfuron, mesosulfuron, metxasulfuron-metil, o nicosulfuron, o nicosulfuron, pirazosulfuron, rimsulfuron, sulfometuron, sulfosulfuron, thifensulfuron, triasulfuron, tribenuron, trifloxisulfuron, triflusulfuron, tritosulfuron, 1-((2-cloro-6-propil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)sulfonil)-3-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)urea; triazinas: ametrina, atrazina, cianazina, dimetametrina, etiozina, hexazinona, metamitrón, metribuzina, prometrina, simazina, terbutilazina, terbutrina, triaziflam; ureas: clorotoluron, daimuron, diuron, fluometuron, isoproturon, linuron, meta-benzotiazuron, tebutiuron; otros inhibidores de acetolactato sintasa: bispiribac-sodio, cloransulam-metil, diclosulam, florasulam, flucarbazona, flumetsulam, metosulam, orthosulfamuron, penoxsulam, propoxicarbazona, piribambenz-propil, piribenzoxim, pirifitalid, piriminobac-metil, pirimisulfan, piritiobac, piroxasulfona, piroxulam; otros: amicarbazona, aminotriazol, anilofos, beflubutamid, benazolin, bencarbazona, benfluresato, benzofenap, bentazona, benzobiciclon, bromacil, bromobutida, butafenacil, butamifos, cafenstrol, carfentrazona, cinidon-etil, clortal, cinmetilin, clomazona, cumiluron, cipsulfamida, dicamba, difenzoquat, diflufenzopir, Drechslera monoceras, endotal, etofumesato, etobenzanid, fen-tramamida, flumiclorac-pentil, flumioxazin, flupoxam, flurocloridona, flurtamona, indanofan, isoxaben, isoxaflutol, lenacil, propanil, propazamida, quinclorac, quinonemerac, mesotrionemerac, ácido metilarsónico, naftalam, oxadiargil, oxadiazon, oxaziclomefona, pentoxazona, pinoxaden, piraclonil, piraflufen-etil, pirasulfotol, pirazoxifen, pirazolinato, quinoclamina, saflufenacil, sulcotriona, sulfentrazona, terbacil, tefuriltriona, tembotriona, tiencarbazona, toprazozona, 4-hidroxi-3-[2-(2-metoxietoximetil)-6-trifluorometil-piridin-3-carbonil]-

biciclo[3,2.1]oct-3-en-2-ona, éster etílico del ácido (3-[2-cloro-4-fluoro-5-(3-metil-2,6-dioxo-4-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-fenoxi]-piridin-2-iloxi)-acético, éster metílico del ácido 6-amino-5-cloro-2-ciclopropil-pirimidina-4-carboxílico, 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metil-fenoxi)-piridazin-4-ol, ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-fenil)-5-fluoro-piridin-2-carboxílico, éster metílico del ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxi-fenil)-piridina-2-carboxílico y éster metílico del ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-dimetilamino-2-fluoro-fenil)-piridin-2-carboxílico.

l) insecticidas - organo(tio)fosfatos: acefato, azametifós, azinfos-metilo, clorpirifos, clorpirifos-metilo, clorfenvinfos, diazinón, diclorvos, dicrotofos, dimetoato, disulfotón, etión, fenitrotión, fentión, isoxatión, malatión, metamido-fos, metidatión, metilparatión, mevinfos, monocrotofos, oxidemetonmetilo, paraoxón, paratión, fetoato, fosadona, fosmet, fosfamidón, forato, foxim, pirimifos-metilo, profenofos, protiofos, sulprofos, tetraclorvinfos, terbufos, triazofos, triclorfón; carbamatos: alanicarb, aldicarb, bendiocarb, benfuracarb, carbaril, carbofuran, carbosulfan, fenoxicarb, furatiocarb, metiocarb, metomilo, oxamilo, pirimicarb, propoxur, tiodicarb, triazamato; piretroides: aletrina, bifentrina, ciflutrina, cihalotrina, cifenotrina, cipermetrina, alfa-cipermetrina, beta-cipermetrina, zeta-cipermetrina, deltametrina, esfenvalerato, etofenprox, fenpropatrina, fenvalerato, imiprotrina, lambda-cipermetrina, praletrina, piretlinina I y II, resmetrina, silafluofeno, tau-fluvalinato, teflutrina, tetrametrina, tralometrina, transflutrina, proflutrina, dimeflutrina; reguladores del crecimiento de insectos: a) inhibidores de la síntesis de quitina: benzoilureas: clorfluazuron, ciramazin, diflubenzuron, flucicloخور, flufenoxuron, hexaflumuron, lufenuron, novaluron, teflubenzuron, triflumuron; buprofezin, diofenolan, hexitiazox, etoxazol, clofentazina; b) antagonistas de ecdisona: halofenozida, metoxifenoazida, tebufenozida, azadiractina; c) juvenoides: piriproxifeno, metopreno, fenoxicarb; d) inhibidores de la biosíntesis de lípidos: espiroclufen, espiromesifen, espirotetramat; compuestos agonistas/antagonistas de los receptores nicotínicos: clotianidina, dinotefurano, imidacloprid, tiametoxam, nitenpiram, acetamiprid, tiacloprid, 1-(2-cloro-tiazol-5-ilmetil)-2-nitrimino-3,5-dimetil-[1,3,5]triazinano; compuestos antagonistas de GABA: endosulfán, etiprol, fipronil, vaniliprol, pirafluprol, piriprol, amida del ácido 5-amino-1-(2,6-dicloro-4-metil-fenil)-4-sulfinamoi-1H-pirazol-3-carbotioico; insecticidas de lactona macrocíclica: abamectina, emamectina, milbemectina, lepimectina, espinosad, espinetoram; inhibidores del transporte de electrones mitocondriales (METI) I acaricidas: fenazaquin, piridaben, tebufenpirad, tolfenpirad, flufenerim; compuestos METI II y III: acequinocilo, fluaciprim, hidrametilnon; desacopladores: clorfenapir; - inhibidores de la fosforilación oxidativa: cihexatina, diafentiurón, óxido de fenbutatina, propargita; compuestos disruptores de la muda: criomazina; inhibidores de la oxidasa de función mixta: butóxido de piperonilo; bloqueadores de los canales de sodio: indoxacarb, metaflumizona; - otros: benclotiaz, bifenazato, cartap, flonicamid, piridalilo, pimetozina, sulfur, tiociclam, flubendiamida, clorantraniliprol, ciazipir (HGW86), cienopirafen, flupirazolos, ciflumetofen, amidoflumet, imiciafos, bistrifluron y pirifluquinazon.

[0207] La presente invención se refiere además a composiciones agroquímicas que comprenden una mezcla de al menos un compuesto de la presente invención (componente 1) y al menos otra sustancia activa útil para la protección de plantas, por ejemplo, seleccionada de los grupos A) a l) (componente 2), en particular otro fungicida, por ejemplo, una o más fungicidas de los grupos A) a F), como se describe anteriormente, y si se desea, un disolvente o vehículo sólido adecuado. Esas mezclas son de particular interés, ya que muchas de ellas a la misma tasa de aplicación muestran mayores eficiencias contra hongos dañinos. Además, combatir hongos nocivos con una mezcla de compuestos de la presente invención y al menos una fungicida de los grupos A) a F), como se describe anteriormente, es más eficaz que combatir esos hongos con compuestos individuales de la presente invención o fungicidas individuales de los grupos A) a F). Mediante la aplicación de compuestos de la presente invención junto con al menos una sustancia activa de los grupos A) a l) se puede obtener un efecto sinérgico, es decir, se obtiene más que una simple adición de los efectos individuales (mezclas sinérgicas).

[0208] De acuerdo con esta invención, se debe entender que la aplicación de los compuestos de la presente invención junto con al menos una sustancia activa adicional indica que al menos un compuesto de la presente invención y al menos una sustancia activa adicional se encuentran simultáneamente en el sitio de acción (es decir, los hongos nocivos que deben controlarse o sus hábitats, como plantas infectadas, materiales de propagación de plantas, en particular semillas, superficies, materiales o el suelo, así como plantas, materiales de reproducción de plantas, en particular semillas, suelo, superficies, materiales o habitaciones para protegerse del ataque de hongos) en una cantidad eficaz como fungicida. Esto se puede obtener aplicando los compuestos de la presente invención y al menos una sustancia activa adicional simultáneamente, ya sea de forma conjunta (por ejemplo, como mezcla de tanque) o por separado, o en sucesión, donde el intervalo de tiempo entre las aplicaciones individuales se selecciona para garantizar que el principio activo aplicado en primer lugar todavía se encuentra en el lugar de acción en una cantidad suficiente en el momento de la aplicación del principio o principios activos adicionales. El orden de aplicación no es esencial para el funcionamiento de la presente invención.

[0209] En mezclas binarias, es decir, composiciones según la invención que comprenden un compuesto de la presente invención (componente 1) y otra sustancia activa (componente 2), por ejemplo, una sustancia activa de los grupos A) a l), la proporción en peso del componente 1 y el componente 2 generalmente dependen de las propiedades de las sustancias activas utilizadas, generalmente está en el intervalo de 1:100 a 100:1, regularmente en el intervalo de 1:50 a 50:1, preferiblemente en el intervalo de 1:20 a 20:1, más preferiblemente en el intervalo de 1:10 a 10:1 y en particular en el intervalo de 1:3 a 3:1.

[0210] Mezclas ternarias, es decir, composiciones según la invención que comprenden un compuesto de la presente

invención (componente 1) y una primera sustancia activa adicional (componente 2) y una segunda sustancia activa adicional (componente 3), por ejemplo, dos sustancias activas de grupos A) a I), la relación en peso del componente 1 y el componente 2 depende de las propiedades de las sustancias activas utilizadas, preferiblemente está en el intervalo de 1:50 a 50:1 y particularmente en el intervalo de 1:10 a 10:1, y la relación en peso del componente 1 y el componente 3 preferiblemente está en el intervalo de 1:50 a 50:1 y particularmente en el intervalo de 1:10 a 10:1.

5

[0211] Los componentes se pueden usar individualmente o ya mezclados parcial o completamente entre sí para preparar la composición según la invención. También es posible que se envasen y utilicen además como una composición de combinación tal como un juego de piezas.

10

[0212] En una forma de realización de la invención, los kits pueden incluir uno o más, incluidos todos, los componentes que pueden usarse para preparar una composición agroquímica en cuestión. Por ejemplo, los kits pueden incluir uno o más componentes fungicidas y/o un componente adyuvante y/o un componente insecticida y/o un componente regulador del crecimiento y/o un herbicida. Uno o más de los componentes ya pueden estar combinados o preformulados. En aquellas formas de realización donde se proporcionan más de dos componentes en un kit, los componentes ya pueden estar combinados y, como tales, se envasan en un solo contenedor, como un vial, botella, lata, bolsa o bote. En otras formas de realización, dos o más componentes de un kit pueden empaquetarse por separado, es decir, no preformularse. Como tales, los kits pueden incluir uno o más recipientes separados tales como viales, latas, botellas, bolsitas, bolsas o botes, conteniendo cada recipiente un componente separado para una composición agroquímica. En ambas formas, un componente del kit se puede aplicar por separado o junto con los demás componentes o como componente de una composición combinada según la invención para preparar la composición según la invención.

15

20

[0213] El usuario aplica la composición según la invención normalmente desde un dispositivo de predosificación, un pulverizador de mochila, un tanque de pulverización o un avión de pulverización. En este caso, la composición agroquímica se completa con agua y/o tampón a la concentración de aplicación deseada, pudiendo, si procede, añadir otros auxiliares, y es así obtenido el licor de pulverización listo para usar o la composición agroquímica según la invención. En algunas formas de realización, se aplican de 50 a 500 litros del licor de pulverización listo para usar por hectárea de área agrícola útil. En algunas formas de realización, se aplican de 100 a 400 litros del licor de pulverización listo para usar por hectárea. En algunas formas de realización, la invención proporciona un kit para la aplicación en invernadero de una composición lista para usar de la invención.

25

30

[0214] De acuerdo con una forma de realización, los componentes individuales de la composición de acuerdo con la invención, tales como partes de un kit o partes de una mezcla binaria o ternaria, pueden ser mezclados por el propio usuario en un tanque de pulverización y se pueden agregar otros auxiliares, si es necesario (mezcla de tanque). En otra forma de realización, el usuario puede mezclar componentes individuales de la composición según la invención o componentes parcialmente premezclados, por ejemplo, componentes que contienen compuestos de fórmula I y/o sustancias activas de los grupos A) a I) en un spray se pueden añadir otros auxiliares y aditivos, si procede (mezcla de depósito).

35

[0215] En una forma de realización adicional, los componentes individuales de la composición de acuerdo con la invención o componentes parcialmente premezclados, por ejemplo, componentes que contienen compuestos de la presente invención y/o sustancias activas de los grupos A) a I), pueden aplicarse conjuntamente (por ejemplo, después de mezcla de tanque) o consecutivamente.

40

[0216] En algunas formas de realización, la invención proporciona una mezcla que comprende un compuesto de la presente invención (componente 1) y al menos una sustancia activa seleccionada de las estrobilurinas del grupo A) (componente 2) y particularmente seleccionada de azoxistrobina, dimoxistrobina, fluoxastrobina, kresoxim-metil, orisastrobina, picoxistrobina, piraclastrobina y trifloxistrobina.

45

[0217] En algunas formas de realización, la invención proporciona una mezcla que comprende un compuesto de la presente invención (componente 1) y al menos una sustancia activa seleccionada de las carboxamidas del grupo B) (componente 2). En algunas formas de realización, la carboxamida se selecciona del grupo que consiste en bixafen, boscalid, sedaxano, fenhexamid, metalaxil, isopirazam, mefenoxam, ofurace, dimetomorfo, flumorfo, fluopicolida (picobenzamida), zoxamida, carpropamida, mandipropamida y N-(3',4',5'-trifluorobifenil-2-il)-3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida.

50

55

[0218] En algunas formas de realización, la invención proporciona una mezcla que comprende un compuesto de la presente invención (componente 1) y al menos una sustancia activa seleccionada de los azoles del grupo C) (componente 2). En algunas formas de realización, el azol se selecciona del grupo que consiste en ciproconazol, difenoconazol, epoxiconazol, fluquinconazol, flusilazol, flutriafol, metconazol, miclobutanil, penconazol, propiconazol, protriocanazol, triadimefon, triadimenol, tebuconazol, tetraconazol, triticonazol, procloraz, ciazofamida, benomilo, carbendazim y etaboxam.

60

[0219] En algunas formas de realización, la invención proporciona una mezcla que comprende un compuesto de la presente invención (componente 1) y al menos una sustancia activa seleccionada de los compuestos heterocíclicos del grupo D) (componente 2). En algunas formas de realización, los compuestos heterocíclicos del grupo D) se seleccionan

65

del grupo que consiste en fluazinam, ciprodinil, fenarimol, mepanipirim, pirimetanil, triforina, fludioxonil, dodemorfo, fenpropimorfo, tridemorfo, fenpropidina, iprodiona, vinclozolina, famoxadona, fenamidona, probenazol, proquinazida, acibenzolar-S-metil, captafol, folpet, fenoxanil, quinoxifeno y 5-etil-6-octil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamina.

5 **[0220]** En algunas formas de realización, la invención proporciona una mezcla que comprende un compuesto de la presente invención (componente 1) y al menos una sustancia activa seleccionada de los carbamatos del grupo E) (componente 2). En algunas formas de realización, los carbamatos se seleccionan del grupo que consiste en mancozeb, metiram, propineb, tiram, iprovalicarb, bentiavalicarb y propamocarb.

10 **[0221]** En algunas formas de realización, la invención proporciona una mezcla que comprende un compuesto de la presente invención (componente 1) y al menos una sustancia activa seleccionada de los fungicidas proporcionados en el grupo F) (componente 2). En algunas formas de realización, los fungicidas del grupo F) se seleccionan del grupo que consiste en ditianona, sales de fentina, como acetato de fentina, fosetil, fosetil-aluminio, H₃PO₃ y sus sales, clortalonil, diclofluanida, tiofanato-metilo, acetato de cobre, acetato de cobre, hidróxido, oxiclورو de cobre, sulfato de cobre, azufre, cimoxanil, metrafenona y espiroxamina.

15 **[0222]** Las sustancias activas denominadas componente 2, su preparación y su actividad contra hongos nocivos son conocidas en la técnica. En algunas formas de realización, estas sustancias están disponibles comercialmente. Los compuestos descritos por la nomenclatura IUPAC, su preparación y su actividad fungicida también son conocidos en la técnica (cf. Can. J. Plant Sci. 48(6), 587-94, 1968; EP-A 141 317; EP-A 152 031; EP-A 226 917; EP-A 243 970; EP-A 256 503; EP-A 428 941; EP-A 532 022; EP-A 1 028 125; EP-A 1 035 122; EP-A 1 201 648, EP-A 1 122 244, JP 2002316902, DE 19650197, DE 10021412, DE 102005009458, US 3,296,272, US 3,325,503, WO 98/46608, WO 99/14187, WO 7494/39/2 00/29404; documento WO 00/46148; documento WO 00/65913; documento WO 01/54501; documento WO 01/56358; documento WO 02/22583; documento WO 02/40431; documento WO 03/10149; WO 03/1 1853; documento WO 03/14103; documento WO 03/16286; documento WO 03/53145; documento WO 03/61388; documento WO 03/66609; documento WO 03/74491; documento WO 04/49804; documento WO 04/83193; documento WO 05/120234; documento WO 05/123689; documento WO 05/123690; documento WO 05/63721; documento WO 05/87772; documento WO 05/87773; documento WO 06/15866; documento WO 06/87325; documento WO 06/87343; documento WO 07/82098; WO 07/90624).

20 **[0223]** Las mezclas de sustancias activas se pueden preparar como composiciones que comprenden además de los ingredientes activos al menos un ingrediente inerte por los medios habituales, por ejemplo, por los medios proporcionados para las composiciones de compuestos de la presente invención.

25 **[0224]** Con respecto a los ingredientes habituales de tales composiciones, se hace referencia a las explicaciones dadas para las composiciones que contienen compuestos de la presente invención.

30 **[0225]** Las mezclas de sustancias activas según la presente invención son adecuadas como fungicidas, al igual que los compuestos de la presente invención. En algunas formas de realización, las mezclas y composiciones de la presente invención son útiles para la protección de plantas contra un amplio espectro de hongos fitopatógenos. En algunas formas de realización, los hongos fitopatógenos pertenecen a las clases de Ascomycetes, Basidiomycetes, Deuteromycetes y Peronosporomycetes (sin. Oomycetes).

35 **[0226]** Los compuestos de la presente invención y sus sales farmacéuticamente aceptables también son adecuados para tratar enfermedades en hombres y animales, especialmente como antimicóticos, para tratar el cáncer y para tratar infecciones virales. El término "antimicótico", a diferencia del término "fungicida", se refiere a un medicamento para combatir hongos zoopatógenos o patógenos humanos, es decir, para combatir hongos en animales, especialmente en mamíferos (incluidos los humanos) y aves.

40 **[0227]** En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un medicamento que comprende al menos un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

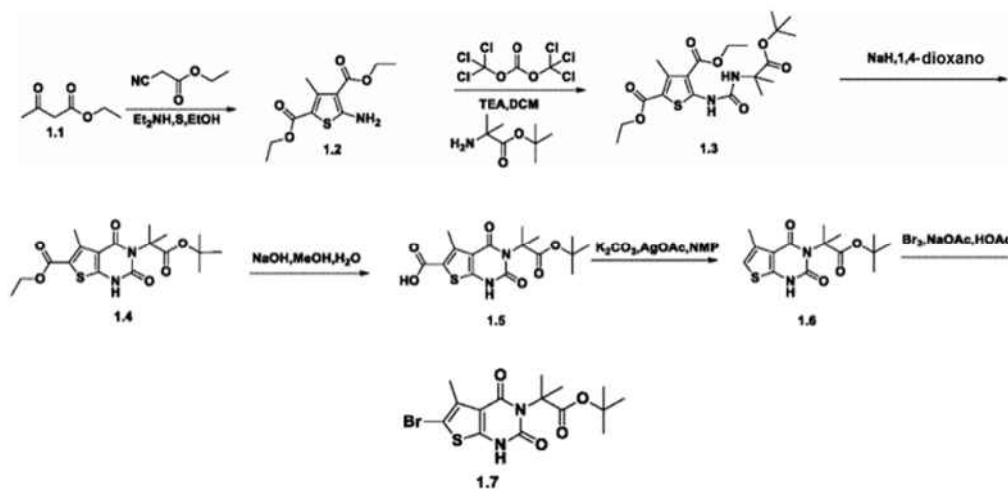
45 **[0228]** En algunas formas de realización, la invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para preparar un medicamento antimicótico; es decir, para preparar un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones con hongos patógenos humanos y/o zoopatógenos.

EJEMPLIFICACIÓN

50 **[0229]** Como se representa en los Ejemplos a continuación, en ciertos métodos ejemplares, los compuestos se preparan de acuerdo con los siguientes procedimientos generales. Se apreciará que, aunque los métodos generales describen la síntesis de ciertos compuestos reivindicados o descritos en el presente documento, los siguientes métodos generales y otros métodos conocidos por los expertos en la técnica pueden aplicarse a todos los compuestos, subclases y especies de cada uno de estos compuestos, como se describe en este documento. En los Ejemplos a continuación, debe señalarse que los compuestos que quedan fuera del alcance de la reivindicación 1 son compuestos de referencia.

Ejemplo 1: Intermedio 1.7.

[0230]



[0231] **Síntesis del compuesto 1,2.** En un matraz de fondo redondo de 2000 mL se colocó una solución de 3-oxobutanoato de etilo (320 g, 2,46 mol, 1,00 equiv), azufre (80 g, 1,00 equiv) y 2-cianoacetato de etilo (280 g, 2,48 mol, 1,00 equiv) en etanol (600 mL). Esto fue seguido por la adición de morfolina (235 g, 1,00 equiv) gota a gota con agitación a 45 °C durante 30 min. La solución resultante se agitó durante 5 h a 60 °C. Los sólidos se filtraron. La solución se diluyó con 3000 mL de H₂O. Los sólidos se recogieron por filtración y la torta del filtro se lavó con 1 L de EtOH (30 %). La purificación proporcionó 380 g (60 %) de 5-amino-3-metilthiufen-2,4-dicarboxilato de 2,4-dietilo en forma de un sólido amarillo.

[0232] **Síntesis del compuesto 1,3.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 2000 ml, purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 2,4-dietil 5-amino-3-metilthiufen-2,4-dicarboxilato (200 g, 777,28 mmol, 1,00 equiv) y diclorometano (1000 mL). Esto fue seguido por la adición de carbonato de ditriclorometilo (76,9 g, 259,14 mmol, 0,33 equiv) a 0 °C. Esto fue seguido por la adición de TEA (314 g, 3,10 mol, 3,99 equiv) gota a gota con agitación a 0 °C durante 2 h. La solución resultante se agitó durante 3 h a 0 °C. A esto se añadió 2-amino-2-metilpropanoato de terc-butilo (152 g, 776,70 mmol, 1,00 equiv) a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 1 L de agua. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto bruto se recrystalizó en EA/PE en una proporción de 1:10 para dar 105 g (31 %) de 1,3 como un sólido amarillo.

[0233] **Síntesis del compuesto 1,4.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1 L, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 1,3 (42 g, 94,91 mmol, 1,00 equiv) y 1,4-dioxano (400 mL). Esto fue seguido por la adición de hidruro de sodio (5,7 g, 142,50 mmol, 1,50 equiv) a 10 °C. La solución resultante se agitó durante 2 horas a 110 °C. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 500 ml de NH₄Cl (sat., ac.). La solución resultante se extrajo con 3x200 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El producto bruto se recrystalizó en EA/PE en una proporción de 1:10. La purificación proporcionó 24,4 g (65 %) de 1,4 como un sólido blanco.

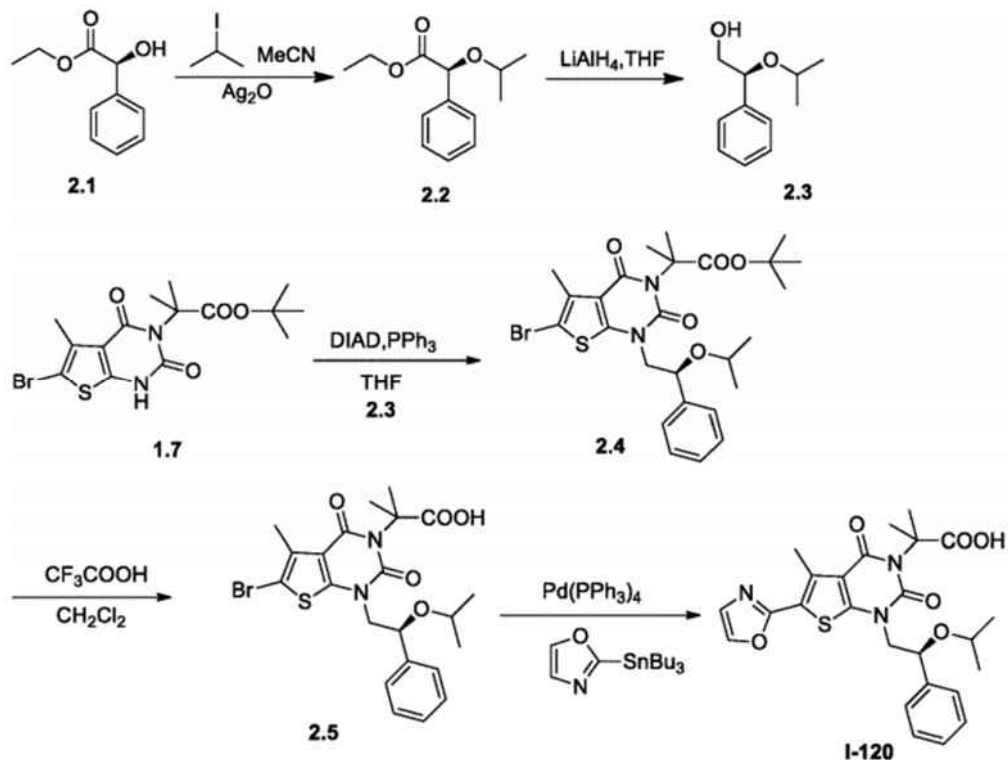
[0234] **Síntesis del compuesto 1,5.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml, se colocó 1,5 (24,4 g, 61,54 mmol, 1,00 equiv), hidróxido de sodio (12,2 g, 305,00 mmol, 4,96 equiv), agua (20 mL) y metanol (250 mL). La solución resultante se agitó durante 4 horas a 50 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El valor de pH de la solución se ajustó a 2 con cloruro de hidrógeno (10 %). La solución resultante se extrajo con 3x300 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar 19,4 g (86 %) de 1,5 como un sólido blanco.

[0235] **Síntesis del compuesto 1,6.** Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 L y 3 bocas con 1,5 (19,4 g, 52,66 mmol, 1,00 equiv), carbonato de potasio (8,7 g, 62,95 mmol, 1,20 equiv), CH₃COOAg (10,5 g) y NMP (400 mL). La solución resultante se agitó durante 2 horas a 110 °C. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 1 L de agua. La solución resultante se extrajo con 5x200 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20). La purificación proporcionó 15,3 g (90 %) de 1,6 como un sólido blanco.

[0236] **Síntesis del compuesto 1,7.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1000 ml se colocó 1,6 (15,3 g, 47,16 mmol, 1,00 equiv), CH₃COONa (8,5 g, 103,66 mmol, 2,20 equiv) y ácido acético (300 mL). Esto fue seguido por la adición de Br₂ (8,3 g, 51,94 mmol, 1,10 equiv) gota a gota con agitación. La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se lavó con 500 ml de H₂O para proporcionar 17 g (89 %) de 1,7 como un sólido blanco.

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

[0237]



[0238] Síntesis del compuesto **2.2**. Se cargó un matraz de fondo redondo de 500 mL con **2.1** (15 g, 83,24 mmol, 1,00 equiv), prop-1-ino (200 mL), Ag_2O (52 g, 225,11 mmol, 2,70 equiv) y 2-yodopropano (60 g, 352,96 mmol, 4,24 equivalentes). La solución resultante se agitó durante la noche a 40 °C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con EA/PE (1:50). La purificación proporcionó 3,2 g (en bruto) de **2.2** como un aceite amarillo.

[0239] Síntesis del compuesto **2.3**. Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml se cargó con tetrahidrofurano (10 mL) y **2.2** (300 mg, 1,35 mmol, 1,00 equiv). A esto le siguió la adición de LiAlH_4 (51 mg, 1,34 mmol, 1,00 equiv) en porciones a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 20 ml de NH_4Cl (ac.). La solución resultante se extrajo con 3x50 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). La purificación proporcionó 210 mg (86 %) de **2.3** como un aceite amarillo.

[0240] Síntesis del compuesto **2.4**. Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml con tetrahidrofurano (10 mL), **2.3** (500 mg, 1,24 mmol, 1,00 equiv), PPh_3 (650 mg, 2,48 mmol, 2,00 equiv), DIAD (362 mg, 1,79 mmol, 1,44 equiv) y **2.3** (268 mg, 1,49 mmol, 1,20 equiv) en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:15). La purificación proporcionó 0,430 g (61 %) de **2.4** como un aceite incoloro.

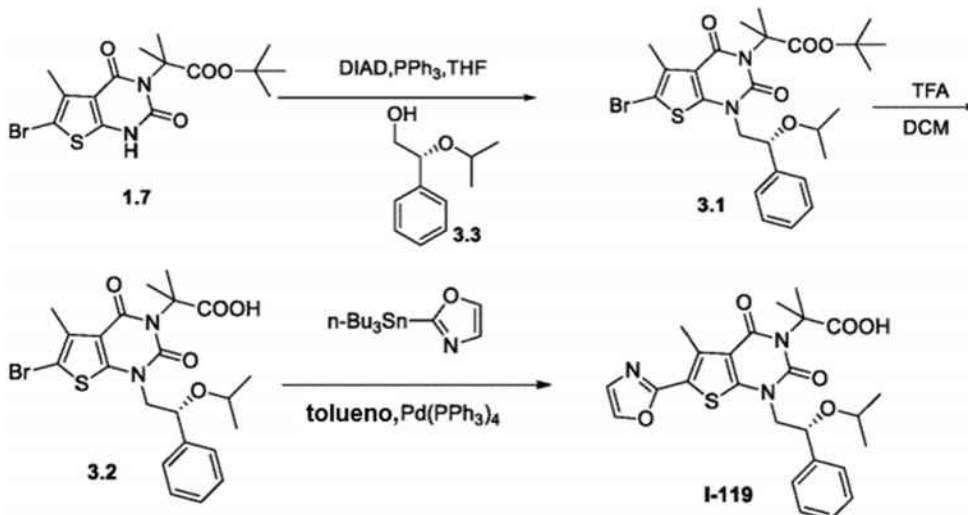
[0241] Síntesis del compuesto **2.5**. Se cargó un matraz de fondo redondo de 25 ml con diclorometano (5 mL), **2.4** (428 mg, 0,76 mmol, 1,00 equiv) y CF_3COOH (2 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación proporcionó 0,282 g (73 %) de **2.4** como un aceite incoloro.

[0242] Síntesis del compuesto **I-120**. Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml se cargó con tolueno (10 mL), **2.5** (282 mg, 0,55 mmol, 1,00 equiv), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (200 mg, 0,17 mmol, 0,31 equiv) y 2-(tripropilestannil)-1,3-oxazol (238 mg, 0,75 mmol, 1,36 equiv) en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se calentó a reflujo durante la noche en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto bruto (300 mg) se purificó por HPLC preparativa en las siguientes condiciones (SHIMADZU): columna: SunFire Prep C18, 19x150 mm 5 μm ; fase móvil: agua con 0,05 % NH_4HCO_3 y CH_3CN (7,0 % CH_3CN hasta 46,0 % en 10 min); detector: 254/220 nm. Se obtuvieron 0,193 g (70 %) del Compuesto **I-120** como un sólido blanco. EM (ES): m/z 498 (M+H)⁺. ¹H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 0,97 (m, 6H), 1,77 (d,

$J = 6,0$ Hz, 6H), 3,04 (s, 3H), 3,46 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 7,24-7,44 (m, 6H), 7,94 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H).

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

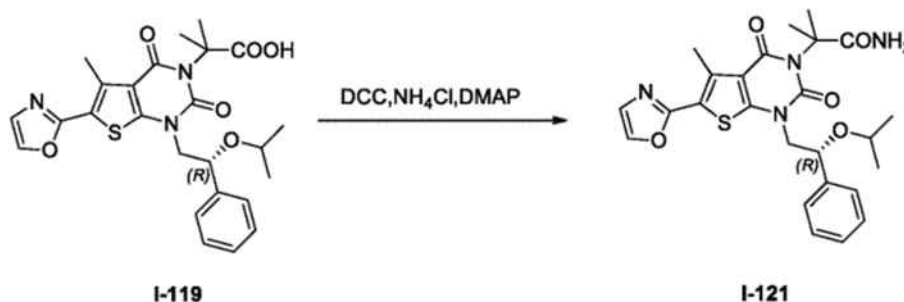
[0243]



[0244] El compuesto **I-119** se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 2 excepto que se usó (2R)-2-fenil-2-(propan-2-iloxi)etan-1-ol en lugar de (2S)-2-fenil-2-(propan-2-iloxi)etan-1-ol. El compuesto **I-119** se obtuvo con un rendimiento global del 11 % en forma de un sólido amarillo. EM (ES): m/z 498 (M+H)⁺. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 0,97 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 0,99 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,77 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H), 2,77 (s, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 4,89 (m, 1H), 7,24-7,45 (m, 6H), 7,94 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H).

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

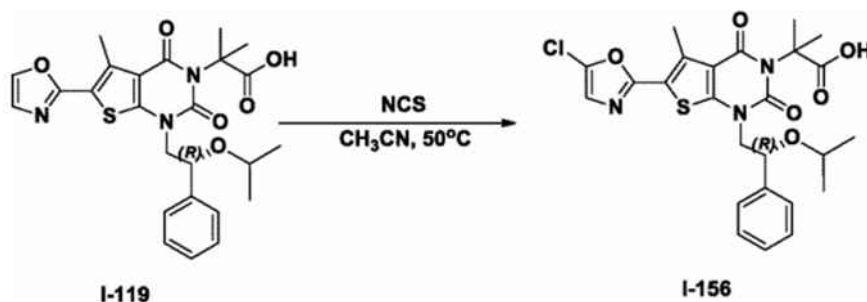
[0245]



[0246] Se cargó un matraz de fondo redondo de 25 ml con diclorometano (10 mL), compuesto **I-119** (70 mg, 0,14 mmol, 1,00 equiv), DCC (39 mg, 0,19 mmol, 1,34 equiv), 4-dimetilaminopiridina (19 mg, 0,16 mmol, 1,11 equiv.) y NH₄Cl (20 mg, 0,37 mmol, 2,66 equiv.). La solución resultante se agitó durante la noche a 40 °C en un baño de aceite. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 10 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 5x20 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM:MeOH = 15:1). El producto (50 mg) así obtenido se volvió a purificar por HPLC preparativa en las siguientes condiciones (SHIMADZU): columna; SunFire Prep C18, 19x150 mm 5 μ m; fase móvil: agua con 0,05 % NH₄HCO₃ y CH₃CN (6,0 % CH₃CN hasta 48,0 % en 13 min); detector: 254/220 nm. Se obtuvieron 0,030 g (43 %) del Compuesto **I-121** en forma de un sólido blanco. EM (ES): m/z 497 (M+H)⁺. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 0,90 (m, 6H), 1,79 (d, $J = 5,1$ Hz, 6H), 2,77 (s, 3H), 3,54 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 7,24-7,44 (m, 6H), 7,94 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H).

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

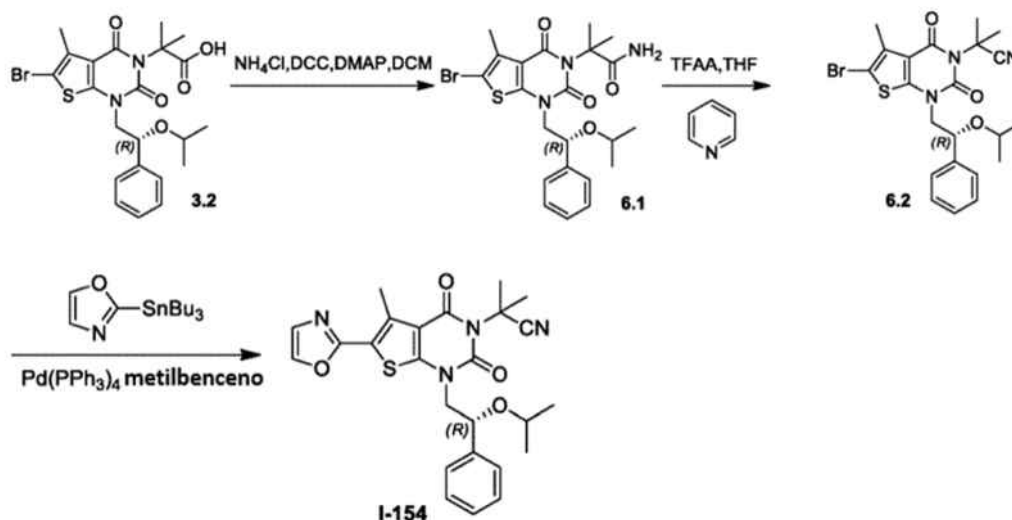
[0247]



[0248] En un matraz de fondo redondo de 50 ml protegido con nitrógeno se colocó CH₃CN (10 mL), compuesto **I-119** (60 mg, 0,12 mmol, 1,00 equiv) y NCS (32 mg, 0,24 mmol, 1,99 equivalente). La solución resultante se agitó durante 3 días a 50 °C en un baño de aceite y se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto bruto (60 mg) se purificó mediante HPLC preparativa en las siguientes condiciones (Waters): columna: Xbridge Prep C18, 5 μm, 19×50 mm; fase móvil: agua con 50 mmol NH₄HCO₃ y CH₃CN (10 % CH₃CN hasta 35 % en 10 min, hasta 95 % en 1,5 min, hasta 10 % en 1,5 min); detector: UV 254/220 nm. Se obtuvieron 0,010 g (16 %) de **I-156** en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 1,00 (dd, 6H), 1,82 (d, *J* = 8,0 Hz, 6H), 2,79 (s, 3H), 3,54 (m, 1H), 3,85 (dd, *J* = 1H), 4,18 (dd, 1H), 4,93 (dd, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,41 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 7,2 Hz).

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

[0249]



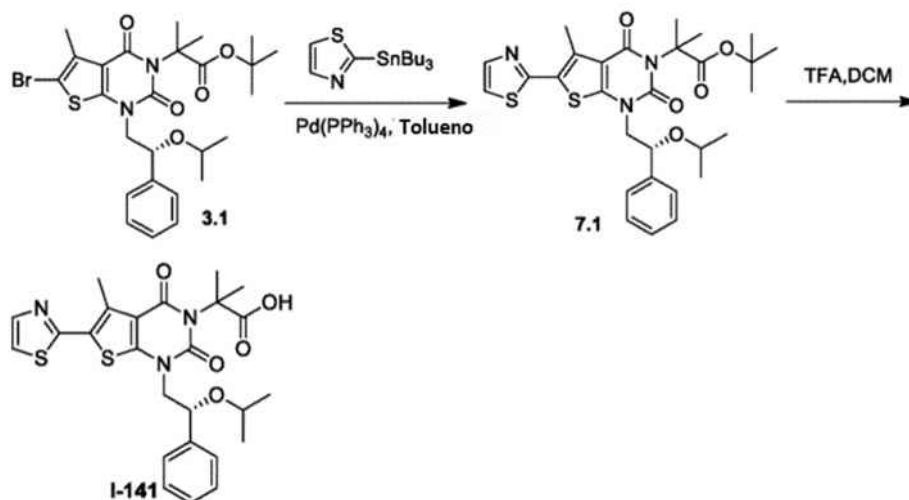
[0250] Síntesis del compuesto **6.1**. El Compuesto **6.1** se preparó de manera análoga al Compuesto **I-121** (Ejemplo 4). Se aislaron 100 mg (42 %) de **6.1** como un sólido blanco.

[0251] Síntesis del compuesto **6.2**. Se cargó un matraz de fondo redondo de 25 ml con **6.1** (100 mg, 0,20 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (5 mL) y piridina (78 mg, 0,99 mmol, 5,01 equiv). A esto le siguió la adición de TFAA (103 mg, 0,49 mmol, 2,49 equivalentes) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3). La purificación proporcionó 90 mg (93 %) de **6.2** como un sólido blanco.

[0252] Síntesis del compuesto **1-154**. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se colocó **6.2** (100 mg, 0,20 mmol, 1,00 equiv), Pd(PPh₃)₄ (60 mg, 0,05 mmol, 0,26 equiv), 2-(tributylestannil)-1,3-oxazol (153 mg, 0,43 mmol, 2,17 equiv) y metilbenceno (5 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a 110 °C y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). La purificación proporcionó 5,2 mg (6 %) del Compuesto **1-154**. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 1,00-1,06 (m, 6H), 2,09-2,10 (d, 6H), 2,84-2,89 (s, 3H), 3,49-3,57 (m, 1H), 3,89-3,96 (m, 1H), 4,18-4,25 (m, 1H), 4,94-4,98 (m, 1H), 7,30-7,32 (s, 1H), 7,34-7,49 (m, 5H), 8,01 (s, 1H). EM (ES): *m/z* 479 (M+H)⁺.

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

[0253]

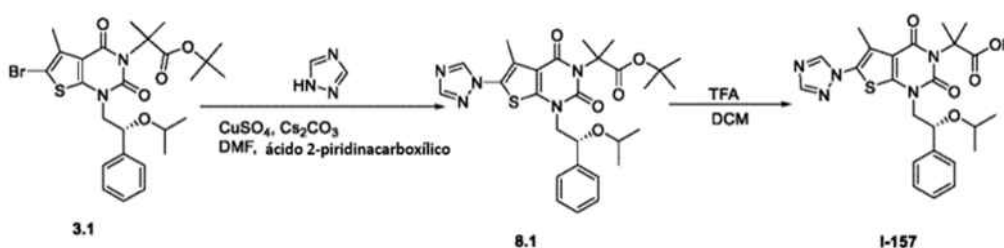


[0254] **Síntesis del compuesto 7,1.** A un matraz de fondo redondo de 25 mL, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se le añadió 3,1 (210 mg, 0,37 mmol, 1,00 equiv), 2-(tributilstannil)-1,3-tiazol (208 mg, 0,56 mmol, 1,50 equiv), metilbenceno (5 mL) y Pd(PPh₃)₄ (200 mg, 0,17 mmol, 0,47 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 110 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20). La purificación proporcionó 137 mg (65 %) de 7,1 como un sólido blanco.

[0255] **Síntesis del compuesto I-141.** Se cargó un matraz de fondo redondo de 10 ml con el compuesto 7,1 (137 mg, 0,24 mmol, 1,00 equiv), ácido trifluoroacético (2 mL) y diclorometano (3 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El producto bruto (130 mg) se purificó mediante HPLC preparativa en las siguientes condiciones (SHIMADZU): columna: Xbridge Prep Phenyl 5 µm, 19*150 mm; fase móvil: agua (0,05 % NH₄HCO₃) y CH₃CN (6,0 % CH₃CN hasta 50,0 % en 11,5 min); detector: 220/254 nm. Se obtuvieron 43,9 mg (36 %) del Compuesto I-141 en forma de un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 514 (M+H)⁺. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,99-1,05 (m, 6H), 1,82-1,84 (d, 6H), 2,76 (s, 3H), 3,49-3,55 (m, 1H), 3,85-3,89 (m, 1H), 4,14-4,19 (m, 1H), 4,92-4,95 (m, 1H), 7,31-7,35 (t, 1H), 7,39-7,43 (t, 2H), 7,47-7,49 (d, 2H), 7,66- 7,66 (d, 1H), 7,83-7,84 (d, 1H).

Ejemplo 8: Síntesis de ácido 2-metil-2-[5-metil-2,4-dioxo-1-[(2R)-2-fenil-2-(propan-2-iloxi)etil]-6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]propanoico (I-157).

[0256]

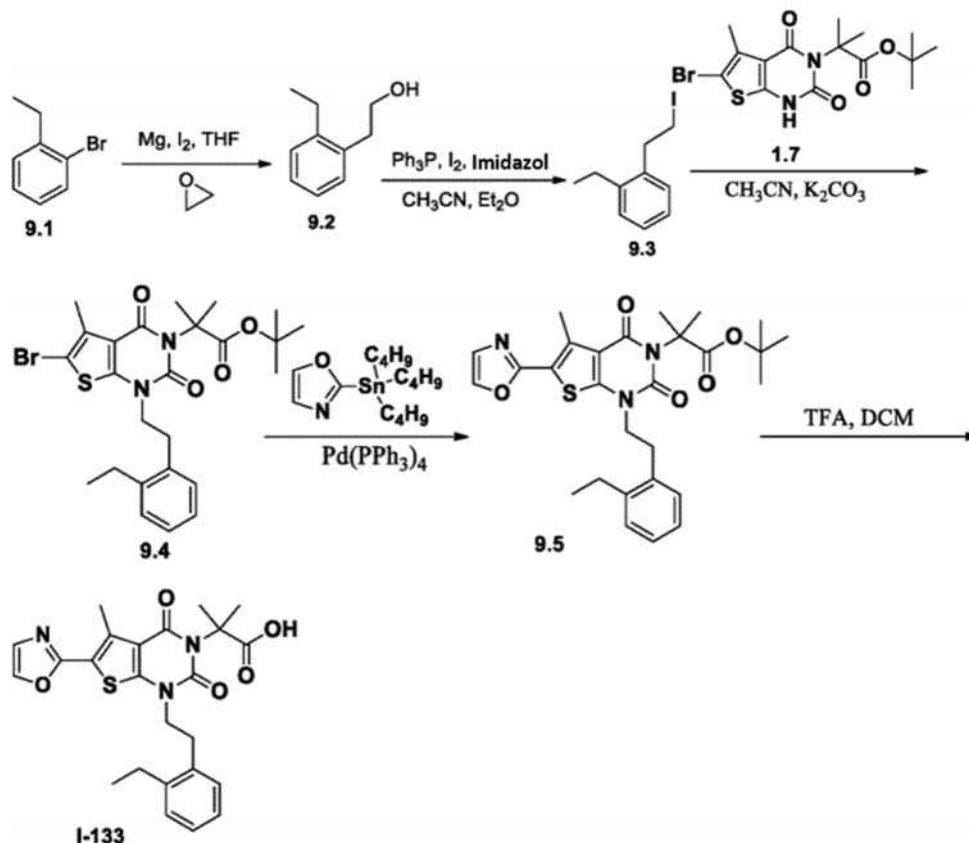


[0257] **Síntesis del compuesto 8,1.** Se cargó un tubo sellado de 8 ml con 1H-1,2,4-triazol (100 mg, 1,45 mmol, 8,19 equiv), 3,1 (100 mg, 0,18 mmol, 1,00 equiv), ácido piridin-2-carboxílico (70 mg, 0,57 mmol, 3,22 equiv), CuSO₄ (5 mL), N,N-dimetilformamida (100 mg, 1,37 mmol, 7,74 equiv) y CS₂CO₃ (70 mg, 3,22 equiv). La mezcla de reacción se irradió con radiación de microondas durante 30 min a 170 °C. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 20 ml de NH₄Cl (sat.). La solución resultante se extrajo con 2x20 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). La purificación proporcionó 30 mg (31 %) de 8,1 como un sólido blanco.

[0258] **Síntesis del compuesto I-157.** Se cargó un matraz de fondo redondo de 50 ml con 8,1 (57 mg, 0,10 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (10 mL) y ácido trifluoroacético (2 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a 30 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (50:1). El producto bruto (60 mg) se purificó mediante HPLC preparativa en las siguientes condiciones (Waters); columna: SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 µm; fase móvil: agua (50 mM NH₄HCO₃) y CH₃CN (5,0 % CH₃CN hasta 50,0 % en 10 min, hasta 95,0 % en 2 min, hasta 5,0 % en 2 min); detector: UV 254/220 nm. La purificación proporcionó 9,9 mg (19 %) del Compuesto I-157 como un sólido blanco. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): 1,06 (m, 6H), 1,82 (d, 6H), 2,35 (s, 3H), 3,51 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 7,42 (m, 5H), 8,25 (s, 1H), 8,86 (s, 1H). EM (ES): 498 *m/z* (M+H)⁺.

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

[0259]



[0260] Síntesis del compuesto **9.2**. En un matraz de fondo redondo de 250 mL protegido con N₂ se colocó tetrahidrofurano (100 mL), Mg (1,0 g, 41,67 mmol, 2,14 equiv) e I₂ (0,010 g). A continuación se añadió gota a gota una solución de 1-bromo-2-etilbenceno (3,6 g, 19,45 mmol, 1,00 equiv.) en THF (15 mL). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 h. Luego se enfrió a 0 °C y se añadió oxirano (50 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 20 ml de NH₄Cl (ac.). La solución resultante se extrajo con 3x50 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación proporcionó 1,83 g (63 %) de 2-(2-etilfenil)etano-1-ol como un aceite incoloro.

[0261] Síntesis del compuesto **9.3**. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó éter (10 mL), CH₃CN (5 mL) y 2-(2-etilfenil)etan-1-ol (900 mg, 5,99 mmol, 1,00 equiv). Luego se añadieron imidazol (570 mg, 8,38 mmol, 1,40 equiv), PPh₃ (2,20 g, 8,39 mmol, 1,40 equiv) e I₂ (1,98 g, 7,80 mmol, 1,30 equiv) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 10 ml de una solución saturada de Na₂SO₃. La solución resultante se extrajo con 3x50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20). La purificación proporcionó 1,16 g (74 %) de 1-etil-2-(2-yodoetil)benceno como un aceite incoloro.

[0262] Síntesis del compuesto **9.4**. Se cargó un matraz de fondo redondo de 50 ml con **9.3** (200 mg, 0,50 mmol, 1,00 equiv), carbonato de potasio (205 mg, 1,48 mmol, 2,99 equiv), acetonitrilo (20 mL) y 1-etil-2-(2-yodoetil)benceno (258 mg, 0,99 mmol, 2,00 equiv). La solución resultante se calentó a reflujo durante la noche en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50). La purificación proporcionó 220 mg (83 %) del compuesto **9.4** como un sólido blanco.

[0263] Síntesis del compuesto **9.5**. Un matraz de fondo redondo de 50 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se cargó con **9.4** (220 mg, 0,41 mmol, 1,00 equiv), tolueno (20 mL), 2-(tributylestannil)-1,3-oxazol (280 mg, 0,78 mmol, 1,90 equiv) y tetrakis(trifenilfosfano) paladio (67 mg, 0,06 mmol, 0,14 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 110 °C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:25). La purificación proporcionó 180 mg (84 %) de **9.5** como un sólido blanco.

[0264] Síntesis del compuesto I-133. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó el compuesto **9,5** (180 mg, 0,34 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (10 mL) y ácido trifluoroacético (3 mL). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). La purificación proporcionó 130 mg (81 %) del Compuesto **I-133** como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,19 (t, *J* = 7,5, 3H), 1,68 (s, 6H), 2,50 (q, *J* = 1,8, 2H), 2,74 (s, 3H), 3,03 (t, *J* = 7,8, 2H), 4,04 (t, *J* = 7,8, 2H), 7,10-7,21 (m, 4H), 7,38 (s, 1H), 8,23 (s, 1H). EM (ES): *m/z* 468 (M+H)⁺, 509 (M+CH₃CN)⁺.

Ejemplo 10: Síntesis de 2-[1-12-(2-etilfenil)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3-il]-2-metilpropanamida (I-134).

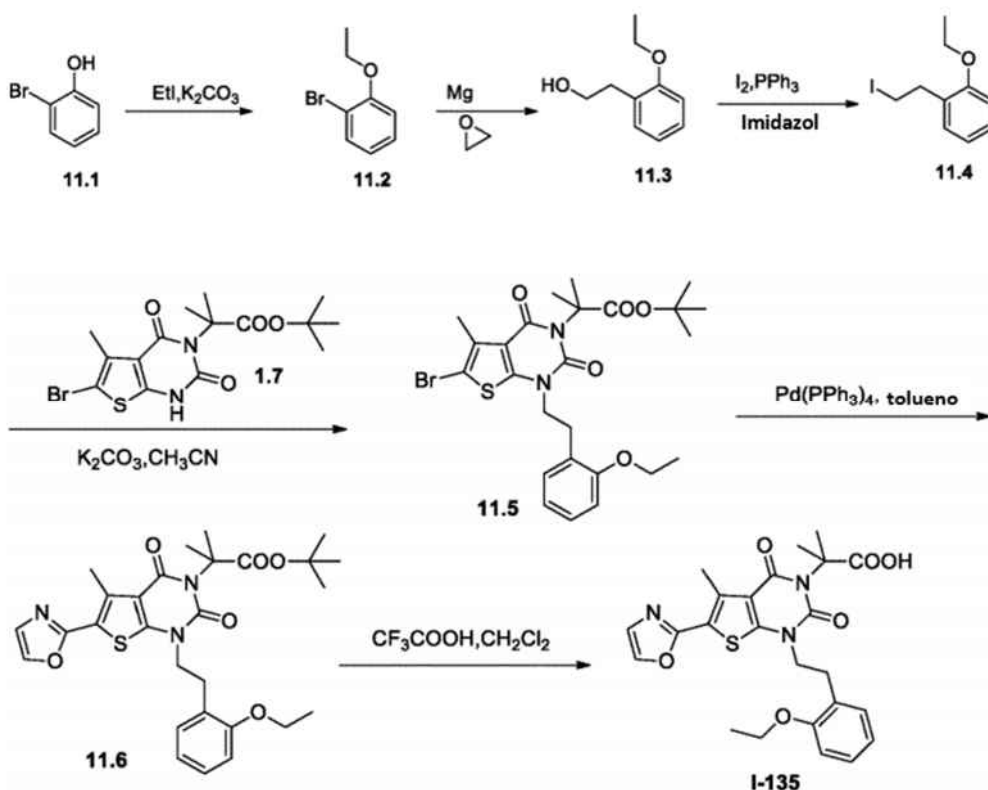
[0265]



[0265] El Compuesto **I-134** se preparó a partir de **I-133** de manera análoga al Compuesto **1-121** (Ejemplo 4). Se aislaron 37,4 mg (42 %) del Compuesto **I-134** como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 467 (M+H)⁺. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 1,20 (t, *J* = 7,8 Hz, 3H), 1,66 (s, 6H), 2,67-2,74 (m, 5H), 3,01 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,00 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,14-7,20 (m, 4H), 7,38 (s, 1H), 8,22 (s, 1H).

Ejemplo 11: Síntesis de ácido 2-[1-12-(2-etoxifenil)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-135).

[0267]



Síntesis del compuesto 11,2. En un matraz de fondo redondo de 500 mL se colocó CH₃COCH₃ (200 mL), 2-bromofenol (10,38 g, 60,00 mmol, 1,00 equiv), yodoetano (28,08 g, 180,04 mmol, 3,00 equiv) y carbonato de potasio (33,12 g, 239,64 mmol, 3,99 equiv.). La solución resultante se calentó a reflujo durante la noche en un baño de aceite. Los sólidos se

filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100). La purificación proporcionó 11,48 g (95 %) de 1-bromo-2-etoxibenceno como un aceite incoloro.

[0268] Síntesis del compuesto 11,3. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml, mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó Mg (1,0 g, 41,67 mmol, 2,09 equiv) e I₂ (10 mg). A continuación se añadió gota a gota una solución de 1-bromo-2-etoxibenceno (4,0 g, 19,89 mmol, 1,00 equiv) en 25 ml de THF y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 0,5 h. Una vez completada la reacción, la mezcla resultante se enfrió a 0 °C y luego se añadió oxirano (50 mL) en una parte. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 50 ml de NH₄Cl (ac.) y se extrajo con 3x50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). La purificación proporcionó 2,14 g (65 %) de 2-(2-etoxifenil)etan-1-ol como un aceite amarillo.

[0269] Síntesis del compuesto 11,4. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó diclorometano (20 mL) y 2-(2-etoxifenil)etan-1-ol (1,33 g, 8,00 mmol, 1,00 equiv). La solución se enfrió a 0 °C en un baño de agua/hielo. Luego se añadieron PPh₃ (2,72 g, 10,37 mmol, 1,30 equiv), imidazol (707 mg, 10,40 mmol, 1,30 equiv) e I₂ (2,44 g, 9,61 mmol, 1,20 equiv). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 50 ml de NaHSO₃ (ac.). La capa orgánica se separó y se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (0:100). La purificación proporcionó 1,34 g (61 %) de 1-etoxi-2-(2-yodoetil)benceno como un aceite incoloro.

[0270] Síntesis del compuesto I-135. El compuesto I-135 se preparó a partir de 11,4 y 1,7 de manera análoga al Ejemplo 9. Se aisló un sólido blanco con un rendimiento global del 50 % para las dos etapas. EM (ES): *m/z* 484 (M+H)⁺. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 1,37 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,64 (s, 6H), 2,73 (s, 3H), 3,00 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,05 (m, 4H), 6,84 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,38 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H).

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

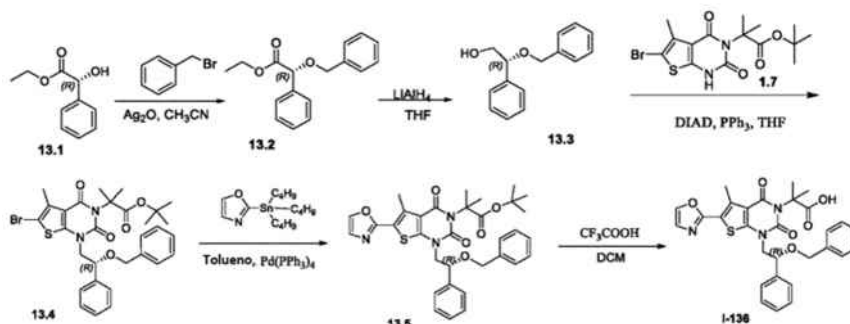
[0271]



[0272] Se preparó el **Compuesto 1-139** a partir del **Compuesto I-135** de manera análoga al Ejemplo 10. Se aisló un sólido blanco con un rendimiento del 67 %. EM (ES): *m/z* 505 (M+Na)⁺. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 1,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,64 (s, 6H), 2,74 (s, 3H), 2,98 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,05 (m, 4H), 6,65 (s, 1H), 6,86 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 8,22 (s, 1H).

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

[0273]



5 **[0274] Síntesis del compuesto 13,2.** En un matraz de fondo redondo de 500 mL se colocó una solución de **13,1** (5,2 g, 28,86 mmol, 1,00 equiv) en CH₃CN (250 mL), (bromometil)benceno (14,7 g, 85,95 mmol, 2,98 equiv), Ag₂O (10 g, 43,29 mmol, 1,50 equivalentes). La solución resultante se agitó durante la noche a 40 °C en un baño de aceite. Los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Purificación 6,38 g (crudo) de **13,2** como un aceite amarillo.

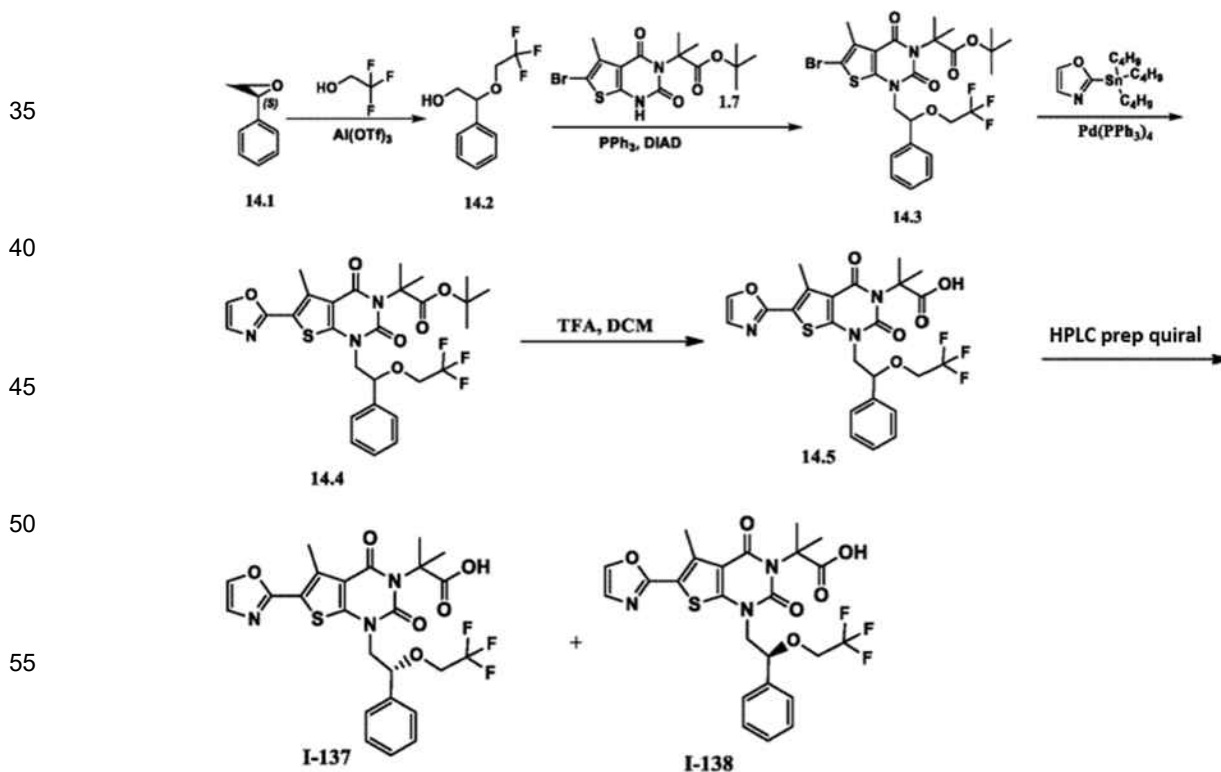
10 **[0275] Síntesis del compuesto 13,3.** En un matraz de fondo redondo de 500 ml se colocó tetrahidrofurano (200 mL) y **13,2** (6,38 g, 23,60 mmol, 1,00 equiv). A continuación se añadió LiAlH (898 mg, 23,66 mmol, 1,00 equiv) a 0 °C, lentamente. La solución resultante se agitó durante 2 ha 0 °C en un baño de hielo/sal. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 2 ml de NH₄Cl (ac.). La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación proporcionó 1,80 g (33 %) de **13,3** como un aceite amarillo.

15 **[0276] Síntesis del compuesto 13,4.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se colocó tetrahidrofurano (10 mL), intermedio **1.7** (175 mg, 0,43 mmol, 1,00 equiv), DIAD (133 mg, 0,66 mmol, 1,52 equiv), PPh₃ (173 mg, 0,66 mmol, 1,52 equiv.) y **13,3** (150 mg, 0,66 mmol, 1,51 equiv.). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). La purificación proporcionó 0,422 g (en bruto) del compuesto **13,4** como un aceite amarillo.

20 **[0277] Síntesis del compuesto 1-136.** El compuesto **I-136** se preparó a partir de **13,4** y 2-(tributilestannil)-1,3-oxazol de manera análoga al Ejemplo 9. Se aisló un sólido blanco con un rendimiento del 24 % para las dos etapas. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 1,64 (s, 6H), 2,76 (s, 3H), 4,10 (m, 2H), 4,18 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,80 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 7,18 (t, J = 3,0 Hz, 3H), 7,42 (m, 6H), 8,24 (d, J = 0,6 Hz, 1H).

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

30 **[0278]**



[0279] Síntesis del compuesto 14,2. En un matraz de fondo redondo de 25 mL se colocó (2S)-2-feniloxirano (1 g, 8,32 mmol, 1,00 equiv), 2,2,2-trifluoroetan-1-ol (5 mL) y bis[(trifluorometano) trifluorometanosulfonato de sulfonilo]alumanilo (197 mg, 0,42 mmol, 0,05 equivalentes). La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20). La purificación proporcionó 410 mg (22 %) de 2-fenil-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etan-1-ol como un aceite incoloro.

5 **[0280] Síntesis del compuesto 14,3.** En un matraz de fondo redondo de 25 mL, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de **1,7** (300 mg, 0,74 mmol, 1,00 equiv), PPh₃ (390 mg, 1,49 mmol, 2,00 equiv), 2-fenil-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etan-1-ol (310 mg, 1,41 mmol, 1,89 equiv), DIAD (300 mg, 1,48 mmol, 1,99 equiv) en tetrahidrofurano (10 mL). La solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). La purificación proporcionó 260 mg (58 %) de **14,3** como un sólido blanco.

10 **[0281] Síntesis del compuesto 14,4.** En un matraz de fondo redondo de 50 mL, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de **14,3** (260 mg, 0,43 mmol, 1,00 equiv), Pd(PPh₃)₄ (74 mg, 0,06 mmol, 0,14 equiv) y 2-(tributylestannil)-1,3-oxazol (231 mg, 0,65 mmol, 1,43 equiv) en tolueno (10 mL). La solución se agitó durante la noche a 110 °C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). La purificación proporcionó 150 mg (59 %) de **14,4** como un sólido blanco.

15 **[0282] Síntesis del compuesto 14,5.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó **14,4** (150 mg, 0,25 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (10 mL) y ácido trifluoroacético (2 mL). La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). La purificación proporcionó 70 mg (52 %) de **14,5** como un sólido blanco.

20 **[0283] Síntesis de los compuestos I-137 e I-138.** Los enantiómeros del producto de la etapa Anterior (64 mg) se purificaron por HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): columna: Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 mm; fase móvil: hexanos y etanol (mantener al 15,0 % de etanol en 25 min); detector: 220/254 nm. Se obtuvieron 6,8 mg (sólido blanquecino) del Compuesto **I-137** y 20 mg (sólido blanquecino) del Compuesto **I-138**.

25 **[0284] Datos analíticos para el Compuesto I-137:** EM (ES): *m/z* 538 (M+H)⁺, 579 (M⁺ CH₃CN)⁺.

[0285] ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,82 (s, 6H), 2,82 (s, 3H), 3,84 (m, 2H), 4,09 (dd, *J* = 10,8, 6,9, 1H), 4,23 (dd, *J* = 11,1, 2,7, 1H), 5,05 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,38-7,50 (m, 5H), 7,99 (s, 1H).

30 **[0286] Datos analíticos para el Compuesto I-138:** EM (ES): *m/z* 538 (M+H)⁺, 560 (M⁺ Na)⁺.

[0287] ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,82 (s, 6H), 2,82 (s, 3H), 3,84 (m, 2H), 4,09 (dd, *J* = 10,8, 6,9, 1H), 4,23 (dd, *J* = 11,1, 2,7, 1H), 5,05 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,38-7,50 (m, 5H), 7,99 (s, 1H).

35 **Ejemplo 16: Síntesis de ácido 2-[1-[(2R)-2-(ciclohexiloxi)-2-feniletil]-5-metil-6-(1,3-oxazo1-2-y1)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-140).**

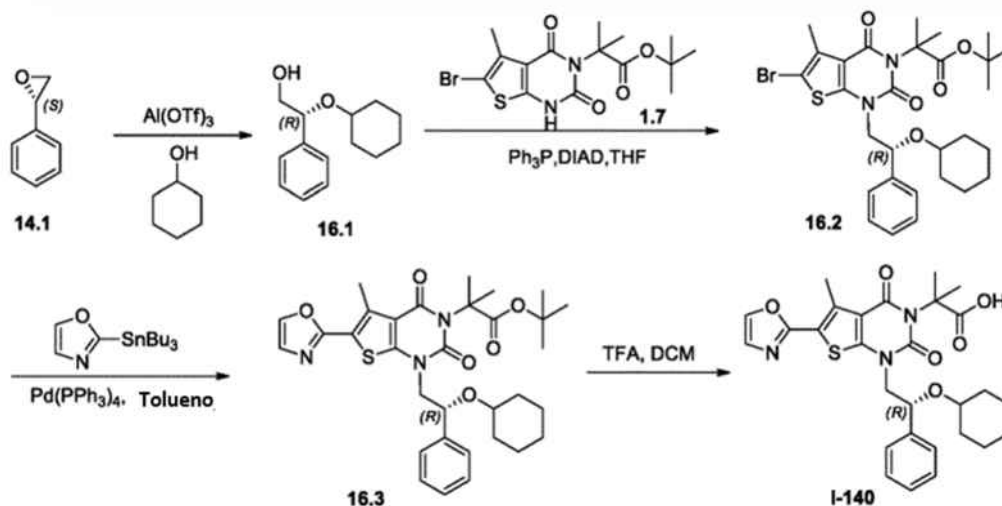
[0288]

40

45

50

55



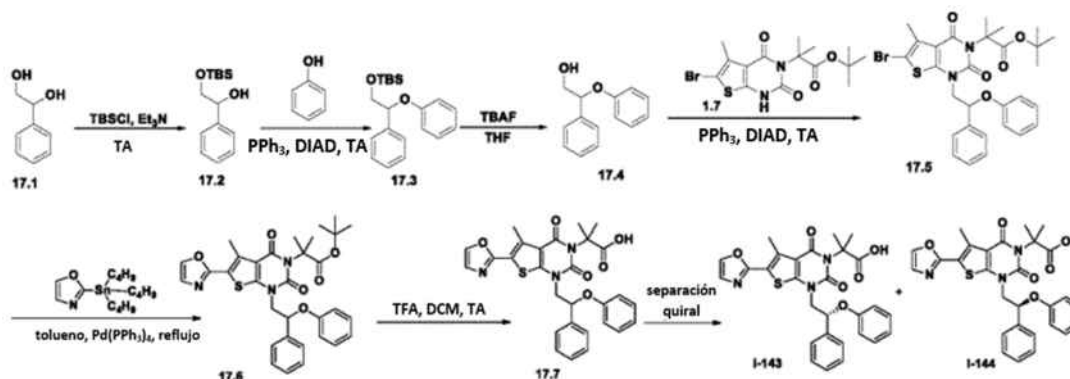
60 **[0289] Síntesis del compuesto 16,1.** En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocó Al(OTf)₃ (237 mg, 0,50 mmol, 0,05 equiv), ciclohexanol (7 mL). Esto fue seguido por la adición de (2S)-2-feniloxirano (1,2 g, 9,99 mmol, 1,00 equiv) gota a gota con agitación. La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 20 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3x50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con agua. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50). Esto dio como resultado 1 g (45 %) de (2R)-2-(ciclohexiloxi)-2-feniletan-1-ol como un sólido amarillo.

65

[0290] Síntesis del compuesto I-140. Se preparó el compuesto **I-140**, de manera análoga a **14,5**, a partir de **16,1** y **1,7**. Se aisló un semisólido blanco con un rendimiento del 16 % a partir de **1,7**. EM (ES): m/z 538 (M+H)⁺, 579 (M+CH₃CN)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,17-1,61 (m, 10H), 1,84 (d, $J = 6,8$, 6H), 2,86 (s, 3H), 3,21-3,29 (m, 1H), 3,80-3,88 (m, 1H), 4,22-4,27 (m, 1H), 4,97-5,00 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,33-7,50 (m, 5H), 8,00 (s, 1H).

Ejemplo 17: Síntesis de ácido 2-metil-2-[5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1-[(2S)-2-fenoxi-2-feniletilo]-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3-il]propanoico (I-143) y Ejemplo 18: Síntesis de 2-metil-2-[5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1-[(2S)-2-fenoxi-2-feniletil]-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]ácido pirimidin-3-il]propanoico (I-144).

[0291]



[0292] Síntesis del compuesto 17,2. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml se colocó una solución de 1-feniletano-1,2-diol (10 g, 72,38 mmol, 1,00 equiv), TBSCl (22 g, 145,97 mmol, 2,00 equiv) y trietilamina (14,7 g, 145,27 mmol, 2,00 equiv.) en tetrahidrofurano (100 mL). La solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Al día siguiente se diluyó con 150 mL de H₂O y la mezcla se extrajo con 3x80 mL de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10). La purificación proporcionó 17 g (93 %) de 2-[(terc-butildimetilsilil)oxi]-1-feniletan-1-ol como un aceite blanco.

[0293] Síntesis del compuesto 17,3. En un matraz de fondo redondo de 100 mL, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó **17,2** (20 mg, 0,08 mmol, 1,00 equiv), fenol (15 mg, 0,16 mmol, 2,00 equiv), tetrahidrofurano (3 mL), DIAD (32 mg, 0,16 mmol, 2,00 equiv) y PPh₃ (41 mg, 0,16 mmol, 2,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto dio como resultado 15 mg (58 %) de terc-butildimetil(2-fenoxi-2-feniletilo)silano en forma de un sólido blanco.

[0294] Síntesis del compuesto 17,4. En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocó una solución de **17,3** (1,16 g, 3,53 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (10 mL). A continuación se añadió TBAF (1,8 g, 6,88 mmol, 2,00 equiv) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 30 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3x20 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron, se secaron y concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con PE/EA (10/1). La purificación proporcionó 480 mg (63 %) de **17,4** como un sólido blanco.

[0295] Síntesis del compuesto 17,7. Se preparó el compuesto **17,7**, de manera análoga a **14,5**, a partir de **17,4** y **1,7**. Se aisló el producto crudo con un rendimiento del 32 % para los tres pasos.

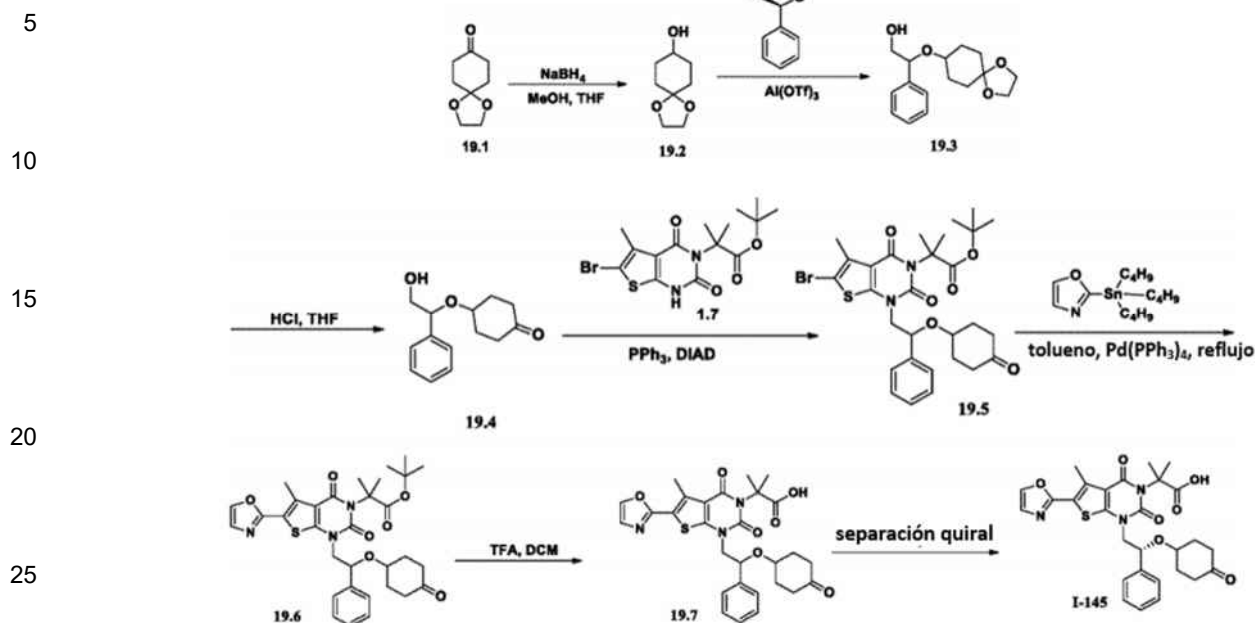
[0296] Síntesis de los Compuestos I-143 y I-144. El producto bruto (110 mg) se purificó mediante HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): columna: Chiralpak IC, 2 x 25 cm, 5 μm; fase móvil: hexanos (TFA al 0,1 %) y etanol (mantener en etanol al 15,0 % durante 5 min); detector: UV 220/254 nm. Esta purificación proporcionó 6,6 mg (9 %) del Compuesto **I-143** como un sólido blanco y 15,9 mg (21 %) del Compuesto **I-144** como un sólido blanco.

[0297] Datos analíticos para el Compuesto I-143: EM (ES): m/z 532 (M+H)⁺. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): 1,79 (s, 6H), 2,71 (s, 3H), 4,22 (m, 1H), 4,39 (d, 2H), 5,71 (m, 1H), 6,83 (m, 3H), 7,12 (t, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,38 (t, 2H), 7,51 (d, 2H), 8,01 (s, 1H).

[0298] Datos analíticos para el Compuesto I-144: EM (ES): m/z 532 (M+H)⁺. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): 1,79 (s, 6H), 2,71 (s, 3H), 4,22 (m, 1H), 4,39 (d, 1H), 5,71 (m, 1H), 6,83 (m, 3H), 7,12 (t, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,38 (t, 2H), 7,51 (d, 2H), 8,01 (s, 1H).

Ejemplo 19: Síntesis de ácido (R)-2-metil-2-(5-metil-6-(oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1-(2-((4-oxociclohexil)oxi)-2-feniletil)-1,2-dihidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-3(4H)-il)propanoico (I-145).

[0299]



[0300] **Síntesis del compuesto 19.2.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml se colocó 1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ona (20 g, 128,06 mmol, 1,00 equiv), metanol (250 mL) y NaBH₄ (7,3 g, 198,23 mmol, 1,55 equiv.). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 150 ml de NH₄Cl (sat., ac.). La solución resultante se extrajo con 2x300 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). La purificación proporcionó 19,6 g (97 %) de 1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ol como un aceite incoloro.

[0301] **Síntesis del compuesto 19.3.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó 1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ol (10 g, 63,21 mmol, 3,80 equiv), (2S)-2-feniloxirano (2 g, 16,65 mmol, 1,00 equiv) y Al(OTf)₃ (197 mg, 0,42 mmol, 0,02 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). La purificación proporcionó 2,7 g (en bruto) de **19.3** como un aceite incoloro.

[0302] **Síntesis del compuesto 19.4.** En un matraz de fondo redondo de 50 mL se colocó **19.3** (2,7 g, 9,70 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (15 mL) y cloruro de hidrógeno (18 %) (15 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a 70 °C. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 30 ml de carbonato de sodio (acuoso). La solución resultante se extrajo con 2x50 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación proporcionó 1,6 g (70 %) de **19.4** como un aceite incoloro.

[0303] **Síntesis del compuesto 19.7.** Se preparó el compuesto **19.7**, de manera análoga a **14.5**, a partir de **19.4** y **1.7**. Se aisló un sólido amarillo claro con un rendimiento del 21 % para los tres pasos.

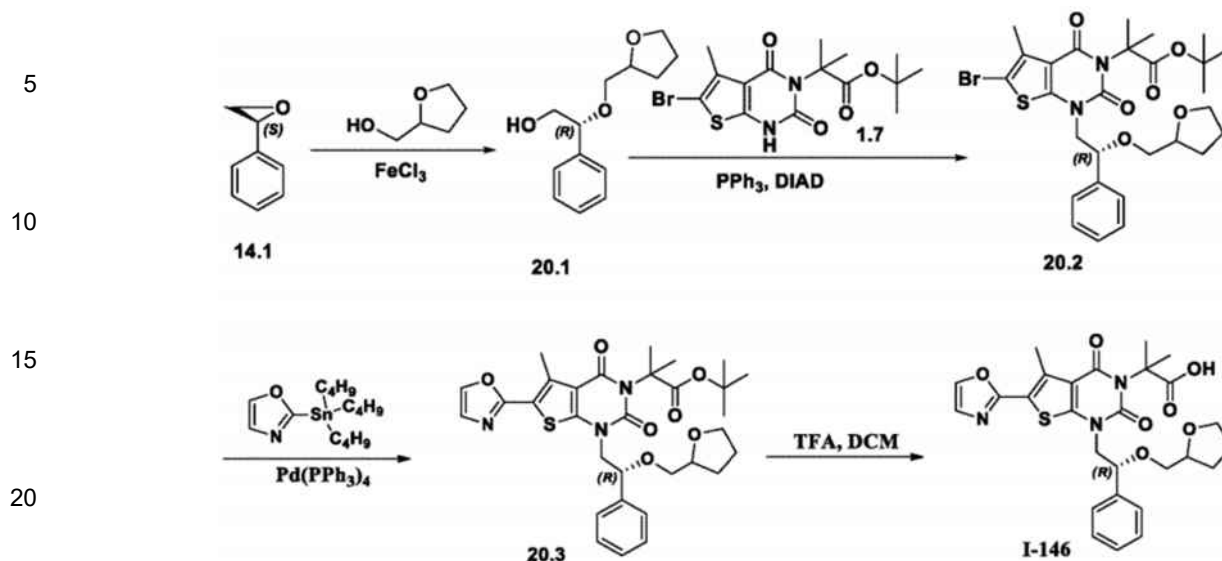
[0304] **Síntesis del compuesto 1-145.** El producto bruto (58 mg) se purificó mediante HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): columna: Chiralpak IC, 2 x 25 cm, 5 µm; fase móvil; hexanos y etanol (mantener en etanol al 25,0 % durante 25 min); detector: UV 220/254 nm. Se obtuvieron 20,1 mg de un producto sólido blanco. EM (ES): *m/z* 552 (M+H)⁺.

[0305] ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 1,25 (m, 1H), 1,55 (m, 7H), 1,82 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 3,33 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,33-7,51 (m, 5H), 7,99 (s, 1H).

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

65

[0306]

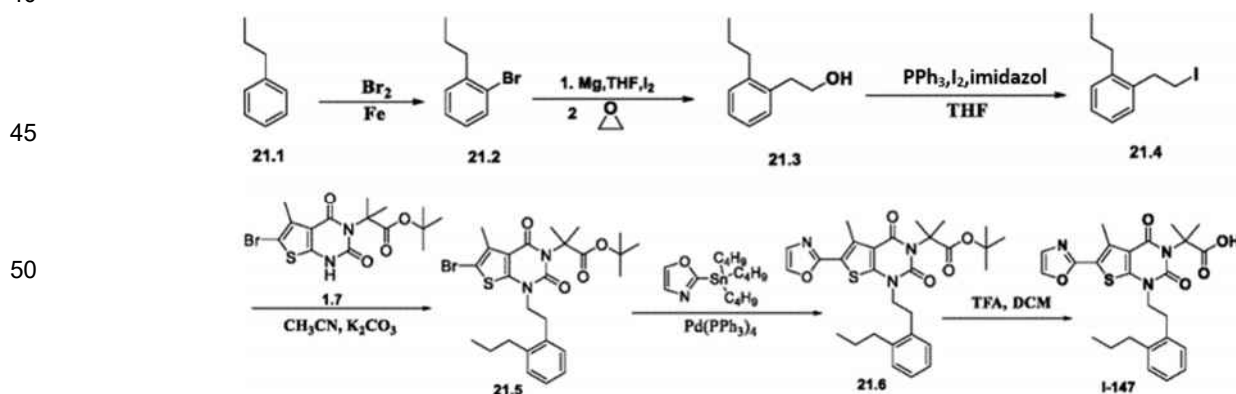


[0307] **Síntesis del compuesto 20,1.** En un matraz de fondo redondo de 50 mL, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó (2R)-2-feniloxirano (1 g, 8,32 mmol, 1,00 equiv), oxolan-2-ilmetanol (5 mL) y FeCl₃ (68 mg, 0,42 mmol, 0,05 equivalentes). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 20 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3x10 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10). La purificación proporcionó 360 mg (19 %) de **20,1** como un aceite blanco.

[0308] **Síntesis del compuesto 1-146.** Se preparó el compuesto **I-146**, de manera análoga a **14,5**, a partir de **20,1** y **1,7**. EM (ES): *m/z* 562 (M+Na)⁺. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,99 (s, 1H), 7,48-7,29 (m, 6H), 4,93-4,92 (m, 1H), 4,25-4,19 (m, 1H), 3,99-3,85 (m, 2H), 3,70-3,61 (m, 2H), 3,59-3,41 (m, 1H), 3,32-3,13 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 1,85 (s, 6H), 1,82-1,70 (m, 3H), 1,68-1,47 (m, 1H).

Ejemplo 21: Síntesis de ácido 2-metil-2-[5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1-[2-(2-propilfenil)etil]-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]propanoico (I-147).

[0309]



[0310] **Síntesis del compuesto 21,2.** En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó propilbenceno (20 g, 166,40 mmol, 1,00 equiv) y Fe (10 g, 178,57 mmol, 1,07 equiv). Esto fue seguido por la adición de Br₂ (26,6 g, 166,45 mmol, 1,00 equiv) gota a gota con agitación. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó luego mediante la adición de 100 ml de NaHSO₃ (ac.). La mezcla se extrajo con 3x100 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. La purificación proporcionó 29,4 g (en bruto) de 1-bromo-2-propilbenceno como un aceite amarillo.

[0311] **Síntesis del compuesto 21,3.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml, mantenido con una atmósfera de nitrógeno, se colocó I₂ (10 mg, 0,04 mmol) y Mg (500 mg, 20,83 mmol, 2,07 equivalentes). A continuación se añadió gota a gota al matraz 1-bromo-2-propilbenceno (2,0 g, 10,05 mmol, 1,00 equiv) disuelto en tetrahidrofurano (50 mL) y la mezcla se calentó a reflujo. Una vez completada la reacción, la mezcla resultante se enfrió a 0 °C y luego se añadió

oxirano (50 mL) en una parte. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 5 ml de NH_4Cl (ac.). Los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación proporcionó 0,24 g (15 %) de 2-(2-propilfenil)etanol como un aceite incoloro.

[0312] Síntesis del compuesto 21,4. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó 2-(2-propilfenil)etanol (240 mg, 1,46 mmol, 1,00 equiv), PPh_3 (498 mg, 1,90 mmol, 1,30 equiv), I_2 (446 mg), imidazol (129 mg) y diclorometano (20 mL). La solución resultante se agitó durante 16 h a 30 °C. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 100 ml de NaHSO_3 (ac.). La solución resultante se extrajo con 2x50 mL de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100). La purificación proporcionó 200 mg (50 %) de 1-(2-yodoetil)-2-propilbenceno como un aceite incoloro.

[0313] Síntesis del compuesto 1-147. El compuesto **1-147** se preparó a partir de **21,4** y **1,7** de manera análoga al Ejemplo 9. Se aisló un sólido blanco con un rendimiento del 45 % para las tres etapas. EM (ES): m/z 538 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): 1,30 (t, 3H), 1,70-1,80 (m, 2H), 1,95 (s, 6H), 2,74 (t, 2H), 2,8 (s, 3H), 3,13 (t, 2H), 4,13 (t, 2H), 7,10-7,15 (m, 4H), 7,28 (s, 1H), 7,97 (s, 1H).

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

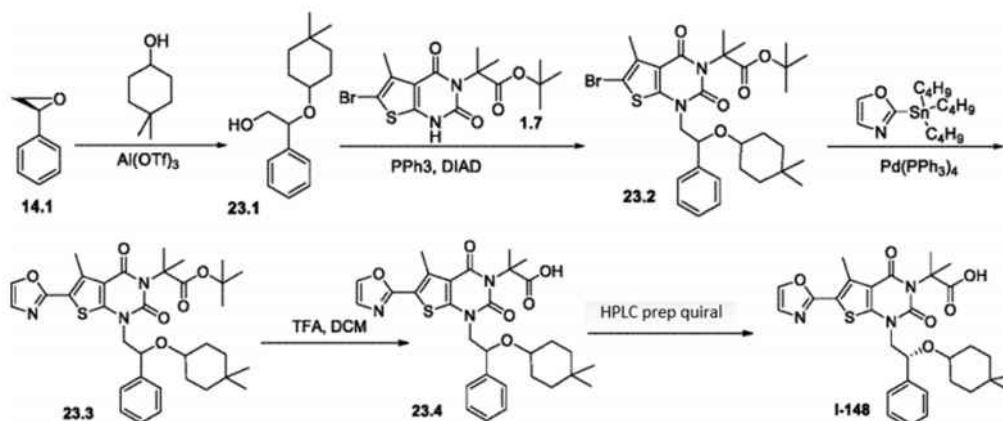
[0314]



[0315] El **Compuesto 1-151** se preparó de manera análoga al **Compuesto 1-121** (Ejemplo 4). Se aisló un sólido blanco con un rendimiento del 11 %. EM (ES): m/z 464 ($\text{M}-\text{NH}_2^+$). ^1H (CD_3OD , 400 MHz): 1,05 (t, 3H), 1,65 (m, 2H), 1,83 (s, 6H), 2,74 (t, 2H), 2,81 (s, 3H), 3,11 (t, 3H), 4,11 (t, 2H), 7,19 (ArH, 4H), 7,28 (s, 1H), 7,98 (s, 1H).

Ejemplo 23. Síntesis de ácido 2-[1-[(2R)-2-[(4,4-dimetilciclohexil)oxi]-2-feniletil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (1-148).

[0316]



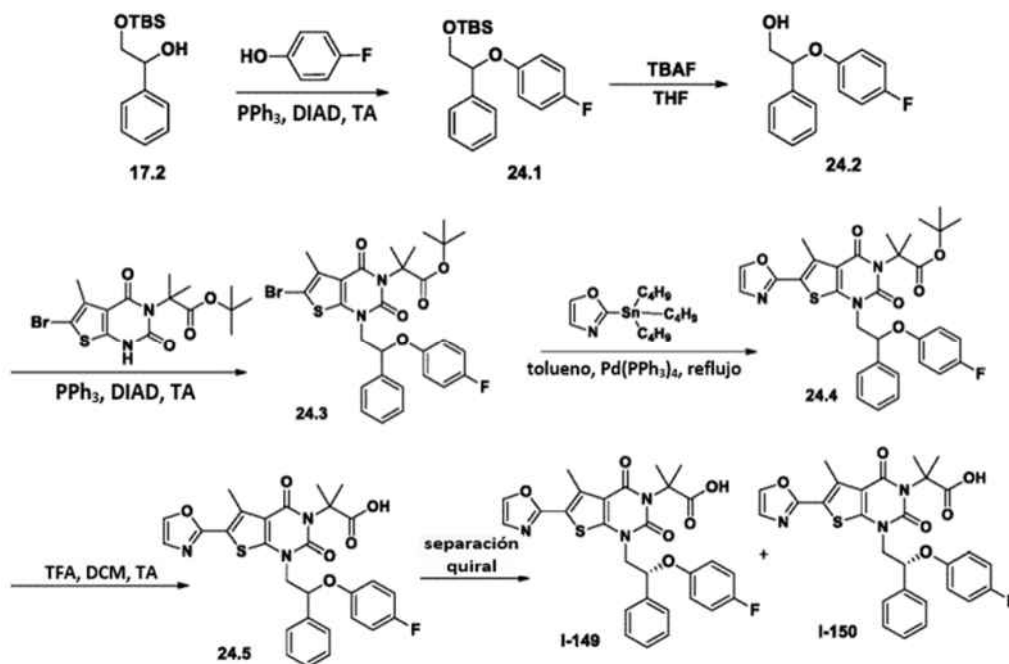
[0317] Síntesis del compuesto 23,4. El compuesto **23,4** se preparó de manera análoga al compuesto **14,5**, sustituyendo el 2,2,2-trifluoroetanol por 4,4-dimetilciclohexanol. Se aisló un sólido blanco con un rendimiento del 34 % a partir de **1,7**.

[0318] Purificación del Compuesto 1-148. El crudo **23,4** se purificó mediante HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): columna: Chiralpak IC, 2 x 25 cm, 5 μm ; fase móvil: hexanos (TFA al 0,1 %) y etanol (TFA al 0,1 %) (mantener en etanol al 5,0 % (TFA al 0,1 %) durante 8 min); detector: UV 220/254 nm. La purificación proporcionó

73 mg (36,5 %) del Compuesto **I-148** como un sólido blanco. EM (ES): m/z 566 (M+H)⁺. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): 0,62 (s, 3H), 0,83 (s, 3H), 1,02 (m, 3H), 1,24 (m, 1H), 1,51 (m, 4H), 1,81 (d, 6H), 2,82 (s, 3H), 3,31 (s, 1H), 3,75 (m, 1H), 4,31 (d, 1H), 4,96 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,41 (m, 3H), 7,55 (d, 2H), 8,01 (s, 1H).

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

10 [0319]



35

[0320] **Síntesis del compuesto 24,2.** Se preparó 2-(4-fluorofenoxi)-2-feniletan-1-ol (**24,2**) de una manera análoga al compuesto **17,4**, sustituyendo el fenol por 4-fluorofenol. Aislado un aceite incoloro en ca. 31 % de rendimiento (crudo).

40 [0321] **Síntesis del compuesto 24,5.** **24,5** se preparó de manera análoga al compuesto **14,5**. Se aisló un sólido blanco con un rendimiento del 28 % a partir de **1,7**.

45 [0322] **Purificación del Compuesto I-149 y el Compuesto I-150.** Los enantiómeros de **24,5** (140 mg) se separaron por HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): Columna: Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 μm; fase móvil: hexanos (TFA al 0,1 %) y etanol (mantener en etanol al 15,0 % durante 30 min; detector: UV 220/254 nm). Se obtuvieron 48,1 mg de un producto sólido blanco.

50 [0323] **Datos analíticos para el Compuesto I-149:** EM (ES): m/z 550 (M+H)⁺, 591 (M+CH₃CN)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): 1,79 (s, 6H), 2,78 (s, 3H), 4,20 (dd, $J = 14,7, 8,7, 1H$), 4,36 (dd, $J = 14,7, 3,9, 1H$), 5,65 (m, 1H), 6,77-6,89 (m, 4H), 7,29-7,53 (m, 6H), 7,99 (s, 1H).

55 [0324] **Datos analíticos para el Compuesto I-150:** EM (ES): m/z 550 (M+H)⁺, 591 (M+CH₃CN)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 1,79 (s, 6H), 2,8 (s, 3H), 4,20 (dd, $J = 14,7, 8,7, 1H$), 4,36 (dd, $J = 14,7, 3,9, 1H$), 5,65 (m, 1H), 6,77-6,89 (m, 4H), 7,29-7,53 (m, 6H), 7,99 (s, 1H).

Ejemplo 26: Síntesis de ácido 2-metil-2-[5-metil-1-[(2R)-2-[[1S,2S)-2-metilciclohexil]oxi]-2-feniletil]-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]propanoico (I-152).

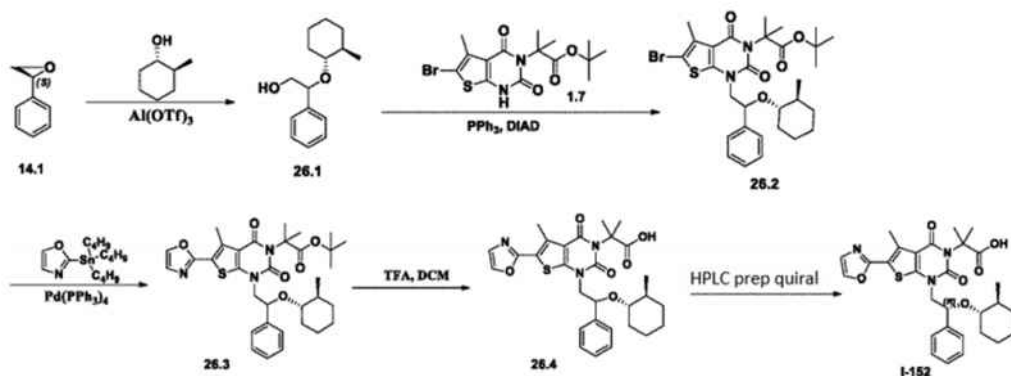
60

[0325]

5

10

15



[0326] **Síntesis del compuesto 26.1.** 26.1 se preparó de manera análoga a 14.2, sustituyendo metilciclohexan-1-ol por 2,2,2-trifluoroetan-1-ol. Se aisló un aceite incoloro con un rendimiento del 18 %.

20

[0327] **Síntesis del compuesto 26.4.** 26.4 se preparó de manera análoga a 14.5. Aislado un sólido blanco en ca. 34 % de rendimiento de 1.7.

25

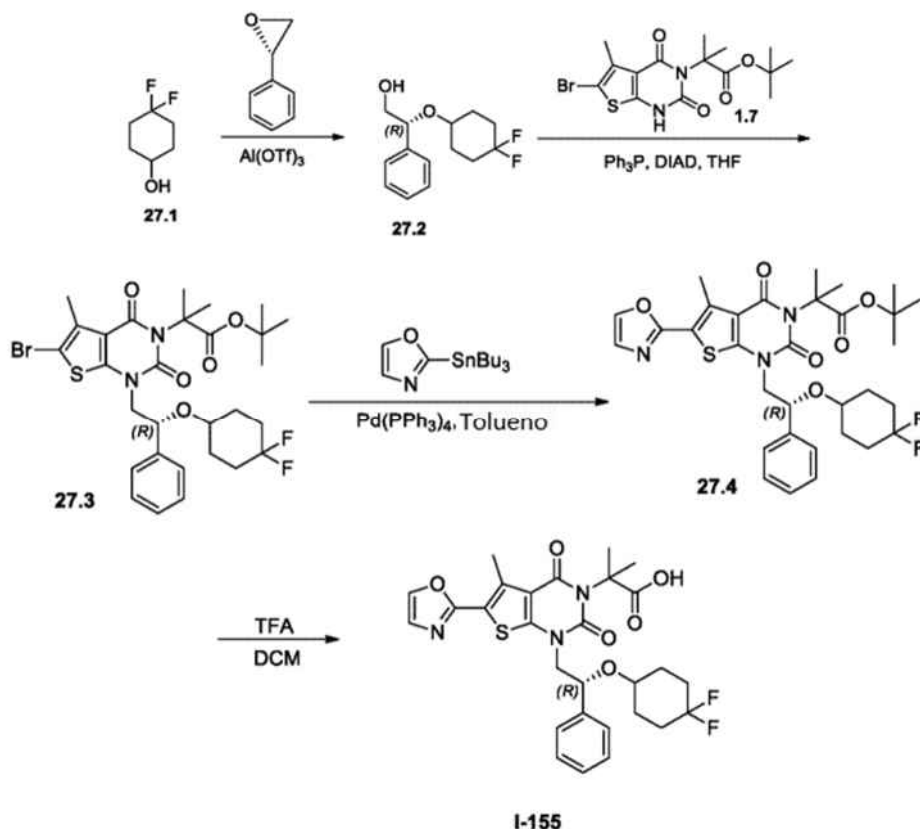
30

[0328] **Purificación del Compuesto 1-152.** Los enantiómeros de 26.4 (110 mg) se separaron mediante HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): Columna: Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos (TEA al 0,2 %) y etanol (TEA al 0,2 %) (mantener en etanol al 2,0 % (TEA al 0,2 %) durante 20 min); detector: UV 220/254 nm. La purificación proporcionó 58,7 mg (53 %) del Compuesto 1-152 como un sólido blanco. EM (ES): m/z 552 (M+H)⁺, 615 (M+Na+CH₃CN)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 0,76 (d, J = 6,3, 2H), 0,86 (d, J = 6,6 2H), 1,07 (m, 2H), 1,50 (m, 5H), 1,81 (s, 6H), 2,00 (d, J = 14,1, 1H), 2,80 (m, 4H), 3,91 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 5,09 (m, 1H), 7,29-7,49 (m, 6H), 8,00 (seg, 1H).

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

35

[0329]

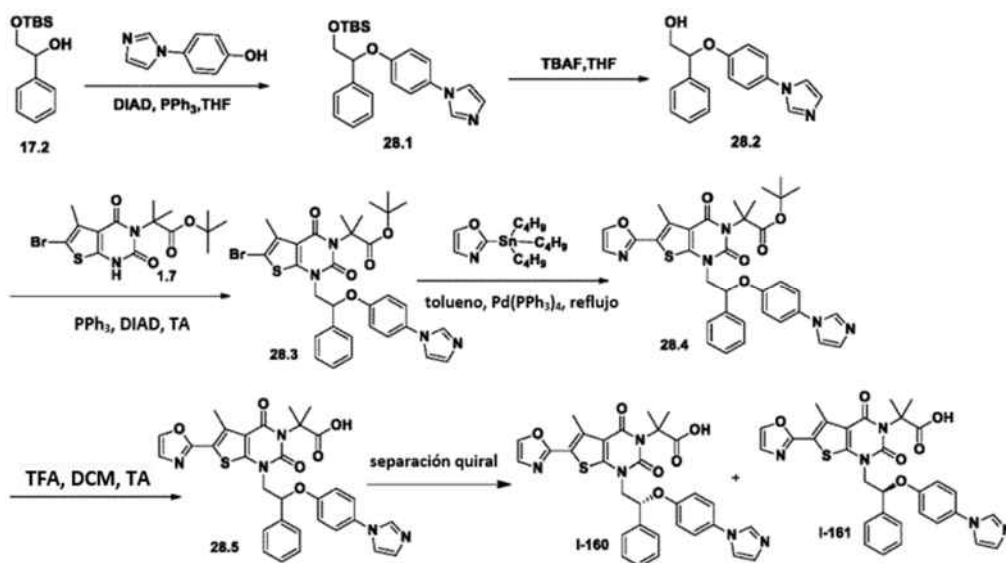


[0330] **Síntesis del compuesto 27,2.** El compuesto **27,2** se preparó de manera análoga a **14,2**, sustituyendo el 4,4-difluorociclohexan-1-ol por 2,2,2-trifluoroetan-1-ol. Se aisló un aceite amarillo con un rendimiento del 18 %.

[0331] **Síntesis del compuesto I-155.** El compuesto **I-155** se preparó de manera análoga al compuesto **14,5**. Se aisló un aceite incoloro con un rendimiento global del 2 % a partir de **1,7**. EM (ES): m/z 574 (M+H)⁺, 596 (M+Na)⁺ 637 (M+Na+CH₃CN)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN): δ 1,54-1,74 (m, 8H), 1,77 (d, 6H), 2,78 (s, 3H), 3,43 (s, 1H), 3,78-3,84 (m, 1H), 4,21-4,25 (m, 1H), 4,91-4,95 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,37-7,52 (m, 5H), 7,90 (s, 1H).

Ejemplo 28: Síntesis de ácido 2-[1-[(2R)-2-[4-(1H-imidazo1-1-y1)fenoxi]-2-feniletil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-160) y Ejemplo 29: Síntesis de ácido 2-[1-[(2S)-2-[4-(1H-imidazol-1-il)fenoxi]-2-feniletil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-161).

[0332]



[0333] **Síntesis del compuesto 28,2.** Se preparó 2-[4-(1H-imidazol-1-il)fenoxi]-2-feniletan-1-ol (**28,2**) de manera análoga a **17,4**, sustituyendo 4-(1H-imidazol-1-il)fenol por fenol. Se aisló un sólido blanco con un rendimiento del 25 % de **17,2**.

[0334] **Síntesis del compuesto 28,5.** El compuesto **28,5** se preparó de manera análoga al **14,5**, sustituyendo **28,2** por **14,2**. aislado un sólido blanco en ca. 32 % de rendimiento de **1,7**.

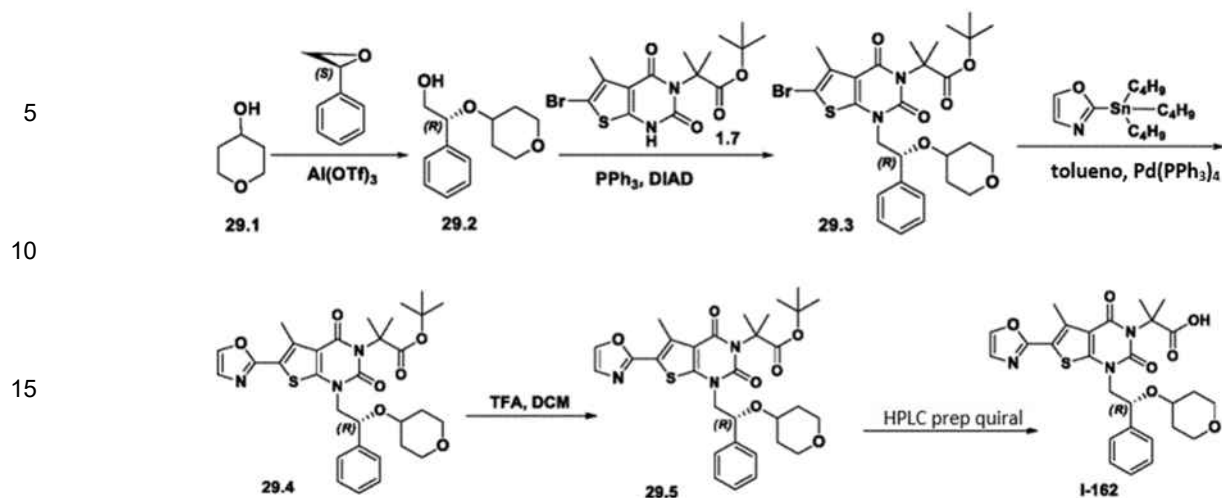
[0335] **Purificación de los Compuestos I-160 y I-161.** Los enantiómeros de **28,5** (148 mg, 0,25 mmol) se separaron mediante HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): Columna: Chiralpak IC, 2×25 cm, 5 μm; fase móvil: hexanos (TFA al 0,1 %) y etanol (TFA al 0,1 %) (mantener en etanol al 30 % durante 70 min); detector: 220/254nm. La fracción con un tiempo de retención de 49,5 min se recogió y se concentró *al vacío* para dar 0,019 g (26 %) de **I-160** como un sólido blanco. La fracción con un tiempo de retención de 42,0 min se recogió y se concentró *al vacío* para dar 0,023 g de **I-161** como un sólido blanco.

[0336] **Datos analíticos para el Compuesto I-160:** EM (ES): m/z 598 (M+H)⁺. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 1,76 (s, 6H), 2,75 (s, 3H), 4,22 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 5,80 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,44 (m, 8H), 7,64 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 9,17 (s, 1H).

[0337] **Datos analíticos para el Compuesto I-161:** EM (ES): m/z 598 (M+H)⁺. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 1,76 (d, $J = 1,8$ Hz, 6H), 2,74 (s, 3H), 4,26 (dd, $J = 9,0$ Hz, 15,0 Hz, 1H), 4,44 (dd, $J = 3,9$ Hz, 14,7 Hz, 1H), 5,81 (dd, $J = 3,6$ Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,27-7,52 (m, 8H), 7,68 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 9,18 (s, 1H).

Ejemplo 29: Síntesis de ácido 2-metil-2-[5-metil-1-[(2R)-2-(oxan-4-iloxi)-2-feniletil]-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]propanoico (I-162).

[0338]



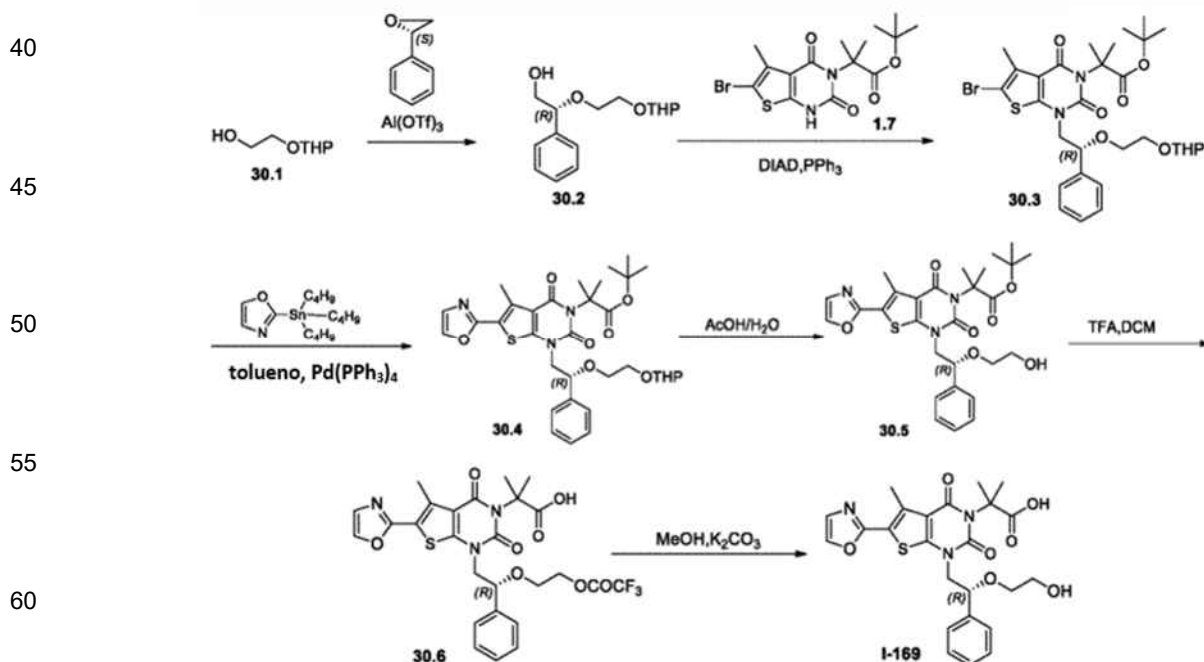
[0339] **Síntesis del compuesto 29.2.** Se preparó (2R)-2-(oxan-4-iloxi)-2-feniletano-1-ol (**29.2**) de manera análoga a **14.2**, sustituyendo el 2,2,2-trifluoroetano-1-ol por oxan-4-ol. viejo Se aisló un aceite incoloro con un rendimiento del 21 %.

[0340] **Síntesis del compuesto 29.5.** **29.5** se preparó de manera análoga a **14.5**, sustituyendo **29.2** por **14.2**. Se aisló un sólido blanco con un rendimiento del 80 % a partir de **1.7**.

[0341] **Purificación del Compuesto I-162.** **29.5** (150 mg, 0,28 mmol, 1,00 equiv) se volvió a purificar mediante HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): columna: Chiralpak IC, 2 x 25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos (0,1 % TFA) y etanol (con 0,1 % TFA; mantener a 30 % de etanol en 13 min); detector: 220/254 nm. Se recogió la fracción con un tiempo de retención de 8,5 min. Esta fracción proporcionó 0,050 g de **I-162** como un sólido blanco. EM (ES): m/z 540 (M+H)⁺. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 1,20 (m, 2H), 1,70 (m, 8H), 2,80 (s, 3H), 3,21-3,50 (m, 5H), 3,82 (s, 1H), 4,17 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,91 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,40 (m, 6H), 8,24 (s, 1H), 12,44 (s, 1H).

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

[0342]



[0343] **Síntesis del compuesto 30.2.** El compuesto **30.2** se preparó a partir de 2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etanol de manera análoga a la Síntesis del compuesto **14.2**. Se aisló un aceite incoloro con un rendimiento del 5 %.

[0344] **Síntesis del compuesto 30,4.** El compuesto **30,4** se preparó de manera análoga al compuesto **14,4**. Se aisló un sólido amarillo con un rendimiento global del 40 % a partir de los compuestos **30,2** y **1,7**.

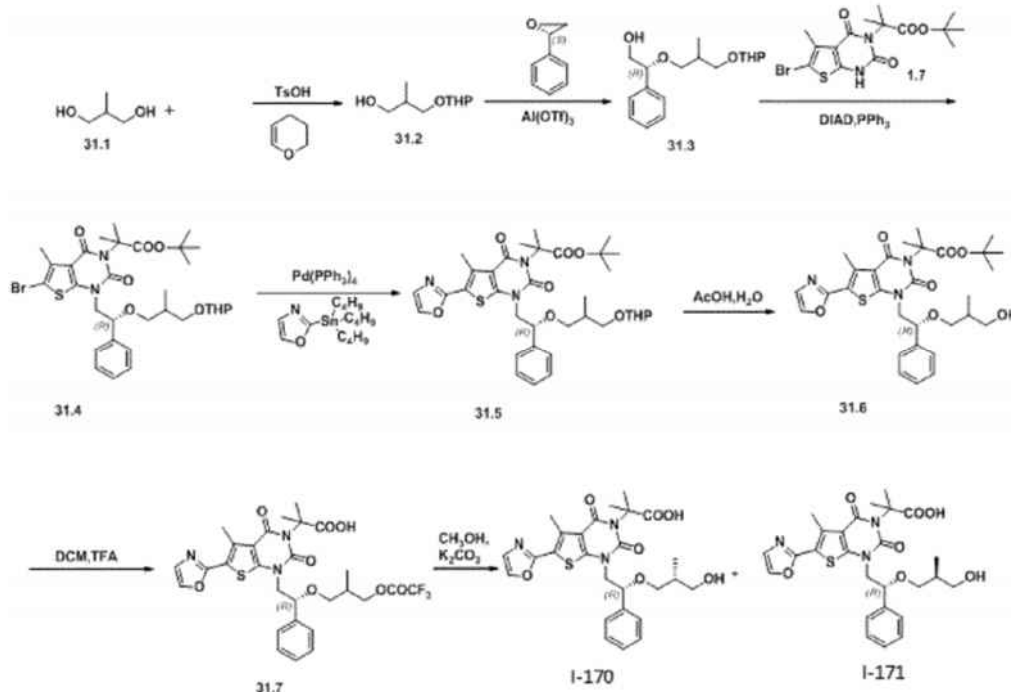
5 [0345] **Síntesis del compuesto 30,5.** En un matraz de fondo redondo de 25 ml se colocó **30,4** (150 mg, 0,27 mmol, 1,00 equiv), AcOH (4 mL) y agua (1 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a 35 °C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con PE/EA (2:1). El producto bruto (100 mg) se purificó mediante HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): Columna: CHIRALPAK AD-H SFC, 5 x 25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos (TEA al 0,2 % y etanol (TEA al 0,2 %) (mantener en etanol al 10 % (TEA al 0,2 %) durante 17 min); detector: UV 220/254 nm. Se recogió la fracción con un tiempo de retención de 12,9 min. La concentración proporcionó 25 mg (17 %) de **30,5** como un sólido blanco

15 [0346] **Síntesis del compuesto 30,6** En un matraz de fondo redondo de 25 ml se colocó diclorometano (5 mL), **30,5** (20 mg, 0,04 mmol, 1,00 equiv) y CF₃COOH (1,5 mL). La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. La purificación proporcionó 0,020 g (crudo) de **30,6** como un aceite incoloro.

20 [0347] **Síntesis del compuesto I-169.** En un matraz de fondo redondo de 25 ml se colocó metanol (5 mL), **30,6** (20 mg, 0,03 mmol, 1,00 equiv) y carbonato de potasio (30 mg, 0,22 mmol, 6,46 equiv). La solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto bruto (30 mg) se purificó mediante HPLC preparativa en las siguientes condiciones (Waters): Columna: SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 µm; fase móvil: agua (50 mM NH₄CO₃) y CH₃CN (5,0 % CH₃CN hasta 45,0 % en 10 min, hasta 95,0 % en 2 min, hasta 5,0 % en 2 min); detector: UV 254/220 nm. Este procedimiento proporcionó 0,013 g (77 %) del Compuesto **I-169** como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 500 (M+H)⁺. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 1,80 (s, 6H), 2,80 (s, 3H), 3,39-3,49 (m, 3H), 3,59 (q, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,03 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,15 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H).

25 Ejemplo 31: **Síntesis de ácido 2-(1-((R)-2-((R)-3-hidroxi-2-metilpropoxi)-2-feniletíl)-5-metil-6-(oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-3(4H)-il)-2-metilpropanoico (I-170)** y Ejemplo 32: **Síntesis de ácido 2-(1-((R)-2-((S)-3-hidroxi-2-metilpropoxi)-2-feniletíl)-5-metil-6-(oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-3(4H)-il)-2-metilpropanoico (I-171).**

30 [0348]



60 [0349] **Síntesis del compuesto 31,2.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 50 ml se colocó 2-metilpropano-1,3-diol (20 g, 221,92 mmol, 1,00 equiv) y ácido 4-metilbenceno-1-sulfónico (11 mg, 0,06 mmol). A continuación se añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (5 g, 59,44 mmol, 0,27 equiv) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20). La purificación proporcionó 6,9 g (18 %) de 2-metil-3-(oxan-2-iloxi)propan-1-ol como un líquido amarillo claro.

65 [0350] **Síntesis del compuesto 31,3.** El compuesto **31,3** se preparó a partir del **31,2** de manera análoga a la Síntesis del compuesto **14,2**. Se aisló un aceite incoloro con un rendimiento del 5 %.

[0351] **Síntesis del compuesto 31.7.** El compuesto **31.7** se preparó de manera análoga al compuesto **30.6**. Se aisló un aceite incoloro con un rendimiento global del 30 % de **31,3** y **1.7**.

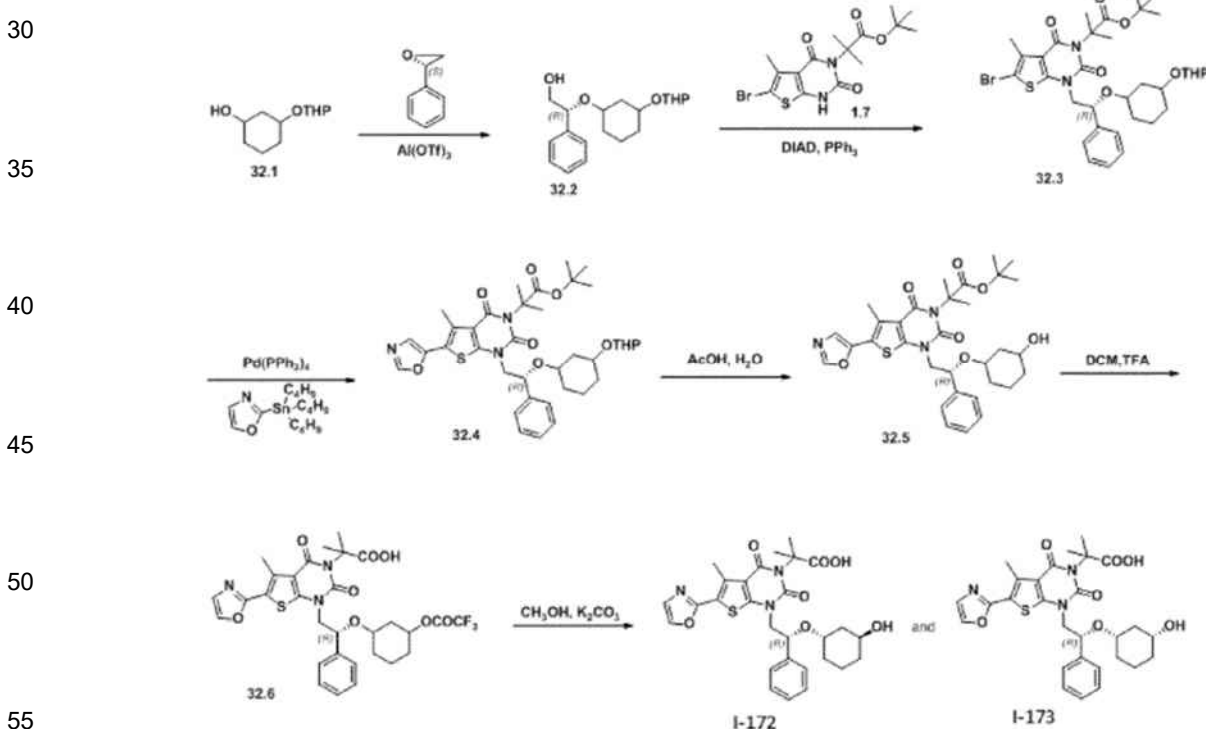
5 [0352] **Síntesis de los Compuestos I-170 y I-171.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó metanol (5 mL), el compuesto **31.7** (100 mg, 0,16 mmol, 1,00 equiv) y metanoperoxoato de potasio (50 mg, 0,36 mmol, 2,24 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto bruto (100 mg) se purificó mediante HPLC preparativa en las siguientes condiciones (Waters): Columna: columna XBridge Prep C18 OBD, 5 μ m, 19*150 mm; fase móvil: agua (50 mM NH_4HCO_3) y CH_3CN (10 % CH_3CN hasta 27 % en 2 min, mantener al 27 % en 15 min, hasta 95 % en 2 min, hasta 10 % en 2 min); detector: UV 254/220 nm. La purificación proporcionó 0,024 g (57 %) del Compuesto **I-170** como un sólido blanco ($t_R = 10,28$ min) y 0,023 g (57 %) del Compuesto **I-171**, también como un sólido blanco ($t_R = 11,62$ min).

15 [0353] **Datos analíticos para el Compuesto I-170:** EM (ES): m/z 528 (M+H)⁺. ¹H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 0,74-0,81 (m, 3H), 1,81 (m, 7H), 2,83 (s, 3H), 3,24 (m, 4H), 3,88 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,44 (m, 4H), 7,98 (s, 1H).

20 [0354] **Datos analíticos para el Compuesto I-171:** EM (ES): m/z 528 (M+H)⁺. ¹H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 0,74-0,81 (m, 3H), 1,81 (m, 7H), 2,83 (s, 3H), 3,24 (m, 4H), 3,88 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,44 (m, 4H), 7,98 (s, 1H).

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

[0355]



[0356] **Síntesis del compuesto 32,6.** El compuesto **32,6** se preparó a partir de **32,1** y **1,7** de manera análoga a la Síntesis del compuesto **30.6**. Se aisló un aceite incoloro con un rendimiento global del 14 % a partir de **1,7** (1 % a partir de **32,1**).

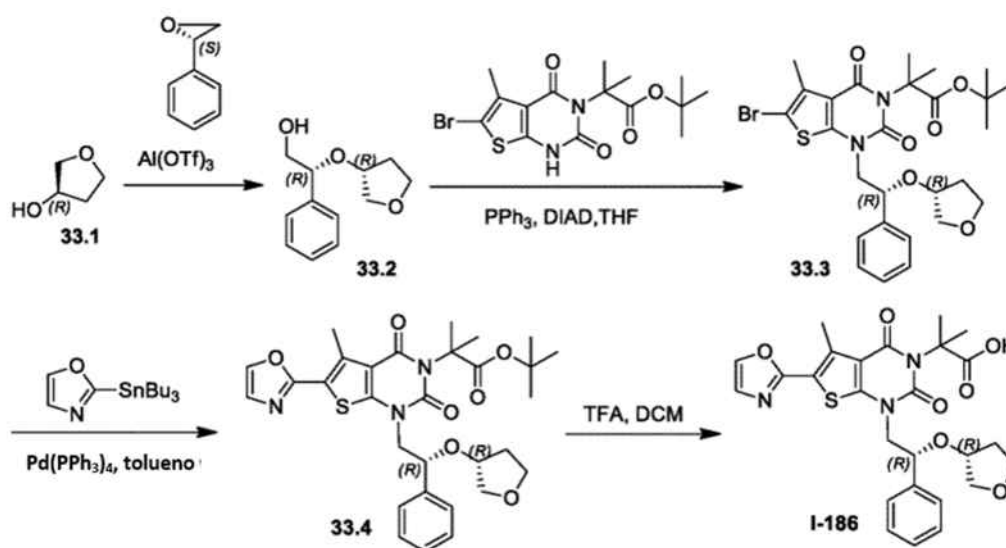
60 [0357] **Síntesis de los Compuestos I-172 y I-173.** En un matraz de fondo redondo de 50 mL se colocó metanol (5 mL), el compuesto **32.6** (100 mg, 0,15 mmol, 1,00 equiv) y carbonato de potasio (80 mg, 0,58 mmol, 3,76 equiv). La solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto bruto (100 mg) se purificó mediante HPLC preparativa en las siguientes condiciones (Waters): Columna: XBridge Prep C18 OBD, 5 μ m, 19*150 mm; fase móvil: agua (50 mM NH_4HCO_3) y CH_3CN (17,0 % CH_3CN hasta 40,0 % en 10 min, hasta 95,0 % en 2 min, hasta 17,0 % en 2 min); detector: UV 254,220 nm. La purificación proporcionó 17,2 mg (42 %) del Compuesto **I-172** como un sólido blanco y 16,1 mg (40 %) del Compuesto **I-173**, también como un sólido blanco.

[0358] Datos analíticos para el Compuesto I-172: EM (ES): m/z 554 (M+H)⁺. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,88 (m, 1H), 1,20 (m, 3H), 1,35 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,80 (m, 6H), 2,10 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 3,20 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 7,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 6,8, 14,4 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 7,6, 15,2 Hz, 2H), 7,50 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,99 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

[0359] Datos analíticos para el Compuesto I-173: EM (ES): m/z 554 (M+H)⁺. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 1,20 (m, 3H), 1,35 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,82 (m, 6H), 2,04 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 3,47 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,70 (m, 1H), 4,33 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 5,05 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,35 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,99 (s, 1H).

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

[0360]



[0361] Síntesis del compuesto 33,4. El compuesto 33,4 se preparó a partir de 33,1 de manera análoga a la Síntesis del compuesto 14,4. Se aisló un sólido blanco con un rendimiento global del 6 % a partir de 33,1.

[0362] Síntesis del compuesto 1-186. En un matraz de fondo redondo de 50 mL se colocó diclorometano (5 mL), el compuesto 33,4 (120 mg, 0,21 mmol, 1,00 equiv) y ácido trifluoroacético (1 mL). La solución se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (100:1). El producto (100 mg) así obtenido se volvió a purificar mediante HPLC preparativa flash en las siguientes condiciones (IntelFlash-1): Columna: gel de sílice C18; fase móvil: acetonitrilo:agua = 0:100 aumentando a acetonitrilo:agua = 100:0 en 25 min; detector: UV 254 nm. La purificación proporcionó 72,7 mg (67 %) del Compuesto I-186 como un sólido blanco. EM (ES): m/z 526 (M+H)⁺, 548 (M+Na)⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,59-1,60 (m, 6H), δ 1,64-1,67 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 3,27-3,32 (m, 1H), 3,40-3,43 (m, 1H), 3,49-3,55 (m, 2H), 3,70-3,78 (m, 1H), 3,92 (s, 1H), 4,05-4,11 (m, 1H), 4,77-4,80 (m, 1H), 7,28-7,39 (m, 6H), 8,19 (s, 1H).

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

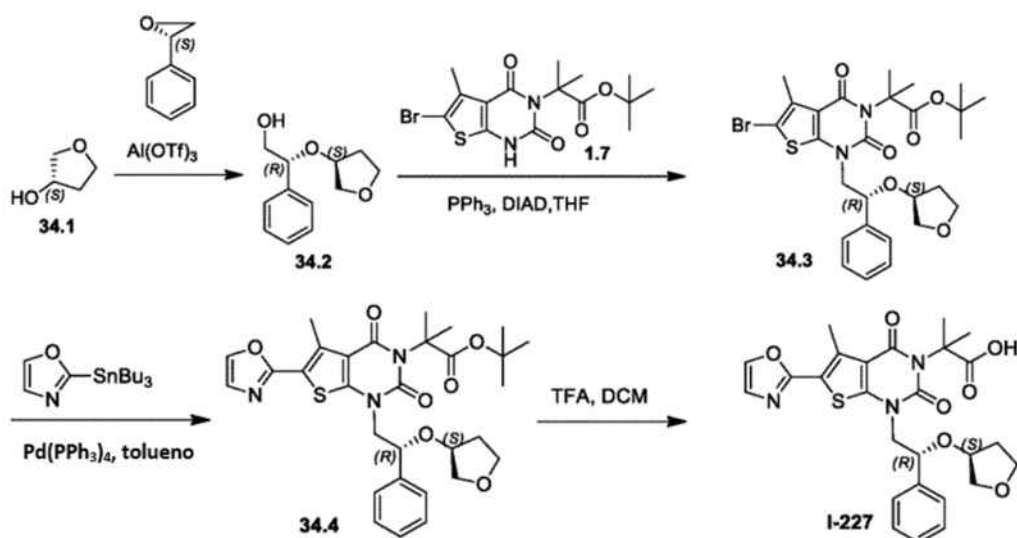
[0363]

5

10

15

20



[0364] Síntesis del compuesto **34.4**. El compuesto **34.4** se sintetizó de manera análoga a la Síntesis del compuesto **33.4**. Se aisló un sólido blanco con un rendimiento global del 12 % a partir de **34.1**.

25

30

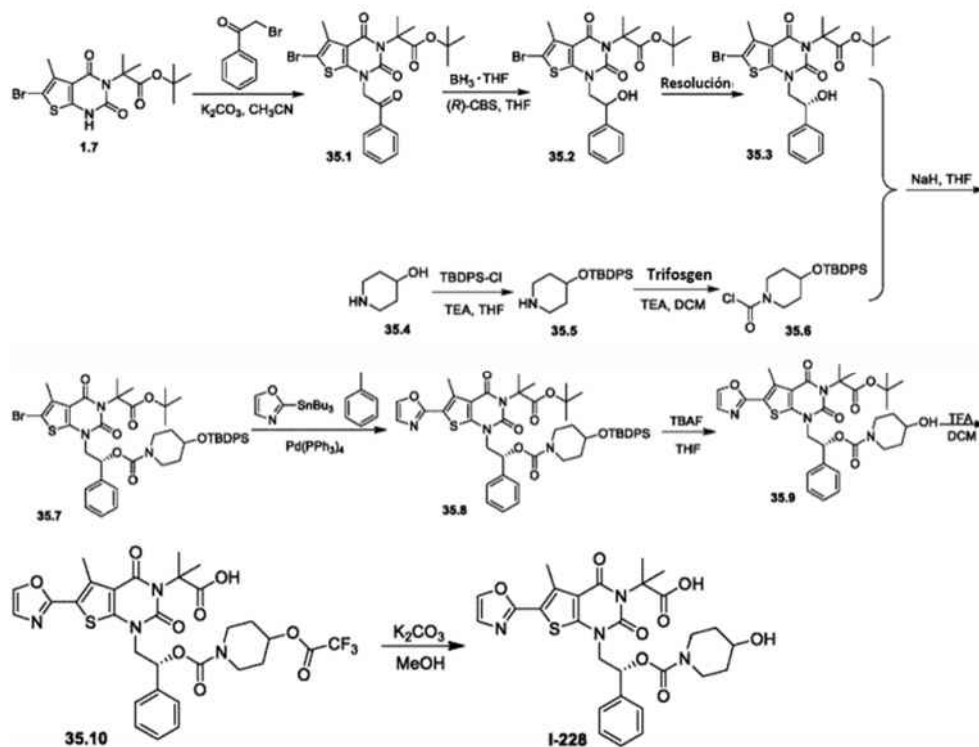
[0365] Síntesis del compuesto **1-227**. En un matraz de fondo redondo de 50 mL se colocó diclorometano (5 mL), **34.4** (170 mg, 0,29 mmol, 1,00 equiv) y ácido trifluoroacético (1 mL). La solución se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (100:1). El producto (120 mg) así obtenido se volvió a purificar mediante HPLC preparativa flash en las siguientes condiciones (IntelFlash-1): Columna: gel de sílice C18; fase móvil: acetonitrilo:agua = 0:100 aumentando a acetonitrilo:agua = 100:0 en 29 min; Detector, UV 254 nm. La purificación proporcionó 53,3 mg (35 %) del Compuesto **I-227** como un sólido blanco. EM (ES): m/z 526 (M+H)⁺, 548 (M+Na)⁺ ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,59-1,60 (m, 6H), 1,64-1,67 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 3,60-3,72 (m, 4H), 3,81-3,88 (m, 1H), 4,11-4,25 (m, 2H), 4,89-4,95 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,33-7,37 (m, 1H), 7,4 3 (t, $J = 7,6$, 2H), 7,51 (d, $J = 7,2$, 2H), 7,98 (s, 1H).

35

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

[0366]

40



5 **[0367] Síntesis del compuesto 35.5.** En un matraz de fondo redondo de 250 mL se colocó una solución de piperidin-4-ol (4 g, 39,55 mmol, 1,00 equiv) en tetrahidrofurano (100 mL), TEA (12 g, 118,59 mmol, 3,00 equiv) y terc-butil(cloro)difenilsilano (16 g, 58,21 mmol, 1,47 equiv.). La solución resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron. El filtrado se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). La purificación proporcionó 1,1 g (8 %) de 4-[(tercbutildifenilsilil)oxi]piperidina como un aceite incoloro.

10 **[0368] Síntesis del compuesto 35.6.** En un matraz de fondo redondo de 50 mL se colocó una solución de 4-[(tercbutildifenilsilil)oxi]piperidina (1,00 g, 2,95 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (20 mL), trietilamina (780 mg, 7,71 mmol, 2,62 equiv), carbonato de ditriclorometilo (2,07 g, 6,98 mmol, 2,37 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después de lo cual se diluyó con 40 ml de DCM y se lavó con 3x15 mL de agua y 2x20 mL de cloruro sódico (sat.). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:4). La purificación proporcionó 1,15 g (97 %) de 35,6 como un aceite de color amarillo claro.

15 **[0369] Síntesis del compuesto 35,1.** A una solución del intermedio 1,7 (1,5 g, 3,72 mmol, 1,00 equiv) en CH₃CN (20 mL) se le añadió carbonato de potasio (1,54 g, 11,14 mmol, 3,00 equiv) y 2-bromo-1-feniletano-1-ona (770 mg, 3,87 mmol, 1,05 equiv.). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 20 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 30 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 2x40 mL de cloruro de sodio (sat.). La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación proporcionó 1,8 g (93 %) de 35,1 como un sólido blanco.

20 **[0370] Síntesis del compuesto 35,2.** En un matraz de fondo redondo de 50 mL se colocó una solución de 35,1 (1,5 g, 2,88 mmol, 1,00 equiv) en tetrahidrofurano (15 mL) y (R)-CBS (239 mg, 0,86 mmol, 0,30 equiv). Esto fue seguido por la adición de una solución de BH₃-THF (4 ml, 1,50 equivalentes) en tetrahidrofurano (5 mL) gota a gota con agitación durante 8 horas. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 15 ml de NH₄Cl (sat.). La solución resultante se extrajo con 3 x 20 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 2x30 mL de cloruro de sodio (sat.). La mezcla se secó y se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:15). La purificación proporcionó 1,4 g (93 %) de 35,2 como un sólido blanco.

25 **[0371] Síntesis del compuesto 35,3.** Los enantiómeros del compuesto 35,2 (1,4 g, 2,67 mmol, 1,00 equiv) se separaron mediante SFC preparativa en las siguientes condiciones: Columna: Phenomenex Lux 5u Cellulose-3, 5*25 cm, 5 µm; fase móvil: CO₂ (80 %), metanol (20 %); detector: UV 254 nm. La purificación proporcionó 0,98 g de 35,3 como un sólido blanco.

30 **[0372] Síntesis del compuesto 35,7.** A una solución de 35,3 (300 mg, 0,57 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (10 mL) se le añadió hidruro de sodio (69 mg, 1,73 mmol, 3,00 equiv., 60 %) a 0 °C en N₂. La mezcla se agitó durante 30 min y luego se añadió una solución de 35,6 (238 mg, 0,59 mmol, 1,50 equiv) en tetrahidrofurano (3 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 10 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 20 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 2x20 mL de cloruro de sodio (sat.). La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:6). La purificación proporcionó 360 mg (71 %) de 35,7 como un sólido blanco.

35 **[0373] Síntesis del compuesto 35,8.** En un matraz de fondo redondo de 25 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 35,7 (140 mg, 0,16 mmol, 1,00 equiv), Pd(PPh₃)₄ (28 mg, 0,02 mmol, 0,15 equiv), 2-(tributilestannil)-1,3-oxazol (85 mg, 0,24 mmol, 1,51 equivalentes) y tolueno (5 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a 110 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:40). La purificación proporcionó 100 mg (72 %) de 35,8 como un aceite incoloro.

40 **[0374] Síntesis del compuesto 35,9.** En un matraz de fondo redondo de 50 mL se colocó tetrahidrofurano (5 mL) y 35,8 (100 mg, 0,11 mmol, 1,00 equiv). A esto le siguió la adición de TBAF (33 mg, 0,13 mmol, 1,11 equiv) en porciones. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 0,5 ml de agua. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación proporcionó 50 mg (69 %) de 35,9 como un aceite amarillo.

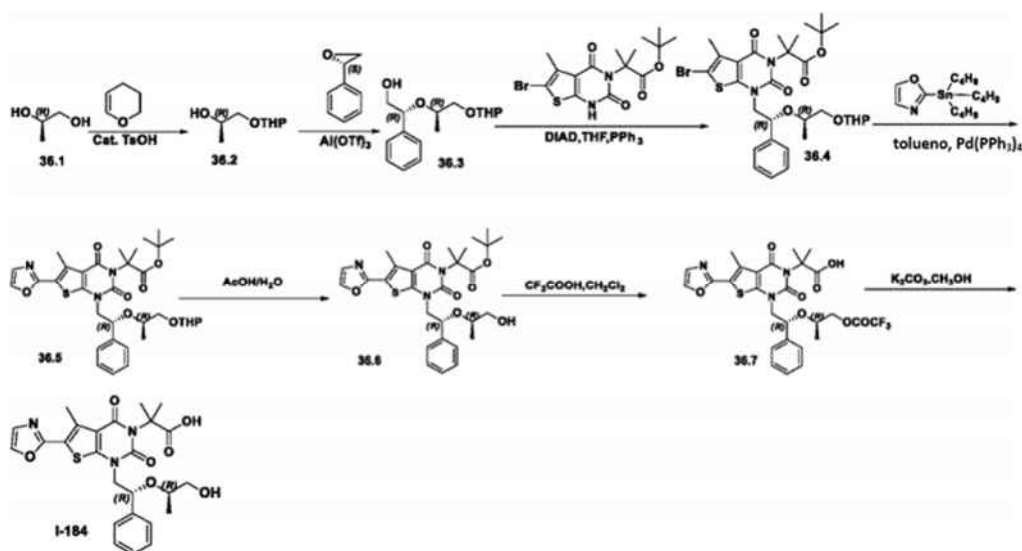
45 **[0375] Síntesis del compuesto 35,10.** En un matraz de fondo redondo de 50 mL se colocó diclorometano (5 mL), 35,9 (50 mg, 0,08 mmol, 1,00 equiv) y ácido trifluoroacético (1 mL). La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (100:1). La purificación proporcionó 40 mg (en bruto) de 35,10 como un aceite incoloro.

50 **[0376] Síntesis del compuesto 1-228.** En un matraz de fondo redondo de 50 mL se colocó 35,10 (40 mg, 0,06 mmol, 1,00 equiv), carbonato de potasio (21 mg, 0,15 mmol, 2,58 equiv) y metanol (5 mL). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron. El valor de pH del filtrado se ajustó a 6 con TFA. La mezcla resultante

se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (100:1). La purificación proporcionó 22,7 mg (66 %) del Compuesto **I-228** como un sólido blanco. EM (ES): m/z 583 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,05-1,40 (m, 2H), 1,67-1,74 (m, 2H), 1,80 (s, 6H), 2,84 (s, 3H), 3,03-3,23 (m, 2H), 3,50-4,16 (m, 4H), 4,33-4,43 (m, 1H), 6,19-6,22 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,36-7,51 (m, 5H), 7,99 (s, 1H).

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

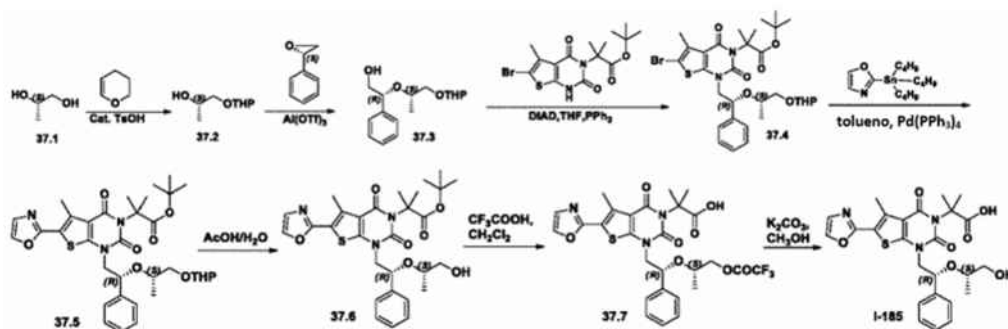
[0377]



[0378] Se preparó el compuesto **I-184** de manera análoga al Ejemplo 31. Purificación: cromatografía en capa fina desarrollada con diclorometano/metanol (40:1). Se aisló un sólido blanco con un rendimiento global del 0,17 % a partir de **36,1**. EM (ES): m/z 514 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 0,94 (s, 3H), 1,75-1,78 (d, 6H), 2,77 (s, 3H), 3,42-3,47 (m, 2H), 3,87-3,95 (m, 1H), 4,11-4,17 (m, 1H), 4,94-4,98 (m, 1H), 7,24-7,50 (m, 6H), 7,94 (s, 1H).

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

[0379]

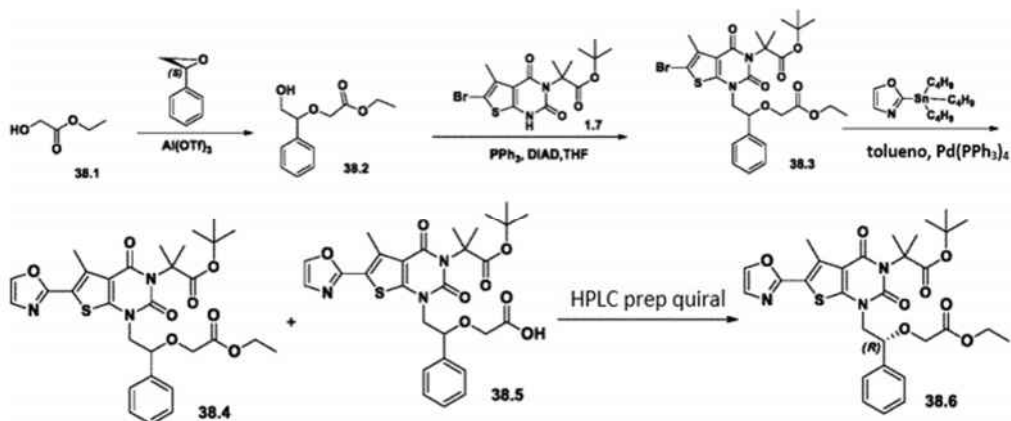


[0380] El compuesto **I-185** se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 31. Se aisló un sólido blanco con un rendimiento total del 0,061 % a partir de **37,1**. EM (ES): m/z 514 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 0,94 (s, 3H), 1,76 (s, 6H), 2,76 (s, 3H), 3,42-3,48 (m, 2H), 3,89-3,97 (m, 1H), 4,08-4,14 (m, 1H), 5,03-5,08 (m, 1H), 7,24-7,45 (m, 6H), 7,94 (s, 1H).

Ejemplo 38: Síntesis del Intermedio 38.6.

[0381]

5



10

15

[0382] Síntesis del compuesto 38,4. El compuesto **38,4** se preparó a partir de **38,1** de manera análoga a la Síntesis del compuesto **14,4**. Se aisló un sólido blanco con un rendimiento global del 16 % a partir de **1,7** (1,1 % a partir de **38,1**). También se aisló el subproducto **38,5**.

20

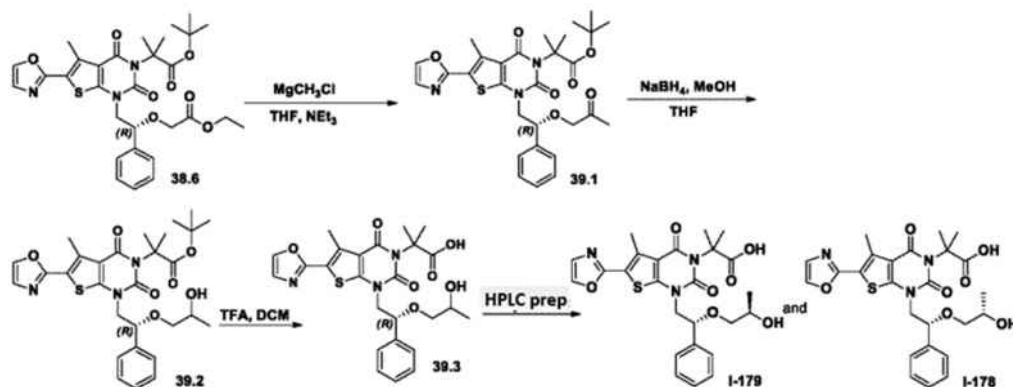
[0383] Síntesis del compuesto 38,6. Los enantiómeros de **38,4** (240 mg) se separaron mediante HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): Columna: Chiralpak IC (SFC), 2·25 cm, 5 μm; fase móvil: hexanos y etanol (mantener en etanol al 25,0 % durante 25 min); detector: UV 220/254. Se obtuvieron 160 mg de un producto sólido blanco.

25

Ejemplo 39: Síntesis de ácido 2-[1-[(2R)-2-[(2R)-2-hidroxiopropoxi]-2-feniletil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (1-179) y Ejemplo 40: ácido 2-[1-[(2R)-2-[(2S)-2-hidroxiopropoxi]-2-feniletil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (1-178).

30

[0384]



35

40

45

[0385] Síntesis del compuesto 39,1. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml se colocó **38,6** (160 mg, 0,27 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (20 mL) y Et₃N (54,1 mg, 0,54 mmol, 2,00 equiv). A esto le siguió la adición de cloro(metil)magnesio (0,26 ml, 3 M) en porciones. La solución resultante se agitó durante 3 h a -50 °C. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 20 ml de NH₄Cl (sat., acuoso). La solución resultante se extrajo con 2x30 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:15). La purificación proporcionó 40 mg (26 %) de **39,1** como un sólido blanco.

50

55

[0386] Síntesis del compuesto 39,2. En un matraz de fondo redondo de 25 mL se colocó **39,1** (40 mg, 0,07 mmol, 1,00 equiv), metanol (10 mL) y NaBH₄ (2,6 mg, 0,07 mmol, 0,98 equiv). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 10 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 2x15 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas y secadas en un horno a presión reducida. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). La purificación proporcionó 30 mg (75 %) de **39,2** como un sólido blanco.

60

[0387] Síntesis del compuesto 39,3. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se colocó **39,2** (30 mg, 0,05 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (5 mL) y ácido trifluoroacético (1 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina

65

desarrollada con diclorometano/metanol (20:1) para proporcionar 20 mg (74 %) de **39,3** como un sólido blanco.

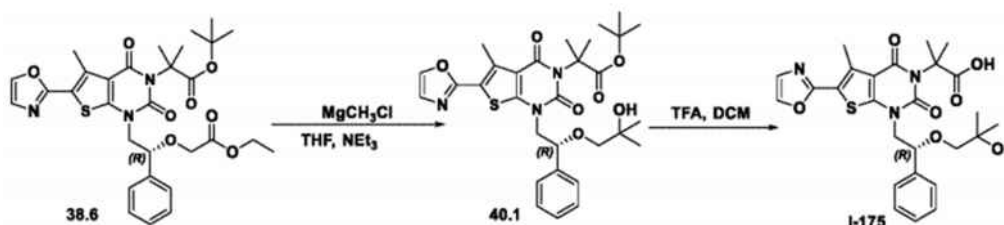
[0388] Resolución de los compuestos I-179 y I-178. Los enantiómeros de **39,3** (20 mg) se purificaron por HPLC preparativa en las siguientes condiciones (Waters): Columna: XBridge Prep Phenyl OBD 5 μ m, 19*150 mm; fase móvil: agua (50 mM NH_4HCO_3) y CH_3CN (5,0 % CH_3CN hasta 95,0 % en 10 min, mantener al 95,0 % en 2 min y luego bajar al 5,0 % en 2 min); detector: UV 254/220 nm. La purificación proporcionó 6,7 mg (34 %) del Compuesto **I-179** como un sólido blanco y 2,3 mg (12 %, $t_R = 9,47$ min) del Compuesto **I-178** como un sólido blanco.

[0389] Datos analíticos para el Compuesto I-179: EM (ES): m/z 514 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 0,94 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,75 (s, 6H), 2,76 (s, 3H), 3,05 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 7,22-7,46 (m, 6H), 7,92 (s, 1H).

[0390] Datos analíticos para el Compuesto I-178: EM (ES): m/z 514 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 0,94 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,75 (s, 6H), 2,76 (s, 3H), 3,05 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 7,22-7,48 (m, 6H), 7,93 (s, 1H).

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

[0391]

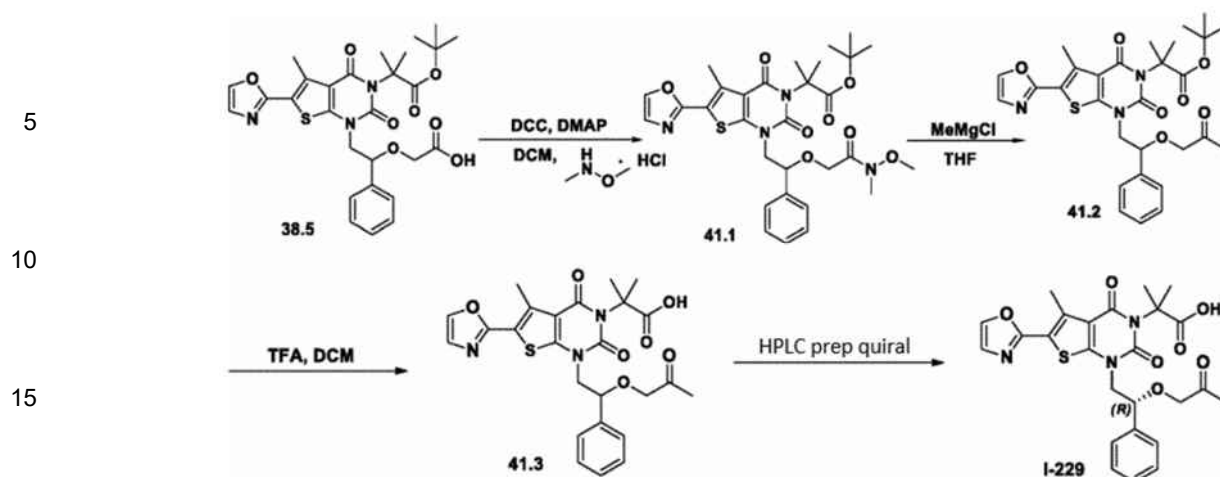


[0392] Síntesis del compuesto 40.1. En un matraz de fondo redondo de 25 mL, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó el intermedio **38,6** (160 mg, 0,27 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (10 mL), Et_3N (54,1 mg, 0,54 mmol, 2,00 equivalente). A esto le siguió la adición de cloro(metil)magnesio (0,26 ml, 3 M) gota a gota con agitación a -78 °C. La solución resultante se agitó durante 3 h a -50 °C. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 10 ml de NH_4Cl (sat., ac.). La solución resultante se extrajo con 3x15 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). La purificación proporcionó 40 mg (26 %) de **40,1** como un sólido blanco.

[0393] Síntesis del compuesto I-175. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se colocó el compuesto **40,1** (40 mg, 0,07 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (5 mL) y ácido trifluoroacético (1 mL). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (20:1). La purificación proporcionó 23,4 mg (65 %) del Compuesto **I-175** como un sólido blanco. EM (ES): m/z 528 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 0,97 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,77 (s, 6H), 2,76 (s, 6H), 3,00 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,13 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,91 (dd, $J = 14,4, 9,0$ Hz, 1H), 4,19 (dd, $J = 14,4, 3,9$ Hz, 1H), 7,24-7,44 (m, 6H), 7,92 (s, 1H).

Ejemplo 41: Síntesis de ácido 2-metil-2-[5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1-[(2R)-2-(2-oxopropoxi)-2-feniletil]-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]propanoico (I-229).

[0394]



[0395] **Síntesis del compuesto 41,1.** El Compuesto **1-229** se preparó de manera análoga al Compuesto **1-121** (Ejemplo 4). Se aislaron 100 mg (46 %) de **41,1** como un sólido blanco.

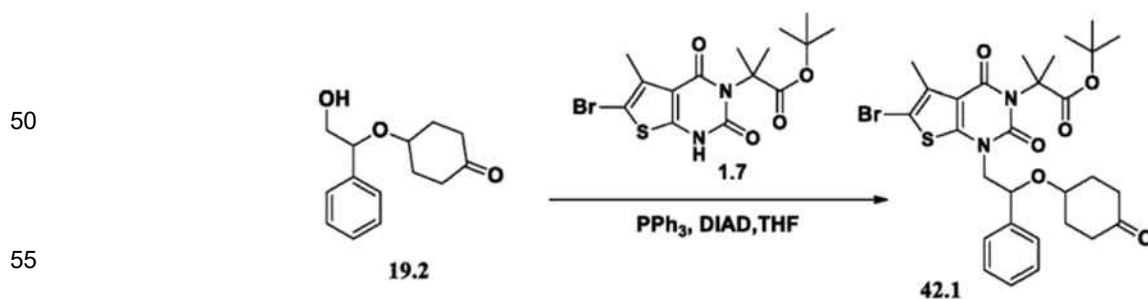
[0396] **Síntesis del compuesto 41,2.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó **41,1** (100 mg, 0,16 mmol, 1,00 equiv) y tetrahidrofurano (10 mL). Esto fue seguido por la adición de cloro (metil) magnesio (3 M) (0,05 ml, 2,00 equiv) gota a gota con agitación a -50 °C. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). La purificación proporcionó 55 mg (59 %) de **41,2** como un sólido blanco.

[0397] **Síntesis del compuesto 41,3.** En un matraz de fondo redondo de 10 mL se colocó ácido trifluoroacético (1 mL), **41,2** (55 mg, 0,10 mmol, 1,00 equiv) y diclorometano (5 mL). La solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (40:1). La purificación proporcionó 10 mg (20 %) de **41,3** como un sólido blanco.

[0398] **Síntesis del compuesto 1-229.** El producto bruto (1 g) se purificó mediante HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): Columna: Chiralpak IC, 2 x 25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos (0,1 % TFA) y etanol (0,1 % TFA) (mantener al 15 % de etanol (0,1 % TFA) en 30 min); detector: UV 220/254 nm. La purificación proporcionó 3,0 mg (30 %) del Compuesto **1-229** como un sólido blanco. EM (ES): m/z 512 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 1,82 (s, 6H), 1,98 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 3,88-4,07 (m, 3H), 4,26 (d, 1H), 4,94 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,38-7,49 (m, 5H), 7,98 (s, 1H).

Ejemplo 42: Síntesis del intermedio 42.1.

[0399]



[0400] **Síntesis del intermedio 42.1.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó **19,2** (1,6 g, 6,83 mmol, 1,84 equiv), tetrahidrofurano (60 mL), DIAD (1,5 g, 7,42 mmol, 1,99 equiv), PPh₃ (1,9 g, 7,24 mmol, 1,95 equiv) y **1,7** (1,5 g, 3,72 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50). La purificación proporcionó 1 g (43 %) del intermedio **42,1** como un sólido blanco.

[0401] **Ejemplo 43: Síntesis de ácido 2-(1-((R)-2-(((1R,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)oxi)-2-feniletil)-5-metil-6-1,2-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metilpropanoico (1-163).**

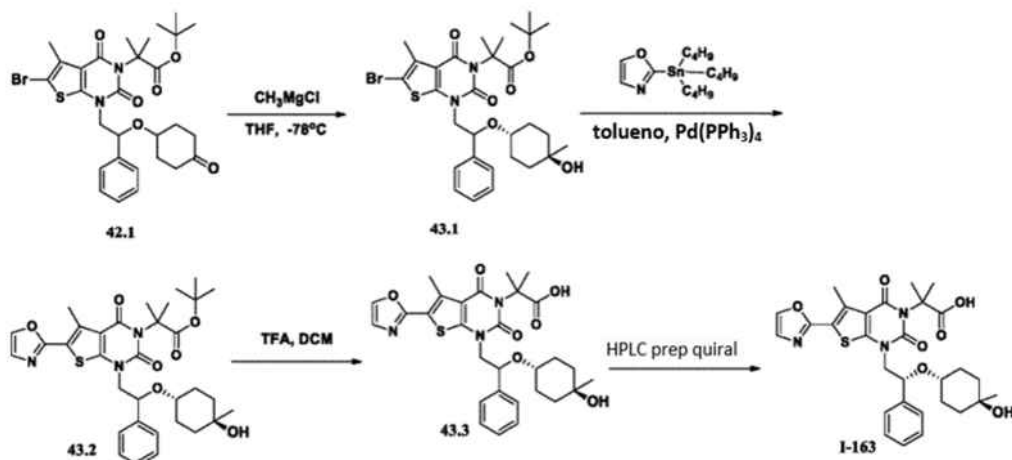
[0401]

5

10

15

20



25

30

[0402] Síntesis del compuesto 43,1. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó el intermedio **42,1** (500 mg, 0,81 mmol, 1,00 equiv) y tetrahidrofurano (25 mL). A esto le siguió la adición de cloro(metil)magnesio (0,52 ml, 3 M) gota a gota con agitación a -78°C . La solución resultante se agitó durante 4 h a -50°C en un baño de nitrógeno líquido. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 10 ml de NH_4Cl (sat., ac.). La solución resultante se extrajo con 2x30 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación proporcionó 125 mg (24 %) de **43,1** como un sólido blanco.

35

[0403] Síntesis del compuesto 1-163. El compuesto **I-163** se preparó a partir de **43,1** de manera análoga al Ejemplo 14. Condiciones de purificación: los enantiómeros de **43,3** (40 mg) se purificaron mediante HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): Columna: Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 μm ; fase móvil: hexanos y etanol (mantener en etanol al 20,0 % durante 12 min); detector: UV 220/254 nm. Se obtuvieron 6,8 mg (sólido blanco) de producto con un rendimiento global del 0,13 % a partir de **42,1**. EM (ES): m/z 568 ($\text{M}+\text{H}^+$), 590 ($\text{M}+\text{Na}^+$). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0,91 (s, 3H), 1,03 (m, 2H), 1,21-1,42 (m, 6H), 1,61 (s, 6H), 2,69 (s, 3H), 3,03 (m, 1H), 3,61-4,07 (m, 3H), 4,82 (m, 1H), 7,28-7,37 (m, 6H), 8,17 (s, 1H).

40

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

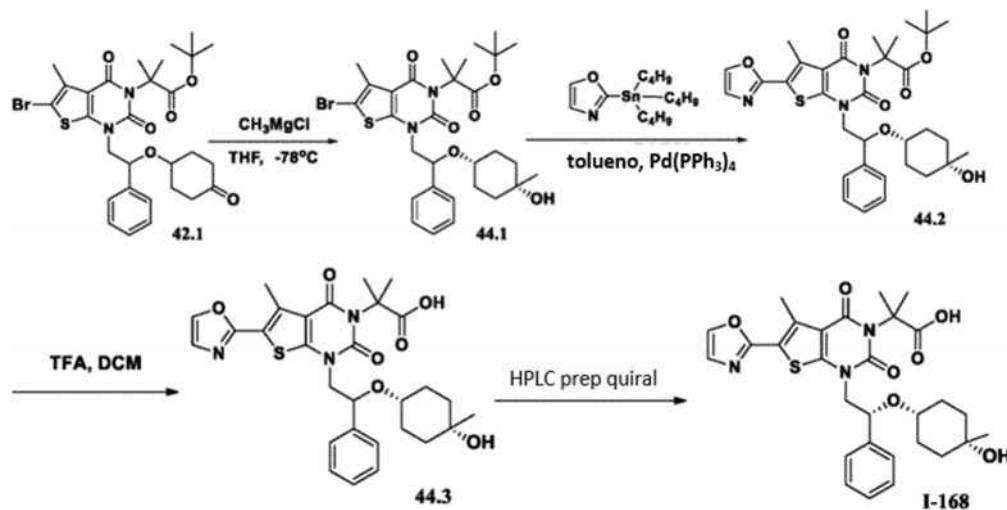
[0404]

45

50

55

60



65

[0405] Se preparó el compuesto **I-168** de manera análoga al Ejemplo 43. Se aisló un sólido blanco con un rendimiento total del 5,1 % a partir de **42,1**. EM (ES): m/z 568 ($\text{M}+\text{H}^+$), 590 ($\text{M}+\text{Na}^+$). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 0,81 (s, 3H), 0,99 (m, 1H), 1,14 (m, 2H), 1,25-1,61 (m, 5H), 1,78 (m, 6H), 2,77 (s, 3H), 3,51 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 7,25-7,47 (m, 6H), 7,95 (s, 1H).

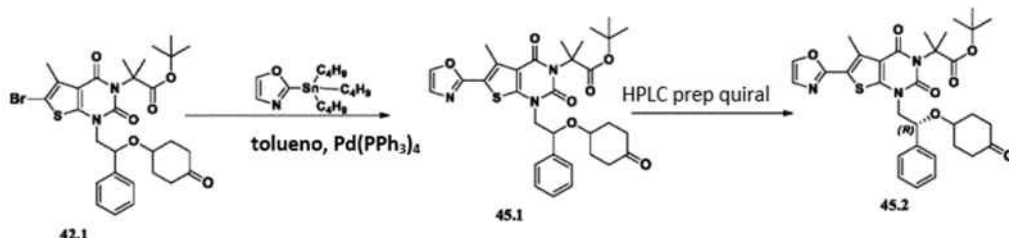
Ejemplo 45: Síntesis del intermedio 45,2.

[0406]

5

10

15



[0407] **Síntesis del compuesto 45,1.** El compuesto **45,1** se preparó a partir de 2-(tributylestannil)oxazol y **42,1** de manera análoga a la síntesis de **I-120** (Ejemplo 2). Se aisló un sólido blanco con un rendimiento del 45 %.

20

[0408] **Síntesis del intermedio 45,2.** Los enantiómeros de racémico **45,1** (220 mg) se separaron mediante HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): Columna: Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 μm; fase móvil: hexanos (TEA al 0,1 %) e IPA (mantener en IPA al 25,0 % durante 40 min); detector: UV 220/254 nm. Se obtuvieron 80 mg (sólido blanco) del producto.

25

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

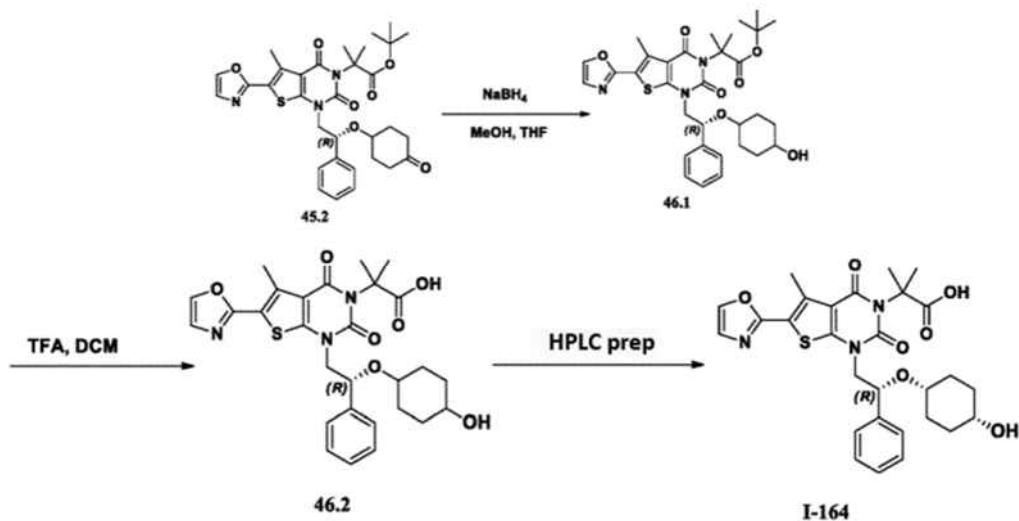
[0409]

30

35

40

45



50

[0410] **Síntesis de 46.1.** En un matraz de fondo redondo de 50 mL se colocó el intermedio **45,2** (40 mg, 0,07 mmol, 1,00 equiv), metanol (10 mL) y NaBH₄ (3,7 mg, 0,10 mmol, 1,53 equiv). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, después de lo cual se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) para dar 35 mg (87 %) de **46,1** como un sólido blanco.

55

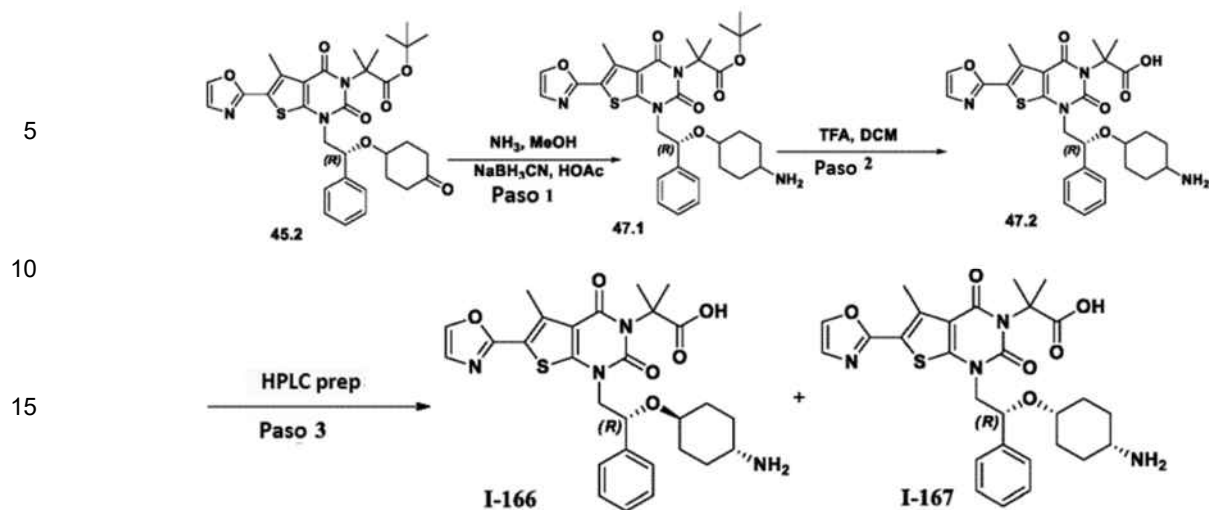
[0411] **Síntesis del compuesto I-164.** El compuesto **I-164** se preparó a partir de **46,1** de manera análoga al compuesto **2.5**. Se aisló un sólido blanco con un rendimiento del 28 % de **46,1**. Condiciones de purificación: El producto bruto (30 mg) se purificó mediante HPLC preparativa en las siguientes condiciones (Waters): Columna: columna XBridge Shield RP18 OBD, 5 μm, 19*150 mm; fase móvil: agua (50 mM NH₄HCO₃) y CH₃CN (6,0 % CH₃CN hasta 50,0 % en 14 min); detector: UV 254/220 nm. La purificación proporcionó 9 mg del Compuesto **I-164** (tR = 7,86 min) como un sólido blanco. EM (ES): m/z 554 (M+H)⁺, 576 (M+Na)⁺, 617 (M+Na+CH₃CN)⁺.

60

Ejemplo 47: Síntesis de ácido 2-(1-((R)-2-(((1R,4R)-4-aminociclohexil)oxi)-2-feniletíl)-5-metil-6-(oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metilpropanoico (I-166) y Ejemplo 48: Síntesis de ácido 2-(1-((R)-2-(((1S,4S)-4-aminociclohexil)oxi)-2-feniletíl)-5-metil-6-(oxazol-2-yl)-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metilpropanoico (I-167).

65

[0412]



[0413] **Síntesis del compuesto 47,1.** En un matraz de fondo redondo de 50 mL se colocó el intermedio **45,2** (40 mg, 0,07 mmol, 1,00 equiv), metanol/ NH_3 (10 mL), ácido acético (4 mg, 0,07 mmol, 1,01 equiv) y NaBH_3CN (8 mg, 0,13 mmol, 1,93 equiv.). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después de lo cual se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa con DCM/metanol (1:20) para dar 26 mg (65 %) de **47,1** como un sólido blanco.

[0414] **Síntesis del compuesto 47,2.** El compuesto **47,2** se preparó a partir de **47,1** de manera análoga al compuesto 2.5. Se aisló un sólido blanco con un rendimiento del 64 %.

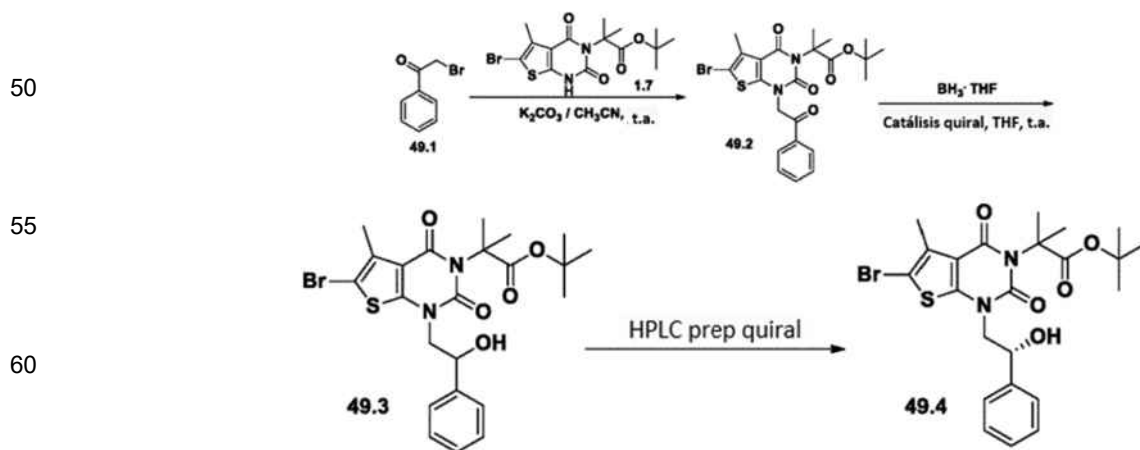
[0415] **Síntesis de los Compuestos I-166 y I-167.** Los enantiómeros de **47,2** (15 mg) se separaron por HPLC preparativa en las siguientes condiciones (Waters): Columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD, 5 μm , 19*150 mm; fase móvil: agua (con NH_4HCO_3 50 mM) y CH_3CN (20,0 % CH_3CN hasta 80,0 % en 25 min); detector: UV 254/220 nm. Se obtuvieron 0,6 mg del Compuesto **I-166** ($t_R = 18,73$ min; sólido blanco, 5,1 % de rendimiento de **47,2**) y 0,5 mg del Compuesto **I-167** ($t_R = 22,06$ min; sólido blanco, 1,9 % de rendimiento de **47,2**).

[0416] **Datos analíticos para el Compuesto I-166:** EM (ES): m/z 553 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 0,82-0,86 (m, 2H), 1,09-1,26 (m, 12H), 1,76-1,95 (m, 10H), 2,77 (s, 3H), 3,41-3,70 (m, 2H), 4,96-5,01 (m, 2H), 7,23-7,47 (m, 6H), 7,93 (s, 1H).

[0417] **Datos analíticos para el Compuesto I-167:** EM (ES): m/z 553 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 1,18-1,78 (m, 14H), 1,90-1,95 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,86-2,91 (m, 1H), 3,45-3,51 (m, 1H), 3,92-3,96 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,85-5,04 (m, 1H), 7,25-7,57 (m, 6H), 7,95 (s, 1H).

Ejemplo 49: Síntesis del Intermedio 49,4.

[0418]



[0419] **Síntesis del compuesto 49,2.** A una solución de **1,7** (1.5 g, 3.72 mmol, 1,00 equiv) en CH_3CN (20 mL) se le agregó carbonato de potasio (1.54 g, 11.14 mmol, 3,00 equiv) y 2-bromo-1-feniletano-1-ona (770 mg, 3,87 mmol, 1,05

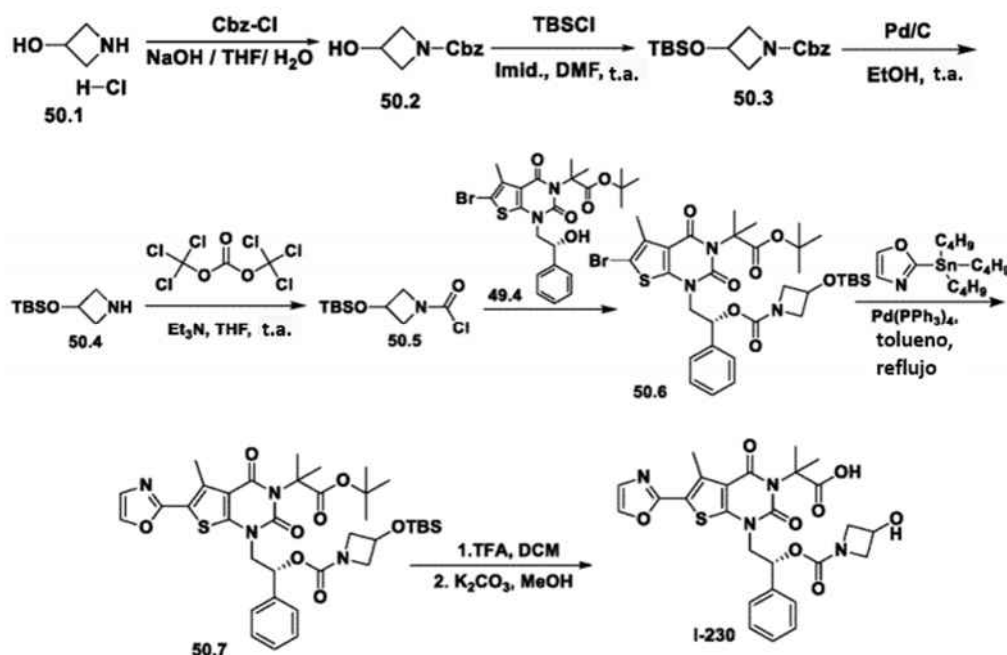
equiv.). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 20 ml de agua. La mezcla se extrajo con 3x30 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con 2x40 mL de cloruro de sodio (sat.), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación proporcionó 1,8 g (93 %) de **49,2** como un sólido blanco.

[0420] Síntesis del compuesto 49,3. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó una solución de **49,2** (1,5 g, 2,88 mmol, 1,00 equiv) y (*R*)-CBS (239 mg, 0,86 mmol, 0,30 equiv) en tetrahidrofurano (15 mL). Esto fue seguido por la adición de una solución de BH₃-THF (4 ml, 1,50 equivalentes) en tetrahidrofurano (5 mL) gota a gota con agitación durante 8 h. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 15 ml de NH₄Cl (sat., ac.). La mezcla se extrajo con 3x20 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y lavaron con 2x30 mL de cloruro de sodio (sat.). El sólido se secó en un horno a presión reducida. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:15). La purificación proporcionó 1,4 g (93 %) de **49,3** como un sólido blanco.

[0421] Síntesis del compuesto 49,4. Los enantiómeros de **49,3** (1,4 g, 2,67 mmol, 1,00 equiv) se separaron mediante SFC preparativa en las siguientes condiciones: Columna: Phenomenex Lux 5u Cellulose-3, 5x25 cm, 5 μm; fase móvil: CO₂ (80 %), metanol (20 %); detector: UV 254 nm. La purificación proporcionó 0,98 g de **49,4** como un sólido blanco, así como 0,3 g de terc-butil 2-[6-bromo-1-[(2*S*)-2-hidroxi-2-feniletil]-5-metil-2,4-dioxo-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3-*il*]-2-metilpropanoato, también como un sólido blanco.

Ejemplo 50: Síntesis de ácido 2-[1-[(2*R*)-2-[(3-hidroxiacetidin-1-il)carboniloxi]-2-feniletil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3-*il*]-2-metilpropanoico (I-230).

[0422]



[0423] Síntesis del compuesto 50,2. A una solución de clorhidrato de azetidina-3-ol (2 g, 18,26 mmol, 1,00 equiv) e hidróxido de sodio (1,53 g, 38,25 mmol, 2,10 equiv) en agua (10 mL) y tetrahidrofurano (25 mL) se añadió Cbz-Cl (3,27 g, 19,17 mmol, 1,05 equivalentes) gota a gota con agitación a 0 °C durante 30 min. La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 20 ml de agua. La mezcla se extrajo con 3 x 30 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 2x40 mL de cloruro de sodio (sat.). La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). La purificación proporcionó 2,0 g (53 %) de 3-hidroxiacetidina-1-carboxilato de bencilo (**50,2**) como un líquido amarillo claro.

[0424] Síntesis del compuesto 50,3. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó 3-hidroxiacetidina-1-carboxilato de bencilo (2,15 g, 10,38 mmol, 1,00 equiv), TBSCl (2,34 g, 15,60 mmol, 1,50 equiv), imidazol (1,27 g, 18,68 mmol, 1,80 equiv) y *N,N*-dimetilformamida (15 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 30 ml de agua. La mezcla se extrajo con 3x40 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 2x50 mL de cloruro de sodio (sat.). La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación proporcionó 3,0 g (90 %) de 3-[(terc-butildimetilsilil)oxi]azetidina-

1-carboxilato de bencilo (**50,3**) como un líquido amarillo claro.

[0425] Síntesis del compuesto 50,4. A una solución de 3-[(tercbutildimetilsilil)oxi]azetidina-1-carboxilato de bencilo (4,2 g, 13,06 mmol, 1,00 equiv) en etanol (15 mL) se añadió paladio sobre carbono (1,3 g, 0,30 equiv) a 0 °C en baño de agua/hielo. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar 2,2 g (90 %) de 3-[(tercbutildimetilsilil)oxi]azetidina (**50,4**) como un líquido amarillo claro.

[0426] Síntesis del compuesto 50,5. A una solución de carbonato de ditriclorometilo (2,38 g, 8,02 mmol, 1,50 equiv) en diclorometano (20 mL) se le añadió una solución de 3-[(tercbutildimetilsilil)oxi]azetidina (1 g, 5,34 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (5 mL) gota a gota con agitación a 0 °C durante 30 min. Se continuó agitando durante 30 min, después de lo cual se añadió gota a gota una solución de trietilamina (810 mg, 8,00 mmol, 1,50 equiv) en diclorometano (5 mL) con agitación a 0 °C durante 30 min. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 20 ml de bicarbonato sódico (sat.). La solución resultante se extrajo con 3x20 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con 2x40 mL de cloruro de sodio (sat.), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:15). La purificación proporcionó 1,3 g (97 %) de cloruro de 3-[(tercbutildimetilsilil)oxi]azetidina-1-carbonilo en forma de un líquido amarillo claro.

[0427] Síntesis del compuesto 50,6. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml se colocó una solución de **49,4** (200 mg, 0,38 mmol, 1,00 equiv) en tetrahidrofurano (10 mL). Esto fue seguido por la adición de hidruro de sodio (46 mg, 1,15 mmol, 3,00 equiv, 60 %) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 0,5 h a 0 °C. A esto se añadió una solución de cloruro de 3-[(tercbutildimetilsilil)oxi]azetidina-1-carbonilo (142 mg, 0,57 mmol, 1,50 equiv) en tetrahidrofurano (3 mL) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 10 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 20 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 2 x 20 ml de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con PE/EA (6/1). La purificación proporcionó 220 mg (78 %) de **50,6** como un sólido blanco.

[0428] Síntesis del compuesto 50,7. En un matraz de fondo redondo de 50 ml lavado con nitrógeno se colocó tolueno (10 mL), **50,6** (310 mg, 0,42 mmol, 1,00 equiv), Pd(PPh₃)₄ (97 mg, 0,08 mmol, 0,20 equiv) y 2-(tributilestannil)-1,3-oxazol (181 mg, 0,51 mmol, 1,20 equivalentes). La solución resultante se calentó a reflujo durante la noche en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). La purificación proporcionó 0,190 g (62 %) de **50,7** como un sólido blanco.

[0429] Síntesis del compuesto I-230. En un matraz de fondo redondo de 50 mL se colocó diclorometano (20 mL), **50,7** (190 mg, 0,26 mmol, 1,00 equiv) y ácido trifluoroacético (4 mL). La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente, después de lo cual se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 5 ml de metanol. El valor de pH de la solución se ajustó a 10 con carbonato de potasio. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto bruto (150 mg) se purificó mediante HPLC preparativa en las siguientes condiciones (Waters): Columna: XBridge Prep C18 OBD, 5 µm, 19*150 mm; fase móvil: agua (NH₄HCO₃ 50 mM) y CH₃CN (CH₃CN al 5 % hasta el 23 % en 3 min, mantener al 23 % durante 11,5 min, luego hasta el 95 % en 2 min, luego hasta el 5 % en 2 min); detector: UV 254/220 nm. Se obtuvieron 56,5 mg (39,5 %) de **I-230** como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 555 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 1,72-1,75 (d, 6H), 2,79 (s, 3H), 3,37-3,80 (m, 2H), 3,97-4,41 (m, 4H), 6,05-6,09 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,29-7,46 (m, 5H), 7,95 (s, 1H).

Ejemplo 51: Síntesis de ácido 2-metil-2-[5-metil-1-[(2R)-2-[(morfolin-4-il)carboniloxi]-2-feniletil]-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3-il]propanoico (I-231).

[0430]

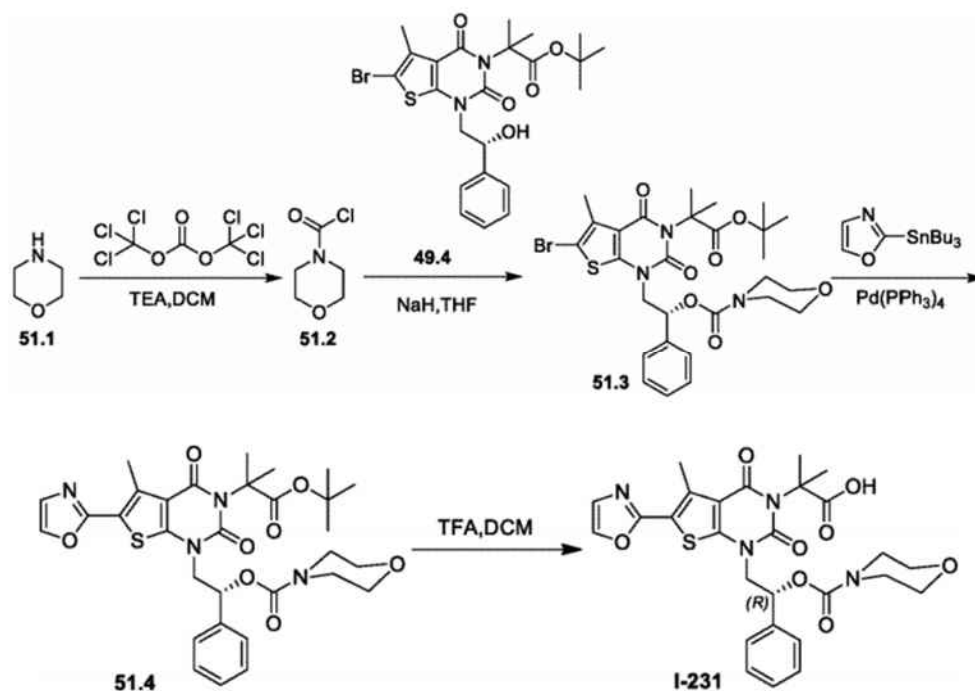
5

10

15

20

25



35

40

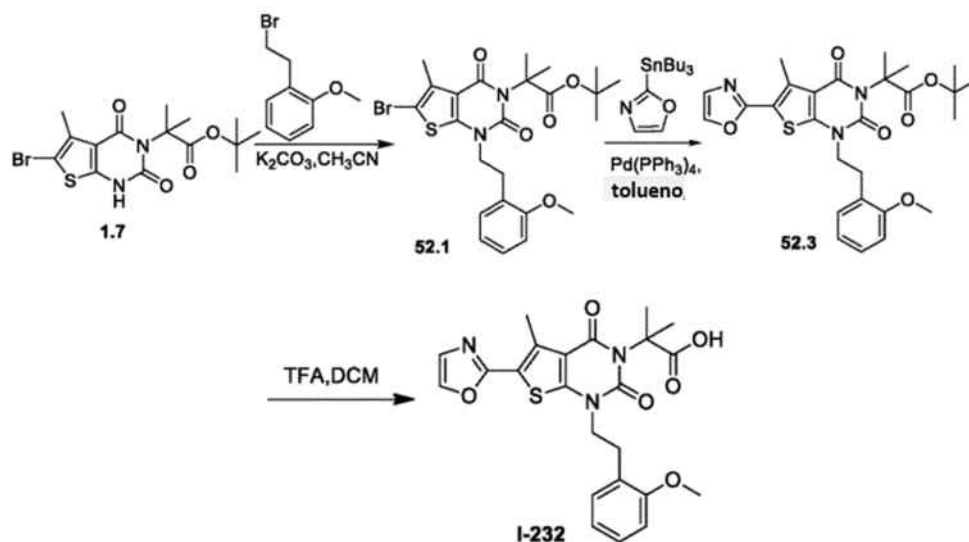
45

[0431] Síntesis del compuesto 51.2. En un matraz de fondo redondo de 500 ml se colocó carbonato de ditriclorometilo (10,2 g, 34,37 mmol, 1,50 equivalentes) y diclorometano (100 mL). A esto le siguió la adición de morfolina (2 g, 22,96 mmol, 1,00 equiv) gota a gota con agitación a 0 °C en 2 min. A esto se añadió gota a gota TEA (4,2 g, 41,51 mmol, 1,81 equivalentes) con agitación a 0°C durante 3 min. La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se lavó mediante la adición de 100 ml de agua. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). La purificación proporcionó 2,238 g (65 %) de cloruro de morfolina-4-carbonilo en forma de un aceite de color amarillo claro.

[0432] Síntesis del compuesto I-231. El compuesto I-231 se preparó a partir de 51,3 y 2-(tributilestannil)-1,3-oxazol de manera análoga a I-133 (Ejemplo 9). Se aisló un sólido blanco con un rendimiento global del 9 %. EM (ES): m/z 569 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,84 (d, J = 6 Hz), 2,87 (s, 3H), 3,15-3,64 (m, 8H), 4,11-4,17 (m, 1H), 4,41-4,45 (m, 1H), 6,27-6,30 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,38-7,52 (m, 5H), 8,03 (s, 1H).

Ejemplo 52: Síntesis de ácido 2-[1-[2-(2-metoxifenil)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-232).

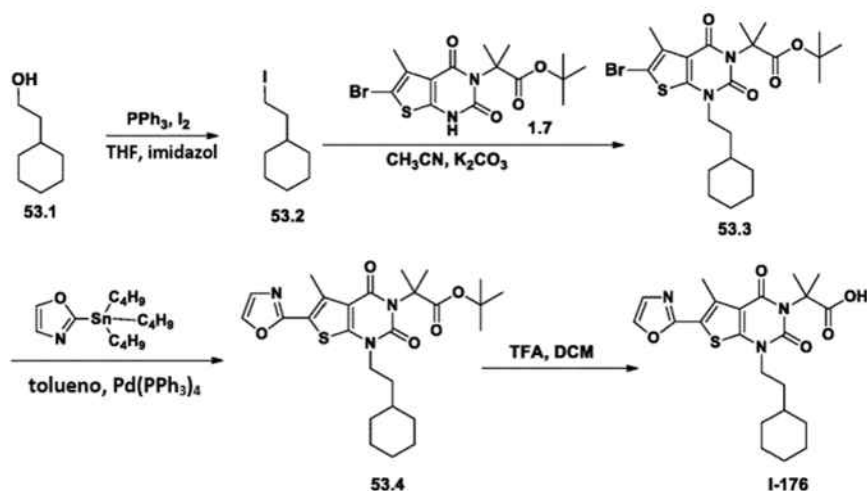
[0433]



[0434] El compuesto **I-232** se preparó de manera análoga al **I-133** (Ejemplo 9). Se aisló un sólido blanco con un rendimiento global del 33 % a partir de **1.7**. EM (ES): m/z 470 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,79 (s, 6H), 2,78 (s, 3H), 3,11-3,16 (t, 2H), 3,84 (s, 1H), 4,16-4,19 (t, $J = 6,8$ Hz), 2H), 6,83-6,89 (m, 2H), 6,71-6,27 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,97 (s, 1H).

Ejemplo 53: Síntesis de ácido 2-[1-(2-ciclohexiletil)-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (**I-176**).

[0435]

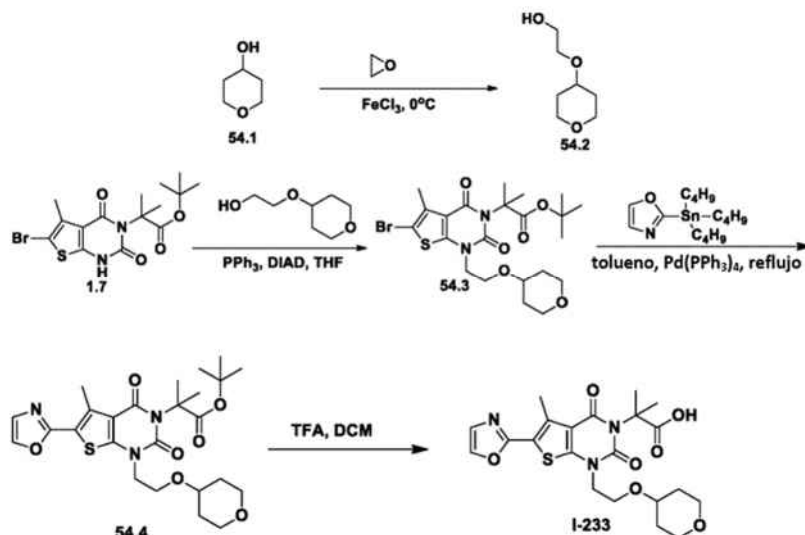


[0436] Síntesis del compuesto **53.2**. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 250 ml se colocó 2-ciclohexiletan-1-ol (3 g, 23,40 mmol, 1,00 equiv), imidazol (2 g, 29,41 mmol, 1,26 equiv), PPh₃ (8 g, 30,50 equiv. mmol, 1,30 equiv), tetrahidrofurano (60 mL) e I₂ (7,7 g, 30,31 mmol, 1,30 equiv). La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 100 ml de bicarbonato sódico (sat.). La solución resultante se extrajo con 2 x 100 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con éter de petróleo. La purificación proporcionó 4,4 g (79 %) de (2-yodoetil)ciclohexano como un aceite incoloro.

[0437] Síntesis del compuesto **I-176**. El compuesto **I-176** se sintetizó de manera análoga al ejemplo 9 de **I-133**. Se aisló un sólido blanco con un rendimiento global del 34 % a partir de **1.7**. EM (ES): m/z 446 (M+H)⁺. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 0,94 (m, 2H), 1,27 (m, 5H), 1,63 (m, 12H), 2,73 (s, 3H), 3,85 (t, 2H), 7,36 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 12,34 (brs, 1H).

Ejemplo 54: Síntesis de ácido 2-metil-2-[5-metil-[2-(oxan-4-iloxi)etil]-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]propanoico (**I-233**).

[0438]

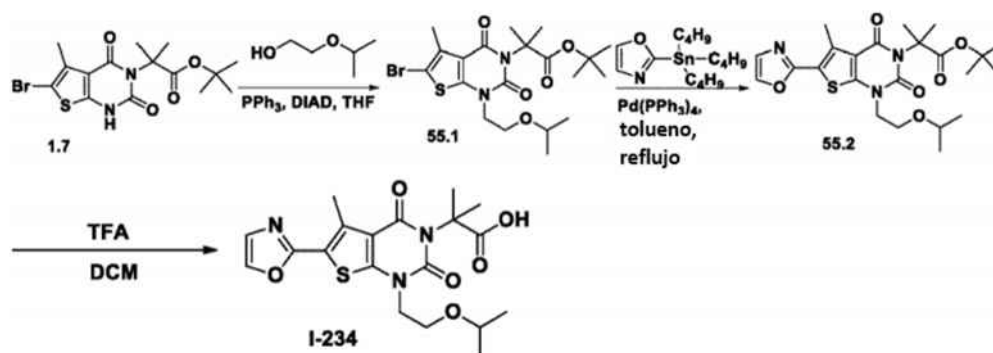


[0439] Síntesis del compuesto 54,2. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml, se colocó FeCl_3 (800 mg, 4,94 mmol, 0,10 equiv). Esto fue seguido por la adición de oxan-4-ol (5 g, 48,96 mmol, 1,00 equiv) a 0 °C. A esto se añadió gota a gota oxirano (20 mL) con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 10 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 2 x 50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:30-1:1). La purificación proporcionó 2,25 g (en bruto) de 2-(oxan-4-iloxi)etan-1-ol (**54,2**) como un aceite incoloro.

[0440] Síntesis del compuesto I-233. El compuesto **I-233** se preparó de manera análoga al compuesto **14,5**. Se aisló un sólido blanco con un rendimiento global del 11 % a partir de **1,7**. Purificación: cromatografía en capa fina revelada con diclorometano/metanol (30:1:0,15). EM (ES): m/z 464 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,99 (1H, s), 7,29 (1H, s), 4,17-4,15 (2H, t, $J = 4,4$ Hz), 3,87-3,85 (2H, t, $J = 4,4$ Hz), 3,79-3,75 (2H, m), 3,61-3,58 (1H, m), 3,50-3,33 (2H, m), 2,82 (3H, s), 1,81 (8H, s), 1,53-1,31 (2H, m).

Ejemplo 55: Síntesis de ácido 2-metil-2-[5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1-[2-(propan-2-iloxi)etil]-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]propanoico (I-234).

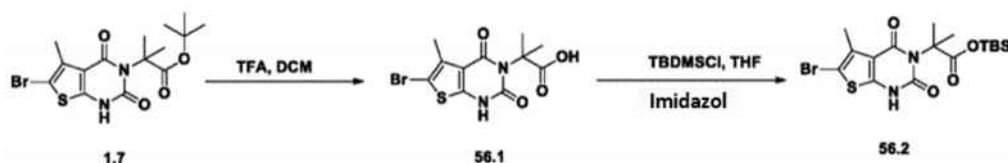
[0441]



[0442] El compuesto **I-234** se preparó a partir de **1,7** y 2-(propan-2-iloxi)etano-1-ol de manera análoga al compuesto **14,5**. Se aisló un sólido blanco con un rendimiento global del 12 % a partir de **1,7**. Purificación: TLC preparativa con diclorometano/metanol (40:1). EM (ES): m/z 423 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,09-1,11 (d, 6H), 1,87 (s, 6H), 2,84 (s, 3H), 3,57-3,63 (m, 1H), 3,72-3,76 (t, 2H), 4,03-4,10 (t, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,68 (s, 1H).

Ejemplo 56: Síntesis del Intermedio 56,2.

[0443]



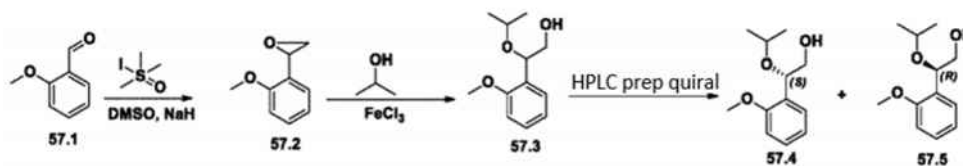
[0444] Síntesis del compuesto 56,1. En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó **1,7** (4 g, 9,92 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (100 mL) y ácido trifluoroacético (20 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío. La purificación proporcionó 3,3 g (en bruto) de **56,1** como un sólido blanco.

[0445] Síntesis del intermedio 56,2. En un matraz de fondo redondo de 250 mL se colocó **56,1** (3,3 g, 9,51 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (60 mL), imidazol (775 mg, 10,37 mmol, 1,2 equiv) y TBDMSC1 (1,7 g, 11,26 mmol, 1,18 equivalente). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice y se eluyó con PE/EA (10/1) para dar 3,9 g (89 %) de **56,2** como un sólido blanco.

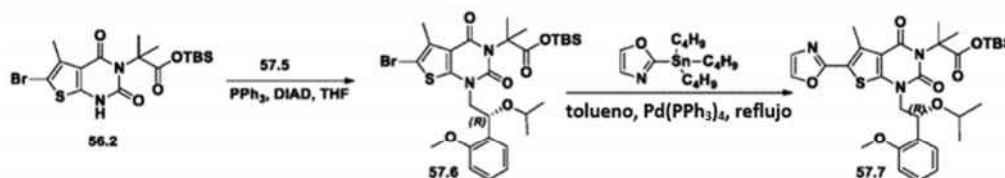
Ejemplo 57: Síntesis de ácido 2-[1-[(2R)-2-(2-metoxifenil)-2-(propan-2-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-159).

[0446]

5

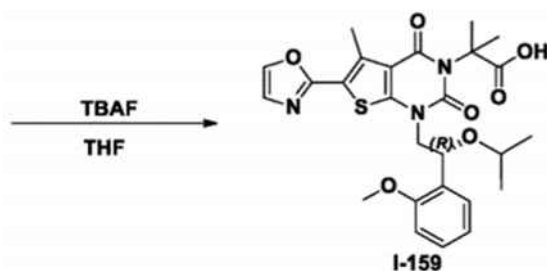


10



15

20



25

30

[0447] Síntesis del compuesto 57.2. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1000 ml se colocó DMSO (400 mL) e hidruro de sodio (7 g, 175,00 mmol, 1,19 equivalentes, 60 %). Esto fue seguido por la adición de yoduro de S,S-dimetilmetanosulfonilo (38 g, 172,67 mmol, 1,18 equiv). La mezcla se agitó durante 1 h a 40 °C. A esto se añadió gota a gota una solución de 2-metoxibenzaldehído (20 g, 146,90 mmol, 1,00 equiv) en DMSO (100 mL) con agitación a 15 °C. La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 400 ml de NH₄Cl (ac.). La solución resultante se extrajo con 1000 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 1000 mL de H₂O. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. La purificación proporcionó 14 g (63 %) de 2-(2-metoxifenil)oxirano como un aceite amarillo.

35

[0448] Síntesis del compuesto 57.3. 57.3 se preparó usando el mismo método que para la preparación de 54.2. Se aisló un sólido blanco con un rendimiento del 33 %.

40

[0449] Síntesis del compuesto 57.5. Los enantiómeros de 57.3 (8,5 g) se separaron mediante HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): Columna: Venusil Chiral OD-H, 21,1×25 cm, 5 μm; fase móvil: hexanos y etanol de grado HPLC (mantener en etanol al 5 % durante 12 min); detector: UV 220/254 nm. Se obtuvieron 3,3 g de 57.5 (tR = 8 min).

45

[0450] Síntesis del compuesto 57.6. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml se colocó 56.2 (3 g, 6,50 mmol, 1,00 equiv), 57.5 (2,73 g, 12,98 mmol, 2,00 equiv), tetrahidrofurano (150 mL) y DIAD (1,97 g, 9,74 mmol, 1,50 equiv.). Esto fue seguido por la adición de una solución de PPh₃ (2,55 g, 9,72 mmol, 1,50 equiv.) en tetrahidrofurano (50 mL) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50). La purificación proporcionó 4,2 g (en bruto) de 57.6 como un sólido amarillo.

50

[0451] Síntesis del compuesto 57.7. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 57.6 (4,2 g, 6,42 mmol, 1,00 equiv), tolueno (100 mL), 2-(tributilestannil)-1,3-oxazol (3,44 g, 9,61 mmol, 1,50 equiv) y Pd(PPh₃)₄ (740 mg, 0,64 mmol, 0,10 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 110 °C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:25). La purificación proporcionó 1,15 g (impuro) de 57.7 como un sólido amarillo.

55

60

[0452] Síntesis del compuesto I-159. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó 57.7 (1,15 g, 1,79 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (20 mL) y TBAF·3H₂O (306 mg, 0,97 mmol, 0,54 equiv). La solución resultante se agitó durante 15 min a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). La purificación proporcionó 583 mg (62 %) del Compuesto I-159 como un sólido blanco. EM (ES): m/z 528 (M+H)⁺, 550 (M+Na)⁺, 591 (M+Na+CH₃CN)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 0,98 (d, 3H), 1,01 (d, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,77 (s, 3H), 3,47 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,04 (m, 2H), 4,84 (m, 1H), 6,95-7,93 (m, 6H).

65

Ejemplo 58: Síntesis de 2-[1-[(2R)-2-(2-metoxifenil)-2-(propan-2-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanamida (I-174).

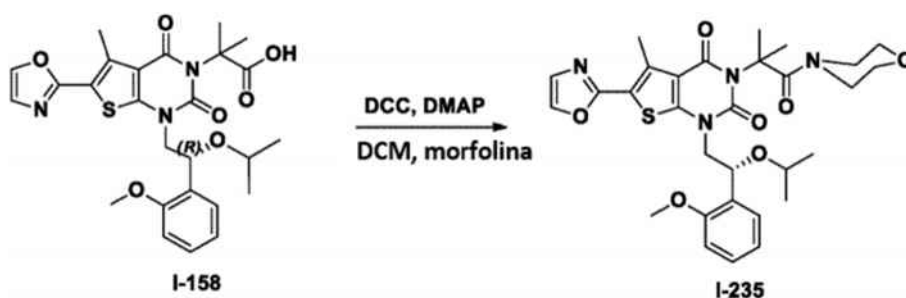
[0453]



[0454] El Compuesto I-174 se preparó a partir del Compuesto I-158 utilizando el método del Ejemplo 4. Purificación: cromatografía en capa fina desarrollada con diclorometano/metanol (20:1). Se aisló un sólido blanco con un rendimiento del 52 %. EM (ES): m/z 527 (M+H)⁺, 549 (M+Na)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 1,07 (m, 6H), 1,76-1,77 (d, 6H), 2,75 (s, 3H), 3,41-3,51 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,97-4,12 (m, 2H), 5,28-5,33 (m, 1H), 6,85-6,88 (d, 1H), 6,94-6,99 (t, 1H), 7,19-7,24 (m, 2H), 7,47-7,50 (d, 1H), 7,93 (s, 1H).

Ejemplo 59: Síntesis de 1-[(2R)-2-(2-metoxifenil)-2-(propan-2-iloxi)etil]-5-metil-3-[2-metil-1-(morfolin-4-il)-1-oxopropan-2-il]-6-(1,3-oxazol-2-il)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diona (I-235).

[0455]



[0456] El Compuesto I-235 se preparó a partir del Compuesto I-158 y morfolina utilizando el método del Ejemplo 4. Purificación: HPLC preparativa (Waters) en las siguientes condiciones: Columna: XBridge Prep Phenyl OBD, 5 μm, 19*150 mm; fase móvil, agua (50 mM NH₄HCO₃) y CH₃CN (5,0 % CH₃CN hasta 95,0 % en 10 min, mantener al 95,0 % en 2 min, hasta 5,0 % en 2 min); detector: UV 254, 220 nm. Se obtuvieron 34,2 mg (60 %) del Compuesto I-235. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,03-1,08 (m, 6H), 1,77 (s, 6H), 2,82 (s, 3H), 3,44-3,66 (m, 9H), 3,85 (s, 3H), 4,08 -4,24 (m, 2H), 5,38 (m, 1H), 6,89-7,03 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,99 (s, 1H). EM (ES): m/z 619 (M+Na)⁺.

Ejemplo 60: Síntesis de N-etil-2-[1-[(2R)-2-(2-metoxifenil)-2-(propan-2-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanamida (I-236).

[0457]

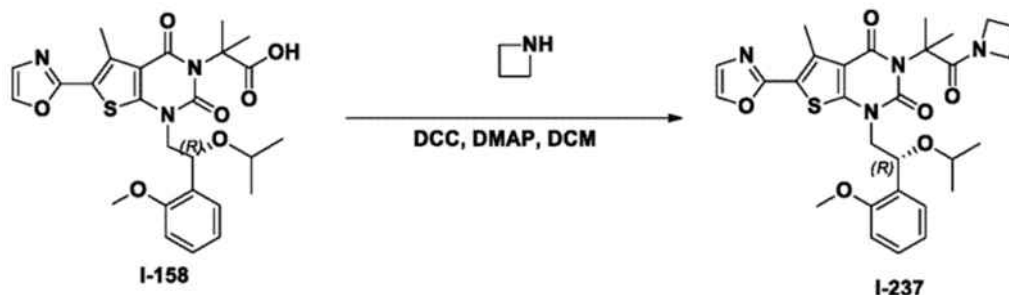


[0458] El Compuesto I-236 se preparó a partir del Compuesto I-158 y clorhidrato de etilamina utilizando el método del Ejemplo 4. Purificación: HPLC preparativa (aguas) en las siguientes condiciones: Columna: XBridge Prep Phenyl OBD, 5 μm, 19*150mm; fase móvil, agua (50 mM NH₄HCO₃) y CH₃CN (5,0 % CH₃CN hasta 95,0 % en 10 min, mantener al 95,0 % en 2 min, hasta 5,0 % en 2 min); detector: UV 254, 220 nm. EM (ES): m/z 577 (M+Na)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD):

δ 1,13-1,15 (m, 9H), 1,77 (d, 6H), 2,79 (s, 3H), 3,26 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 4,10 (m, 2H), 5,34 (m, 1H), 6,89-7,01 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,97 (s, 1H).

Ejemplo 61: Síntesis de 3-[1-(azetidín-1-il)-2-metil-1-oxopropan-2-il]-1-[(2R)-2-(2-metoxifenil)-2-(propan-2-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diona (I-237).

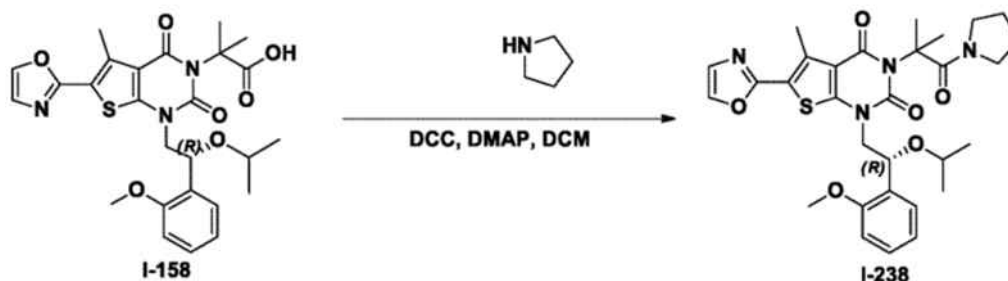
[0459]



[0460] Se preparó el Compuesto **I-237** a partir del Compuesto **I-158** y azetidina usando el método del Ejemplo 4. Purificación: La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (40:1). La purificación proporcionó 38,3 mg (48 %) del Compuesto **I-237** como un sólido blanco. EM (ES): m/z 568 (M+H)⁺. 589 (M+Na)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 1,05 (t, 6H), 1,76 (s, 6H), 2,19-2,27 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 3,41-3,55 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,06-4,17 (m, 6H), 5,35-5,39 (t, 1H), 6,94-7,04 (m, 2H), 7,26-7,32 (m, 2H), 7,50-7,51 (d, 1H), 7,99 (s, 1H).

Ejemplo 62: Síntesis de 1-[(2R)-2-(2-metoxifenil)-2-(propan-2-iloxi)etil]-5-metil-3-[2-metil-1-oxo-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il]-6-(1,3-oxazol-2-il)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diona (I-238).

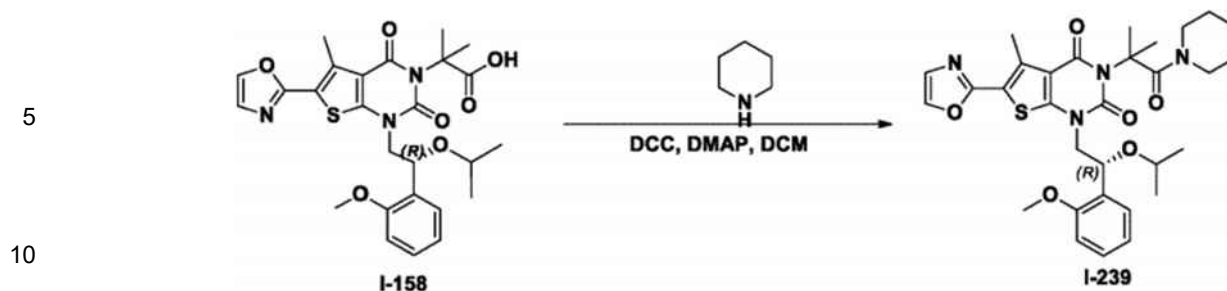
[0461]



[0462] Se preparó el Compuesto **I-238** a partir del Compuesto **I-158** y pirrolidina usando el método del Ejemplo 4. Purificación: La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (40:1). La purificación proporcionó 41,6 mg (50 %) del Compuesto **I-238** como un sólido blanco. EM (ES): m/z 603 (M+Na)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 1,03-1,07 (m, 6H), 1,77-1,82 (m, 10H), 2,80 (s, 3H), 3,09-3,15 (m, 2H), 3,46-3,56 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 4,15 (br s, 2H), 5,35-5,39 (t, 1H), 6,95-7,04 (m, 2H), 7,26-7,32 (m, 2H), 7,50-7,52 (d, 1H), 7,99 (s, 1H).

Ejemplo 63: Síntesis de 1-[(2R)-2-(2-metoxifenil)-2-(propan-2-iloxi)etil]-5-metil-3-[2-metil-1-oxo-1-(piperidin-1-il)propan-2-il]-6-(1,3-oxazol-2-il)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diona (I-239).

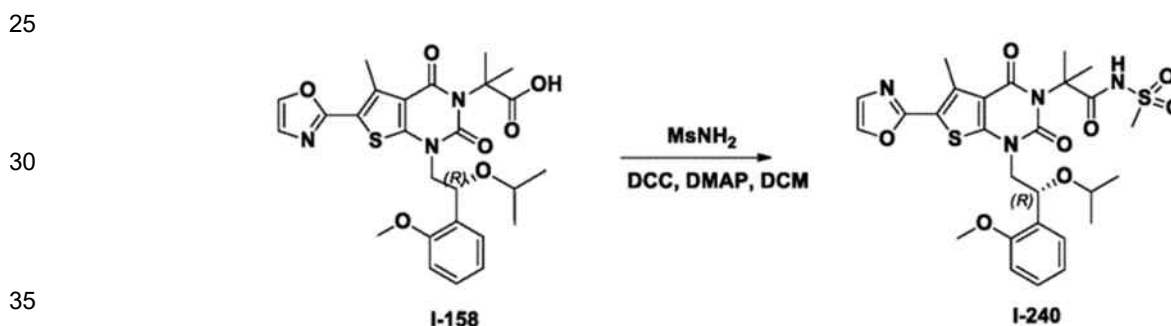
[0463]



15 **[0464]** Se preparó el Compuesto **I-239** a partir del Compuesto **I-158** y piperidina usando el método del Ejemplo 4. Purificación: La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (40:1). La purificación proporcionó 41,6 mg (49 %) del Compuesto **I-239** como un sólido blanco. EM (ES): m/z 617 (M+Na)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 1,02 (m, 6H), 1,29-1,41 (m, 2H), 1,41-1,95 (m, 10H), 2,81 (s, 3H), 3,45-3,61 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,10-4,24 (m, 1H), 5,38-5,39 (m, 1H), 6,95-7,04 (m, 2H), 7,27-7,32 (m, 2H), 7,43-7,65 (m, 1H), 8,03 (s, 1H).

20 **Ejemplo 64: Síntesis de N-metanosulfonil-2-[1-[(2R)-2-(2-metoxifenil)-2-(propan-2-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanamida (I-240).**

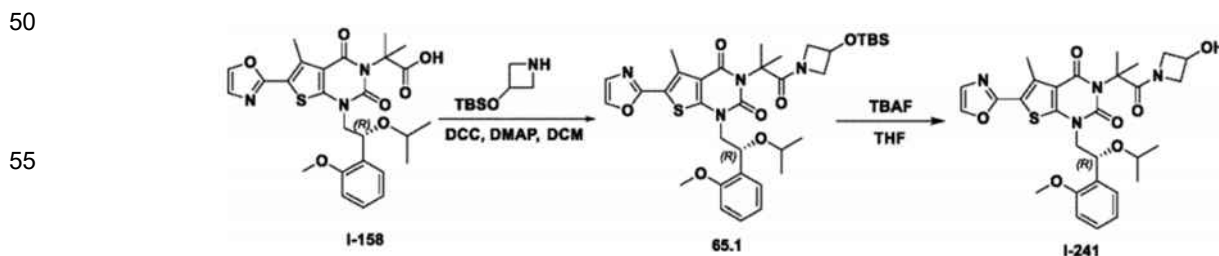
25 **[0465]**



40 **[0466]** Se preparó el Compuesto **I-240** a partir del Compuesto **I-158** y metanosulfonamida usando el método del Ejemplo 4. Purificación: La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (40:1). La purificación proporcionó 13,6 mg (16 %) del Compuesto **I-240** como un sólido blanco. EM (ES): m/z 605 (M+H)⁺, 627 (M+Na)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 0,80-0,94 (m, 6H), 1,67-1,68 (d, 6H), 2,75 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,35-3,43 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,97-3,99 (m, 1H), 5,20-5,26 (m, 1H), 6,79-6,82 (d, 1H), 6,88-6,93 (t, 1H), 7,13-7,17 (m, 2H), 7,41-7,43 (d, 2H), 7,87(s, 1H).

45 **Ejemplo 65: 3-[1-(3-hidroxiazetidín-1-il)-2-metil-1-oxopropan-2-il]-1-[(2R)-2-(2-metoxifenil)-2-(propan-2-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diona (I-241).**

50 **[0467]**



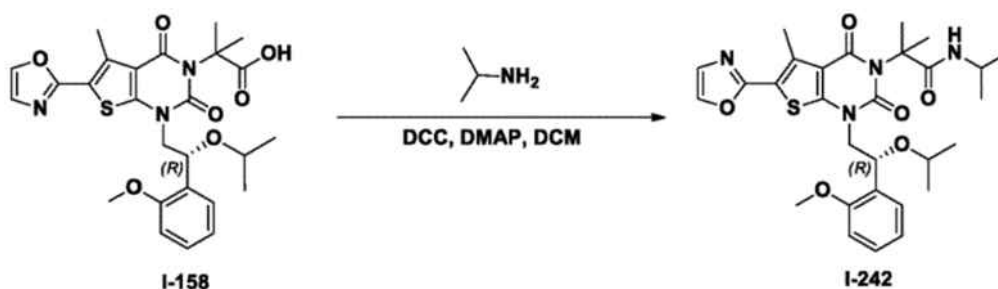
65 **[0468] Síntesis del compuesto 65.1.** El Compuesto **65.1** se preparó a partir del Compuesto **I-158** y 3-[(terc-butildimetilsilil)oxi]azetidina usando el método del Ejemplo 4, excepto que la fuente de calor era la irradiación de microondas a 50 °C. Purificación: La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). La purificación proporcionó 100 mg (50 %) del Compuesto **65.1** como un sólido blanco.

[0469] Síntesis del compuesto I-241. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó **65.1** (100 mg, 0,14 mmol, 1,00

equiv), oxolano (10 mL) y TBAF (37,4 mg, 0,14 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (30:1). La purificación proporcionó 53,6 mg (64 %) del Compuesto **I-241** como un sólido blanco. EM (ES): m/z 605 (M+Na)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 1,03-1,07 (m, 6H), 1,74-1,75 (d, 6H), 2,83 (s, 3H), 3,47-3,55 (m, 1H), 3,76-3,80 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,16-4,24 (m, 4H), 4,47-4,55 (m, 1H), 5,35-5,39 (t, 1H), 6,94-7,04 (m, 2H), 7,26-7,32 (m, 2H), 7,50-7,53 (d, 1H), 7,99 (s, 1H).

Ejemplo 66: Síntesis de 2-[1-[(2R)-2-(2-metoxifenil)-2-(propan-2-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metil-N-(propan-2-il)propanamida (I-242).

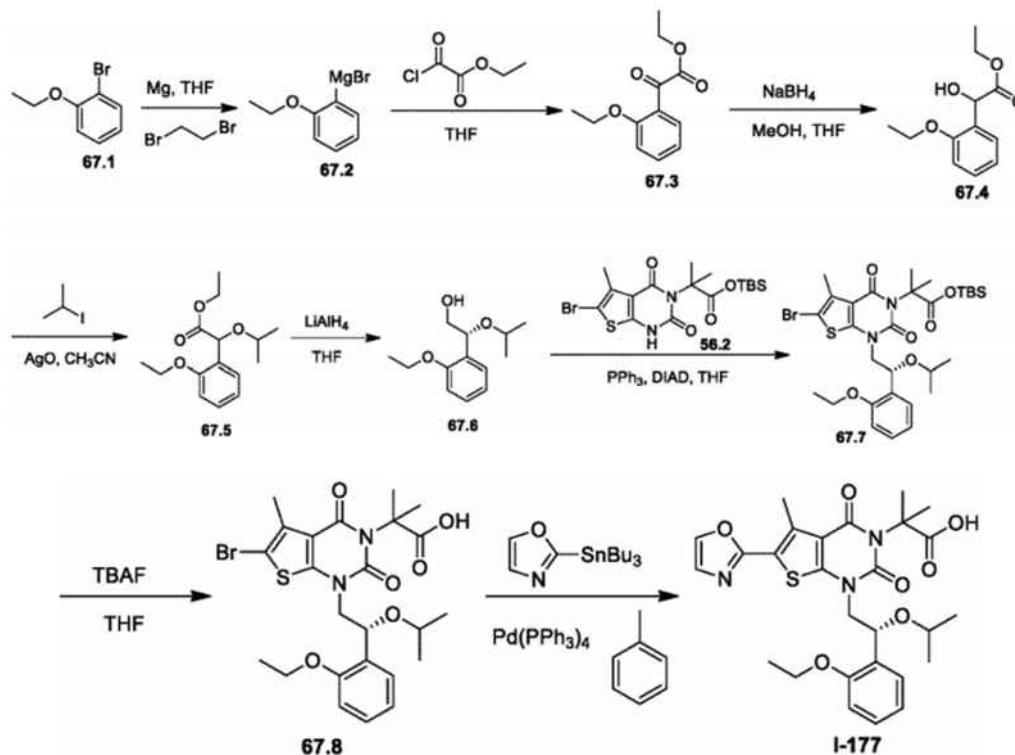
[0470]



[0471] Se preparó el Compuesto **I-242** a partir del Compuesto **I-158** y propan-2-amina usando el método del Ejemplo 4. Purificación: La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (40:1). La purificación proporcionó 31,5 mg (39 %) del Compuesto **I-242** como un sólido blanco. EM (ES): m/z 591 (M+Na)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 1,03-1,07 (m, 6H), 1,10-1,20 (m, 6H), 1,77-1,83 (d, 6H), 2,85 (s, 3H), 3,46-3,56 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,97-4,10 (m, 3H), 5,33-5,38 (t, 1H), 6,89-6,92 (d, 1H), 6,99-7,04 (t, 1H), 7,23-7,32 (m, 2H), 7,52-7,55 (m, 1H), 7,98 (s, 1H).

Ejemplo 67: Síntesis de 2-[1-[(2R)-2-(2-etoxifenil)-2-(propan-2-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-177).

[0472]



[0473] Síntesis del compuesto **67.2**. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml se colocó Mg (1,55 g) y 10 ml de tetrahidrofurano. Luego se añadieron 1-bromo-2-etoxibenceno (1 g) y 1,2-dibromoetano (100 mg, 0,53 mmol, 0,01

equiv) para iniciar la reacción. A continuación se añadió gota a gota un segundo lote de 1-bromo-2-etoxibenceno (9 g) en 40 ml de THF. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se usó directamente en el siguiente paso.

5 **[0474] Síntesis del compuesto 67,3.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml se colocó tetrahidrofurano (20 mL) y 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (17 g, 124,51 mmol, 2,51 equivalentes). Esto fue seguido por la adición de bromo (2-etoxifenil) magnesio (20 ml, 1,00 equiv) gota a gota con agitación a -80 °C. La solución resultante se agitó durante 30 min a -80 °C. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 50 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 100 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20). La purificación proporcionó 8,5 g (77 %) de **67,3** como un aceite incoloro.

15 **[0475] Síntesis del compuesto 67,4.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml se colocó metanol (10 mL), 2-(2-etoxifenil)-2-oxoacetato de etilo (8,5 g, 38,25 mmol, 1,00 equiv) y tetrahidrofurano (50 mL). Esto fue seguido por la adición de NaBH₄ (730 mg, 19,30 mmol, 0,50 equiv), en porciones a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 50 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 100 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20). La purificación proporcionó 7,1 g (83 %) de **67,4** como un aceite incoloro.

20 **[0476] Síntesis del compuesto 67,5.** En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó 2-(2-etoxifenil)-2-hidroxiacetato de etilo (7,1 g, 31,66 mmol, 1,00 equiv), CH₃CN (50 mL), Ag₂O (22,1 g) y 2-yodopropano (27 g, 158,83 mmol, 5,02 equivalentes). La solución resultante se agitó durante la noche a 40 °C. Los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100). La purificación proporcionó 1,3 g (15 %) de **67,5** como un aceite incoloro.

30 **[0477] Síntesis del compuesto 67,6.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml se colocó tetrahidrofurano (20 mL) y **67,5** (1,3 g, 4,88 mmol, 1,00 equiv). A continuación se añadió LiAlH₄ (186 mg, 4,90 mmol, 1,00 equiv) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 30 min a 0 °C. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 20 ml de NH₄Cl (ac.). La solución resultante se extrajo con 3x100 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y concentraron bajo vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20). El producto crudo se purificó por HPLC preparativa quiral bajo las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): Columna: Venusil Chiral OD-H, 21.1*25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos y etanol (mantener en etanol al 2,0 % durante 11 min); detector: UV 220/254nm. La purificación proporcionó 0,35 g (32 %) de **67,6** como un sólido amarillo.

35 **[0478] Síntesis del compuesto 67,7.** En un matraz de fondo redondo de 50 mL se colocó PH₃P (545 mg, 2,08 mmol, 2,00 equiv), **67,6** (350 mg, 1,56 mmol, 1,50 equiv), tetrahidrofurano (10 mL), **56,2** (480 mg, 1,04 mmol, 1,00 equiv) y DIAD (420 mg, 2,08 mmol, 2,00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50). La purificación proporcionó 400 mg (en bruto) de **67,7** como un aceite amarillo.

40 **[0479] Síntesis del compuesto 67,8.** En un matraz de fondo redondo de 50 mL se colocó tetrahidrofurano (5 mL), **67,7** (400 mg, 0,60 mmol, 1,00 equiv) y TBAF (172 mg, 0,66 mmol, 1,10 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 0,5 ml de agua. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). La purificación proporcionó 350 mg (en bruto) de **67,8** como un aceite amarillo.

45 **[0480] Síntesis del compuesto 1-177.** El compuesto **1-177** se preparó a partir de **67,8** y 2-(tributilestannil)-1,3-oxazol según el método del Ejemplo 2. Purificación: el residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). La purificación proporcionó 106,1 mg (31 %) del Compuesto **1-177** como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 542 (M+H)⁺, 564 (M+Na)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 0,99-1,04 (m, 6H), 1,44 (t, *J* = 7,2, 3H), 1,75-1,76 (m, 6H), 2,83 (s, 3H), 3,43-3,51 (m, 1H), 4,05-4,13 (m, 4H), 5,37-5,41 (m, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,00 (t, *J* = 7,2, 1H), 7,23-7,28 (m, 2H), 7,53 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,97 (s, 1H).

50 **Ejemplo 68: Síntesis de ácido 2-[1-[(2S)-2-(2-metoxifenil)-2-(propan-2-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (1-158).**

[0481]

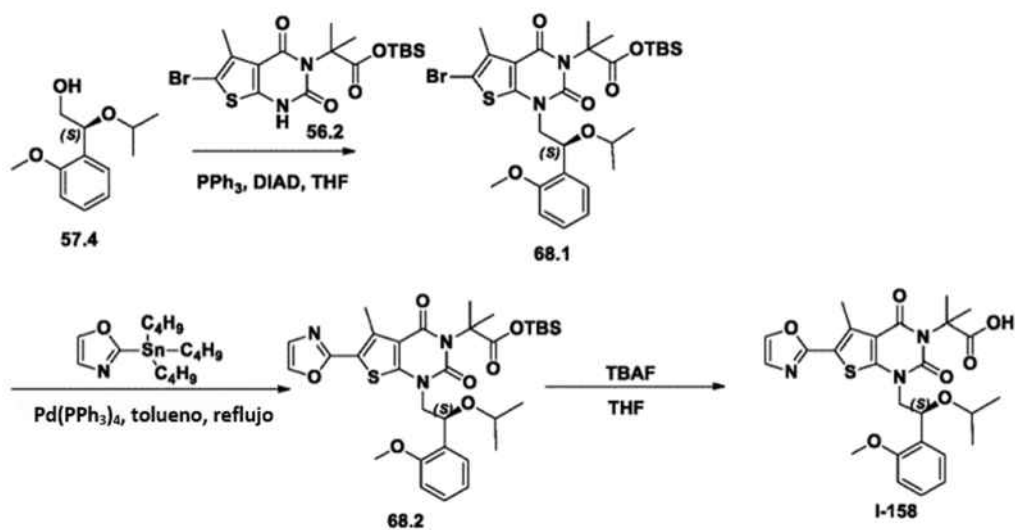
60

5

10

15

20



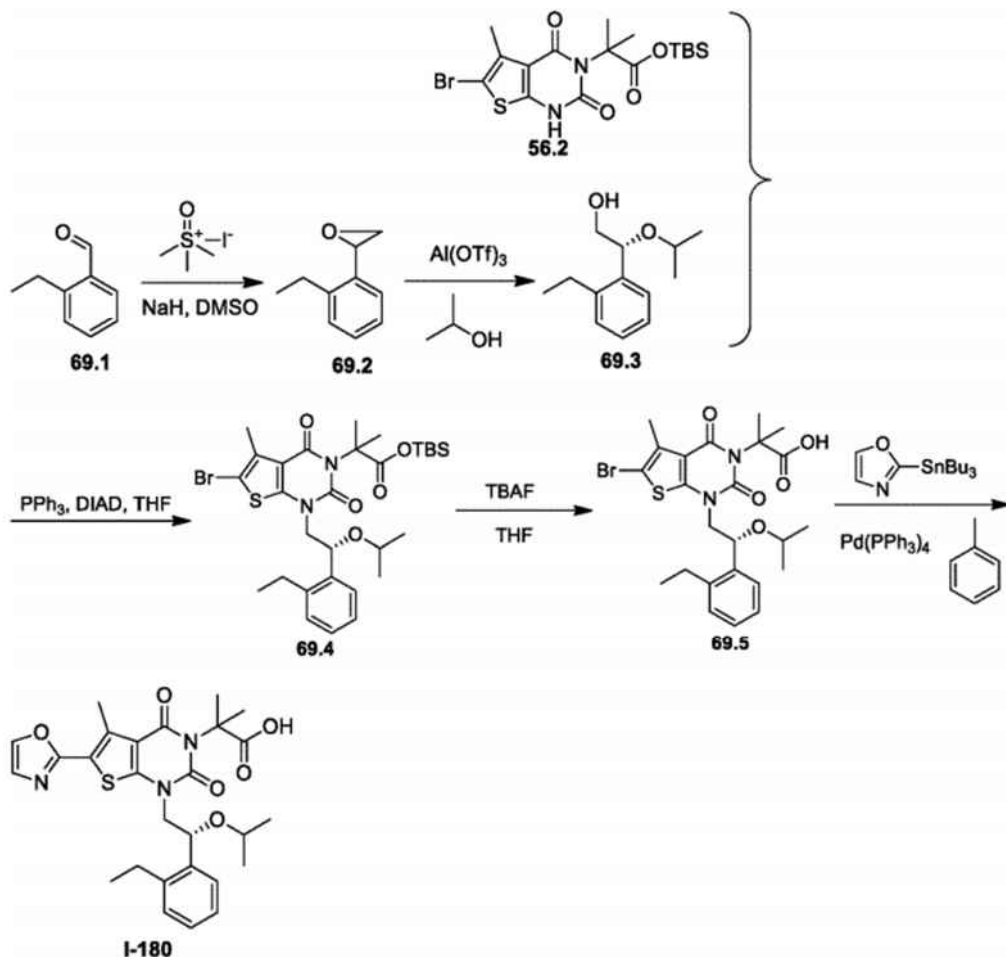
25

30

[0482] Se preparó el compuesto **I-158** a partir de **57.4** y el intermedio **56.2** usando el mismo procedimiento que para el Ejemplo 57. Purificación: columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Se aislaron 541 mg (20 %) del Compuesto **I-158** como un sólido blanco. EM (ES): m/z 528 (M+H)⁺, 550 (M+Na)⁺, 591 (M+Na+CH₃CN)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 1,02 (d, 3H), 1,05 (d, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,46 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,09 (m, 2H), 5,32 (m, 1H), 6,91-7,04 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,97 (s, 1H).

Ejemplo 69: Síntesis de ácido 2-[1-[(2R)-2-(2-etilfenil)-2-(propan-2-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-180).

[0483]



[0484] **Síntesis del compuesto 69,2.** El compuesto **69,2** se preparó a partir de **69,1** usando el mismo método que para la síntesis de **57,2**. Se aisló un aceite incoloro en rendimiento cuantitativo.

[0485] **Síntesis del compuesto 69,3.** En un matraz de fondo redondo de 50 mL se colocó $\text{Al}(\text{OTf})_3$ (641 mg, 1,35 mmol, 0,05 equiv), propan-2-ol (20 mL) y **69,2** (4 g, 26,99 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 1 ml de agua. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100). Del racemato purificado se aisló el enantiómero deseado mediante HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones (Gilson GX 281): Columna: Venusil Chiral OD-H, 21,1 x 25 cm, 5 μm ; fase móvil: hexanos (TEA al 0,2 %) e IPA (mantener al IPA al 2,0 % en 11 min); detector: UV 220/254 nm. Se recogió el segundo pico a eluir. La concentración proporcionó 1,2 g (21 %) de **69,3** como un aceite amarillo.

[0486] **Síntesis del compuesto I-180.** El compuesto **I-180** se preparó de manera análoga al Ejemplo 67. Purificación: columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Se aislaron 47,8 mg (rendimiento total del 11 % a partir de **56,2**) del compuesto **I-180** como un sólido blanco. EM (ES): m/z 526 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 589 ($\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}$)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 0,95 (t, $J = 6,3$ Hz, 6H), 1,25 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,78-1,80 (m, 6H), 2,68-2,75 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,89-2,94 (m, 1H), 3,37-3,45 (m, 1H), 3,65-3,70 (m, 1H), 4,18-4,24 (m, 1H), 5,14-5,18 (m, 1H), 7,19-7,27 (m, 4H), 7,57-7,60 (m, 1H), 7,95 (s, 1H).

Ejemplo 70: Síntesis del Intermedio 70.1.

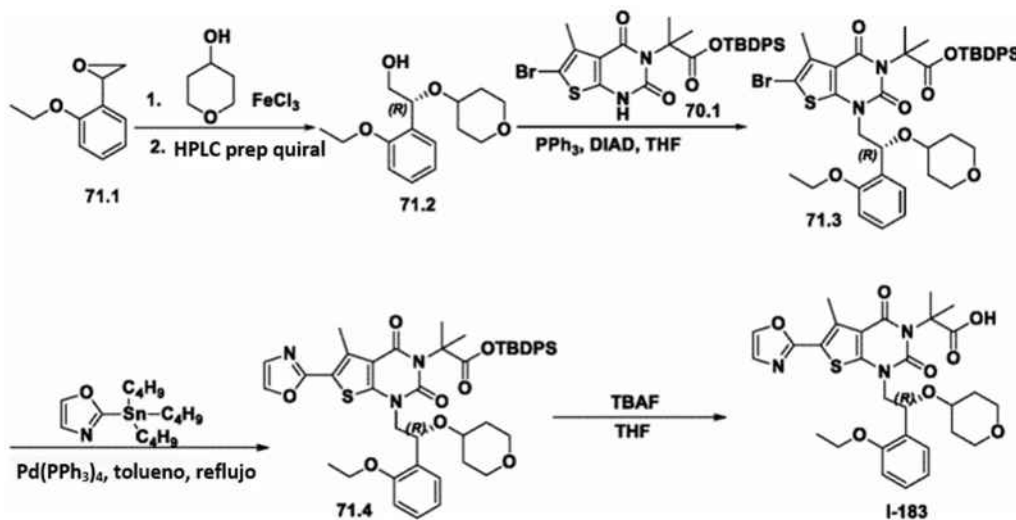
[0487]



[0488] El intermedio **70.1** se preparó de manera análoga al intermedio **56,2**. Se aisló un sólido blanco en el 84 %.

Ejemplo 71: Síntesis de ácido 2-[1-[(2R)-2-(2-etoxifenil)-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-183).

[0489]



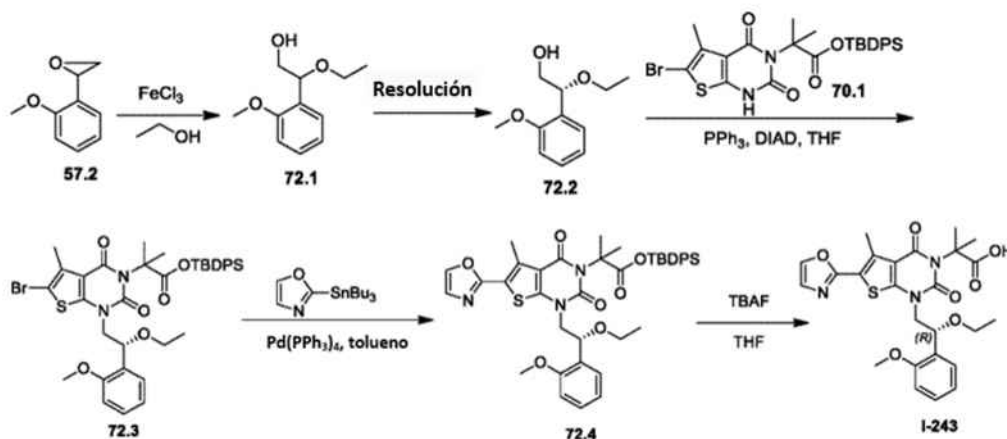
[0490] **Síntesis del compuesto 71,2.** El compuesto **71,2** se sintetizó usando el método para la síntesis de **20,1**. Purificación: El residuo obtenido después del procesamiento se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) para obtener un producto racémico puro. A continuación, los enantiómeros se separaron mediante HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): Columna: Lichrom OD-H 2x25 cm, 5 μm ; fase móvil: hexanos e IPA (mantener al 5 % de IPA durante 15 min); detector: UV 220/254 nm. Se obtuvieron 0,870 g (8 %) de **71,2** como un aceite incoloro.

[0491] **Síntesis del compuesto I-183.** El compuesto **I-183** se preparó siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 57. Purificación: el material bruto se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2, 0,5 %, AcOH). El producto (100 mg) así obtenido se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa en las

siguientes condiciones ((Waters): Columna: columna XBridge Prep C18 OBD, 5 μ m, 19*150 mm; fase móvil: agua (con NH_4HCO_3 50 mM) y CH_3CN (20,0 % CH_3CN hasta 50,0 % en 10 min, hasta 95,0 % en 2 min, hasta 20,0 % en 2 min); detector: UV 254, 220 nm. La purificación proporcionó 0,046 g (12 % de **70,1**) de compuesto **I-183** como un sólido blanco EM (ES): m/z 606 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ 606. ¹H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 1,41 (m, 5H), 1,73 (m, 8H), 2,77 (s, 3H), 3,34 (m, 2H), 3,41 (m, 1H), 3,50-3,70 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 5,40 (dd, $J = 4,2$ Hz, 9,0 Hz, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,49 (dd, $J = 1,5$ Hz, 7,5 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H)

Ejemplo 72: Síntesis de ácido 2-[1-[(2R)-2-etoxi-2-(2-metoxifenil)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (1-243).

[0492]

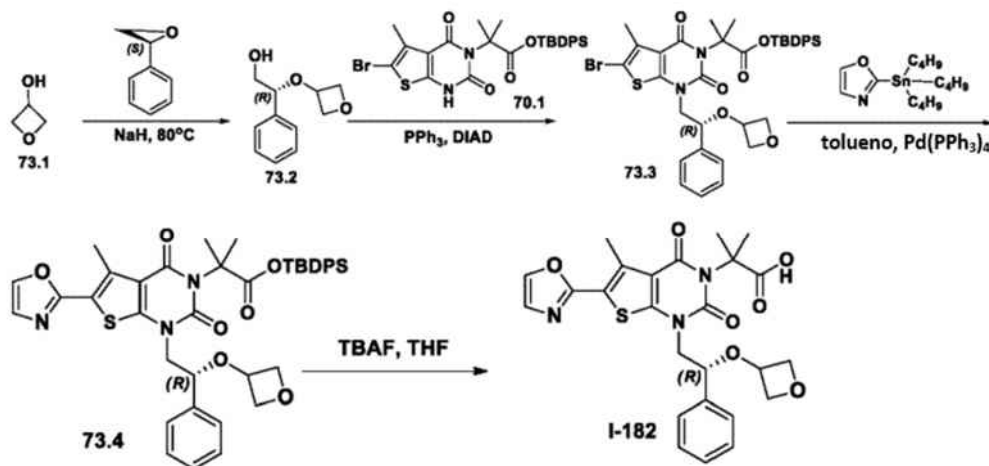


[0493] **Síntesis del compuesto 72,2.** El compuesto **72,2** se preparó de manera análoga al compuesto **57,5**, sustituyendo el isopropanol por etanol en el paso de apertura del epóxido. Purificación: el producto bruto (1,5 g) se purificó mediante HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): Columna: Venusil Chiral OD-H, 21,1*25 cm, 5 μ m; fase móvil: hexanos y etanol (mantener en etanol al 5,0 % durante 12 min); detector: UV 220/254 nm. Se recogió el segundo pico. Se obtuvieron 0,59 g (36 % de **57,2**) de **72,2** como un sólido blanco.

[0494] **Síntesis del compuesto 1-243.** El compuesto **I-243** se preparó de manera análoga a la Síntesis del compuesto **I-158** (Ejemplo 57). Purificación: columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (100:1). Se aisló un sólido blanco con un rendimiento global del 37 % a partir de **70,1**. EM (ES): m/z 514 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 1,13 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,79 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,32-3,53 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,06-4,10 (m, 1H), 4,21-4,28 (m, 1H), 5,21-5,26 (m, 1H), 6,91 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,02 (t, $J = 7,8$, 1H), 7,24-7,29 (m, 2H), 7,46-7,49 (m, 1H), 7,97 (s, 1H).

Ejemplo 73: Síntesis de ácido 2-metil-2-[5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-1-[(2R)-2-(oxetan-3-iloxi)-2-feniletilo]-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]propanoico (I-182).

[0495]



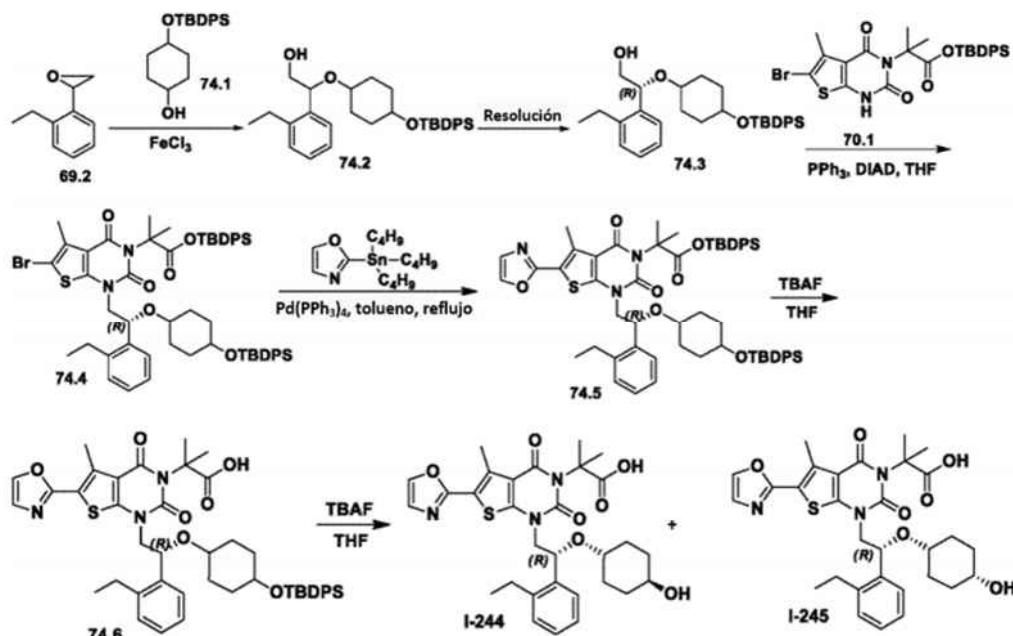
[0496] **Síntesis del compuesto 73,2.** En un matraz de fondo redondo de 50 mL se colocó (2S)-2-feniloxirano (4 g, 33,29 mmol, 1,00 equiv) y oxetan-3-ol (16 mL). Esto fue seguido por la adición de hidruro de sodio (1,3 g, 32,50 mmol, 1,00

equiv, 60 %) en varios lotes. La solución resultante se agitó durante 1 h a 80 °C en un baño de aceite. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 50 ml de NH₄Cl (sat., ac.). La solución resultante se extrajo con 2 x 50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con PE/EA (8:1). La purificación proporcionó 1,6 g (25 %) de (2R)-2-(oxetan-3-iloxi)-2-feniletan-1-ol (**73,2**) como un aceite amarillo.

[0497] Síntesis del compuesto I-182. El compuesto **I-182** se preparó de forma análoga al Ejemplo 57. Purificación: el producto bruto se aplicó a una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (20:1). Se obtuvieron 23,6 mg (27 %) del Compuesto **I-182** en forma de un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 512 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 1,83 (s, 6H), 2,85 (s, 3H), 3,41-3,45 (t, 1H), 3,47-3,56 (t, 1H), 3,89-3,99 (m, 2H), 4,07-4,23 (m, 3H), 4,57-4,61 (m, 1H), 7,27-7,38 (m, 6H), 7,99 (s, 1H).

Ejemplo 74: Síntesis de ácido 2-(1-((R)-2-(2-etilfenil)-2-(((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)oxi)etil)-5-metil-6-(oxazol)-2-il)-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metilpropanoico (I-244) y Ejemplo 75: Síntesis de ácido 2-(1-((R)-2-(2-etilfenil)-2-(((1s,4S)-4-hidroxiciclohexil)oxi)etil)-5-metil-6-(oxazol)-2-il)-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metilpropanoico (1-245).

[0498]



[0499] Síntesis del compuesto 74.1. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1000 ml se colocó ciclohexano-1,4-diol (20 g, 172,18 mmol, 1,00 equiv), 1,4-dioxano (500 mL) y 1H-imidazol (17,58 g, 258,24 mmol, 1,50 equiv.). Esto fue seguido por la adición de una solución de terc-butil(cloro)difenilsilano (49,69 g, 180,78 mmol, 1,05 equiv.) en dioxano (100 mL) gota a gota con agitación a 15 °C. La solución resultante se agitó durante 15 h a 15-20 °C. Los sólidos se filtraron. El filtrado se diluyó con 200 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 200 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (0:1-1:60-1:50-1:30-1:20). La purificación proporcionó 32,98 g (54 %) de 4-[(terc-butildifenilsilil)oxi]ciclohexan-1-ol (**74,1**) como un semisólido blanco.

[0500] Síntesis del compuesto 74.2. El compuesto **74,2** se preparó de manera análoga a los compuestos **57,4** y **57,5**, sustituyendo el **74,1** por isopropanol en el paso de apertura del epóxido. Purificación: El producto bruto se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10). El material así obtenido (1,8 g) se volvió a purificar mediante HPLC preparativa flash en las siguientes condiciones (IntelFlash-1): Columna: gel de sílice C18; fase móvil: acetonitrilo/agua = 3/1 aumentando a acetonitrilo/agua = 19/1 en 30 min; detector: UV 220 nm. Se obtuvieron 1,64 g de **74,2** como un aceite incoloro.

[0501] Resolución del compuesto 74.3. Los enantiómeros de **74,2** (2,09 g) se separaron mediante HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): Columna: Venusil Chiral OD-H, 21,1*25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos e IPA.

[0502] Síntesis del compuesto 74.4. El compuesto **74,4** se preparó de manera análoga al compuesto **57,7**. Se aisló un aceite amarillo claro con un rendimiento del 54 % a partir de **70,1**.

[0503] Síntesis del compuesto 74,6. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó **74,5** (486 mg, 0,46 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (10 mL) y TBAF (120 mg, 0,46 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina desarrollada con DCM/MeOH/HOAc (30/1/0,15). Se obtuvieron 78 mg (21 %) de **74,7** como un sólido blanco.

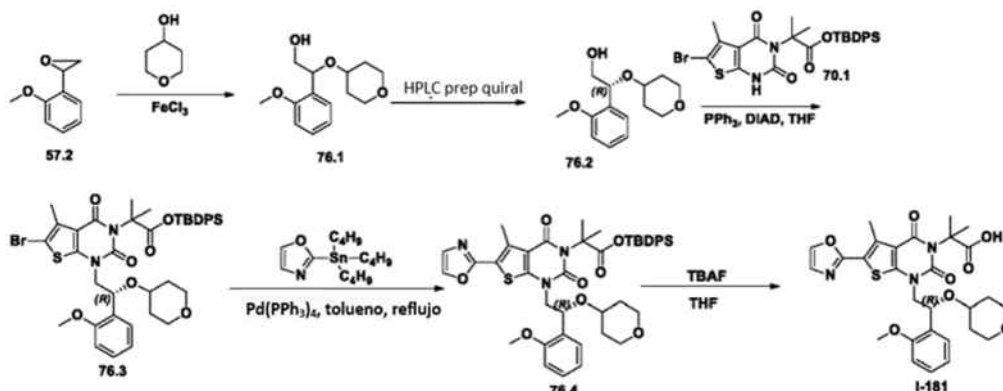
[0504] Síntesis de los compuestos 1-244 y 1-245. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se colocó el compuesto **74,7** (78 mg, 0,10 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (2 mL) y TBAF (100 mg, 0,38 mmol, 4,02 equiv). La solución resultante se agitó durante 4 días a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con DCM/MeOH/HOAc (1:16:0,1). El producto (70 mg) así obtenido se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa en las siguientes condiciones (Waters): Columna: SunFire Prep C18, 19×150 mm 5 μm; fase móvil: agua (con NH₄CO₃ 50 mM) y CH₃CN (5,0 % CH₃CN hasta 42,0 % en 10 min, hasta 95,0 % en 2 min, hasta 5,0 % en 2 min); detector: UV 254/220 nm. Se obtuvieron 10,5 mg (38 %) del Compuesto **I-244** y 4,6 mg (16 %) del Compuesto **I-245**, ambos en forma de sólidos blancos. EM (ES): *m/z* 582 (M+H)⁺.

[0505] Datos analíticos para el compuesto I-244: ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,99 (1H, s), 7,63-7,60 (1H, m), 7,23-7,22 (4H, m), 5,26-5,22 (1H, dd, *J* 1 = 9,0 Hz, *J* 2 = 3,0 Hz), 4,30-4,25 (1H, d, *J* = 12,0 Hz), 3,70-3,62 (1H, t, *J* = 12,0 Hz), 3,50-3,47 (1H, m), 3,20-3,19 (1H, m), 3,08-2,90 (1H, m), 2,82 (3H, s), 2,80-2,69 (1H, m), 1,83 (3H, s), 1,81 (3H, s), 1,73-1,62 (4H, m), 1,36-1,31 (4H, m), 1,25-1,10 (3H, m).

[0506] Datos analíticos para el Compuesto I-245: EM (ES): *m/z* 582 (M+H)⁺; 604 (M+Na)⁺. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,97 (1H, s), 7,65-7,62 (1H, m), 7,32-7,25 (4H, m), 5,29-5,26 (1H, m), 4,30-4,26 (1H, m), 3,70-3,63 (1H, m), 3,54-3,45 (1H, m), 3,19-2,96 (1H, m), 2,82 (3H, s), 2,76-2,63 (1H, m), 1,94 (3H, s), 1,91 (3H, s), 1,81-1,67 (2H, m), 1,53-1,38 (9H, m).

Ejemplo 76: Síntesis de ácido 2-[1-[2-(2-metoxifenil)-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-181).

[0507]



[0508] Síntesis del compuesto 76,1. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó oxan-4-ol (86 g, 842,05 mmol, 2,01 equiv) y FeCl₃ (10 g). Esto fue seguido por la adición de **57,2** (63 g, 419,51 mmol, 1,00 equiv) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 500 mL de H₂O. La solución resultante se extrajo con 3 x 1000 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La solución resultante se extrajo con 3 x 300 ml de cloruro de sodio (sat.) y las capas orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto dio como resultado 22 g (21 %) de **76,1** como un sólido blanco.

[0509] Síntesis del compuesto 76,2. Los enantiómeros de **76,1** (22 g) se resolvieron mediante HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): Columna: Venusil Chiral OD-H, 21,1×25 cm, 5 μm; fase móvil: hexanos (0,2 % TEA) y etanol (0,2 % TEA) (mantener en etanol al 10 % (0,2 % TEA) durante 13 min); detector: UV 220/254 nm. Se obtuvieron 11,4 g (52 %) de **76,2** como un sólido blanco.

[0510] Síntesis del compuesto 76,3. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 mL, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó **70,1** (12 g, 20,49 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (200 mL), **76,2** (6,2 g, 24,57 mmol, 1,20 equiv) y DIAD (6,5 g, 32,18 mmol, 1,57 equiv). Esto fue seguido por la adición de una solución de trifenilfosfano (8,4 g, 32,03 mmol, 1,56 equiv) en tetrahidrofurano (100 mL) gota a gota con agitación a 0 °C durante 60 min. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Esto dio como resultado 17 g (crudo) de **76,3** como un sólido blanco.

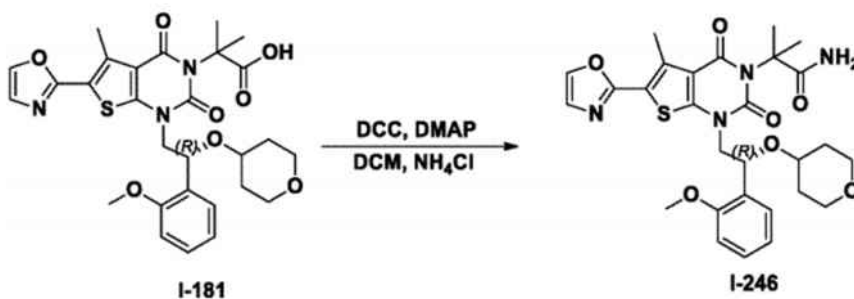
5 [0511] **Síntesis del compuesto 76,4.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó **76,3** (17 g, crudo), tolueno (300 mL), Pd(PPh₃)₄ (1,7 g, 1,47 mmol, 0,07 equiv) y 2-(tributylestannil)-1,3-oxazol (8,6 g, 24,02 mmol, 1,16 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 110 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). La purificación proporcionó 6 g de **76,4** como un sólido blanco.

10 [0512] **Síntesis del compuesto 1-181.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 250 ml, se colocó **76,4** (6 g, 7,43 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (100 mL), TBAF (2,3 g, 8,80 mmol, 1,18 equiv). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (50:1). Esto dio como resultado 3,4 g (80 %) del Compuesto **I-181** como un sólido blanco.

15 [0513] Purificación: EM (ES): *m/z* 570 (M+H)⁺, 592 (M+Na)⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,22-1,36 (m, 2H), 1,62 (m, 8H), 2,75 (s, 3H), 3,20-3,39 (m, 3H), 3,48-3,58 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,85-4,20 (m, 2H), 5,30 (m, 1H), 7,03 (m, 2H), 7,33-7,50 (m, 3H), 8,2 (s, 1H).

Ejemplo 77: **Síntesis de 2-[1-[(2R)-2-(2-metoxifenil)-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3-il]-2-metilpropanamida (I-246).**

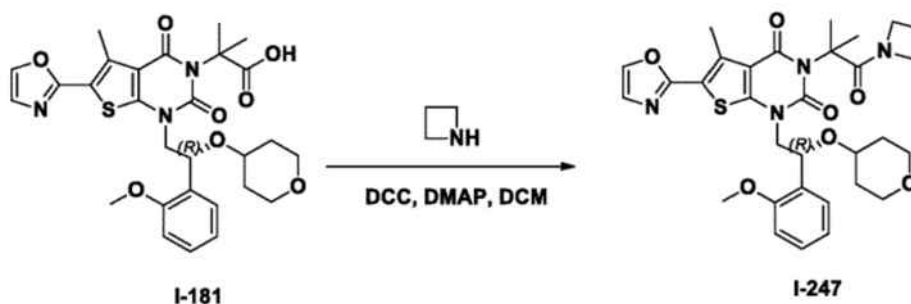
20 [0514]



35 [0515] El Compuesto **I-246** se preparó a partir del Compuesto **I-181** según el método del Ejemplo 4. Purificación: columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (40:1). Se aisló un sólido blanco con un rendimiento del 37 %. EM (ES): *m/z* 591 (M+Na)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 1,29-1,36 (m, 2H), 1,65-1,67 (m, 8H), 2,75 (s, 3H), 3,20-3,26 (m, 2H), 3,50-3,59 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,95-4,09 (m, 2H), 5,26-5,31 (t, 1H), 6,78 (brs, 1H), 6,97-7,10 (m, 3H), 7,27-7,33 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,47-7,49 (m, 1H), 8,22 (s, 1H).

40 Ejemplo 78: **Síntesis de 3-[1-(azetidín-1-il)-2-metil-1-oxopropan-2-il]-1-[(2R)-2-(2-metoxifenil)-2-(oxano-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidina-2,4-diona (I-247).**

45 [0516]



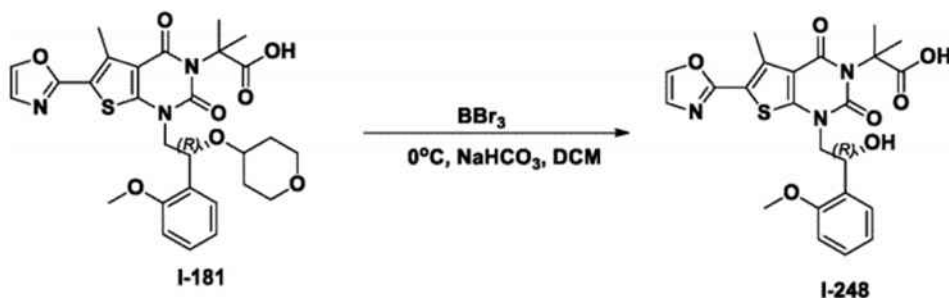
50 [0517] Se preparó el Compuesto **I-247** a partir del Compuesto **I-181** y azetidina según el método del Ejemplo 4. Purificación: EM (ES): *m/z* 609 (M+H)⁺. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 8,24 (1H, s), 7,48-7,46 (1H, d), 7,40 (1H, s), 7,31-7,29 (1H, t), 7,06-7,00 (2H, m), 5,31-5,29 (1H, m), 3,91-3,89 (2H, m), 3,86-3,81 (4H, m), 3,81 (3H, s), 3,70-3,58 (2H, m), 3,38-3,24 (1H, m), 3,23-3,21 (2H, m), 2,78 (3H, s), 2,14-2,09 (2H, t), 1,64-1,63 (8H, m), 1,40-1,15 (2H, m).

60 Ejemplo 79: **Síntesis de ácido 2-[1-[(2R)-2-hidroxi-2-(2-metoxifenil)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-248).**

65 [0518]

5

10



15

20

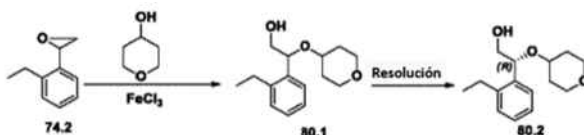
[0519] En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó **I-181** (100 mg, 0,18 mmol, 1,00 equiv), bicarbonato de sodio (798 mg, 9,50 mmol, 50,11 equiv) y diclorometano (10 mL). Esto fue seguido por la adición de BBr_3 (476 mg, 10,03 equiv) gota a gota con agitación a 0°C . La solución resultante se agitó durante 0,5 horas a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina desarrollada con metanol/DCM (1:20). Se obtuvieron 9,6 mg (11 %) del Compuesto **I-248** en forma de un sólido blanco. EM (ES): m/z 586 ($\text{M}+\text{H}^+$), ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,79-1,82 (d, 6H), 2,78 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 4,00-4,05 (m, 1H), 4,25-4,31 (m, 1H), 5,14-5,17 (t, 1H), 6,71-6,73 (d, 1H), 6,87-6,90 (t, 1H), 7,07-7,11 (t, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,35-7,36 (d, 1H), 7,96 (s, 1H).

Ejemplo 80: Síntesis de ácido 2-[1-[(2R)-2-(2-etilfenil)-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-249).

[0520]

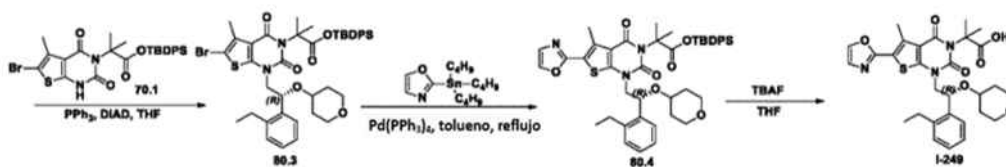
25

30



35

40



45

[0521] Síntesis del compuesto 80.2. El compuesto **80.2** se preparó según el método para la preparación del compuesto **57.5**. Purificación: Los enantiómeros del producto racémico (550 mg) se separaron por HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): columna: Venusil Chiral OD-H, 21,1*25 cm, 5 μm ; fase móvil: hexanos y etanol (mantener al 5 % de etanol durante 7 min); detector: UV 220/254 nm. Se obtuvieron 300 mg de producto (0,05 % de rendimiento de **74.2**).

50

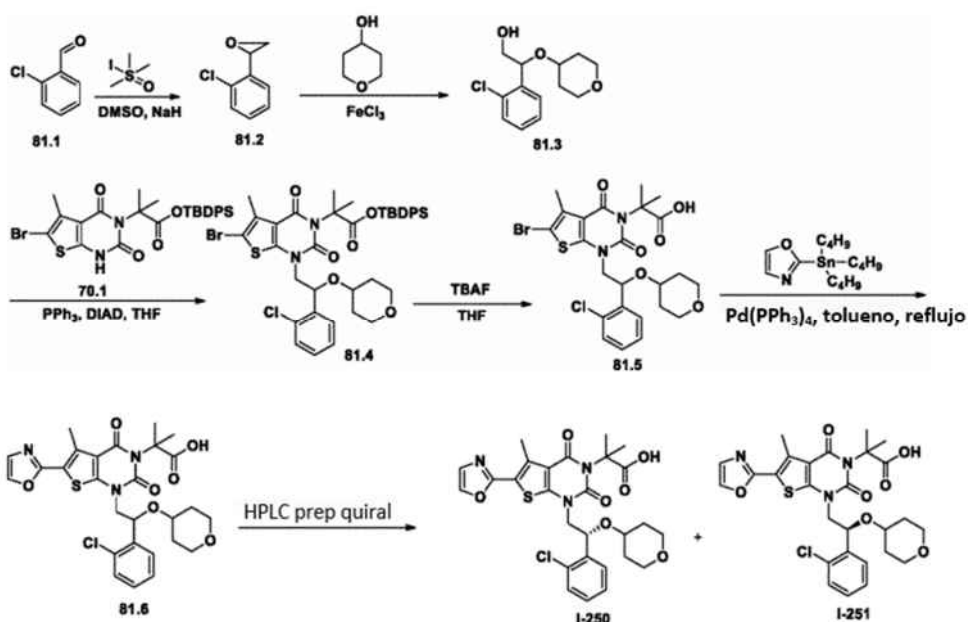
[0522] Síntesis del compuesto I-249. El compuesto **I-249** se preparó según el método del Ejemplo 57. Purificación: columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (40:1). Se obtuvieron 56,6 mg (80 %) del Compuesto **I-249** en forma de un sólido blanco. EM (ES): m/z 568 ($\text{M}+\text{H}^+$), ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 1,23-1,28 (t, 3H), 1,40-1,42 (m, 2H), 1,64-1,68 (m, 2H), 1,77-1,81 (d, 6H), 2,72-2,76 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,89-2,94 (m, 1H), 3,32-3,62 (m, 6H), 4,26-4,27 (d, 1H), 5,22-5,26 (d, 1H), 7,22-7,27 (m, 4H), 7,59-7,62 (m, 1H), 7,96(s, 1H).

55

Ejemplo 81: Síntesis de ácido 2-[1-[(2R)-2-(2-clorofenil)-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-250) y Ejemplo 82: Síntesis de ácido 2-[1-[(2S)-2-(2-clorofenil)-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-251).

[0523]

60



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

[0524] Síntesis del compuesto 81.3. El compuesto **81.3** se preparó según el método utilizado para la preparación de **57.3**, sustituyendo isopropanol por 4-hidroxipirano en el paso de apertura del epóxido. Se aisló un líquido amarillo claro con un rendimiento global del 5 %.

[0525] Síntesis del compuesto 81.6. El compuesto **81.6** se preparó a partir de **81.3** y **70.1** siguiendo el procedimiento del Ejemplo 67. Purificación: El residuo obtenido después del procesamiento se aplicó a una columna de gel de sílice y se eluyó con DCM/MeOH = 100:1. El producto así obtenido se volvió a purificar mediante HPLC preparativa flash en las siguientes condiciones (IntelFlash-1): Columna: gel de sílice C18; fase móvil: acetonitrilo: agua = 0: 100 aumentando a acetonitrilo: agua = 100: 0 en 16 min; detector: UV 220 nm. Se obtuvieron 40 mg (23 %) de **81.6** como un aceite incoloro.

[0526] Síntesis de los Compuestos I-250 y I-251. Los enantiómeros de **81.6** se separaron por HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): Columna: Chiralpak IA, 2 x 25 cm, 5 μ m; fase móvil: hexanos e IPA (mantener al 20 % de IPA durante 22 min); detector: UV 220/254 nm. Se obtuvieron 2,8 mg (7 %) del Compuesto **I-250** y 3,5 mg (9 %) de **I-251** como sólidos blancos.

[0527] Datos analíticos para el Compuesto I-250: EM (ES): m/z 574 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,00 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,45 (m, 2H), 7,35 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,29 (s, 1H), 5,49 (q, 1H, J = 5,1 Hz), 4,32 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,52 (m, 2H).

[0528] Datos analíticos para el Compuesto I-251: EM (ES): m/z 574 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 7,99 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,45 (m, 3H), 7,29 (s, 1H), 5,49 (q, 1H, J = 3,3 Hz), 4,32 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,71-3,49 (m, 3H), 3,38 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,74 (m, 2H), 1,50 (m, 2H).

Ejemplo 83: Síntesis de 2-[1-[(2R)-2-(2-clorofenil)-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanamida (I-252).

[0529]



[0530] Se preparó el Compuesto **I-252** a partir del Compuesto **I-250** (Ejemplo 81) y cloruro de amonio de acuerdo con el método del Ejemplo 4. Se aisló un sólido blanco con un rendimiento del 60 %. EM (ES): m/z 595 (M+Na)⁺. ¹H RMN (300

MHz, DMSO- d_6): δ 8,22 (1H, s), 7,70-7,67 (1H, d), 7,49-7,37 (4H, m), 7,30-6,70 (2H, m), 5,35-5,30 (1H, m), 4,30-4,15 (1H, m), 3,90-3,80 (1H, m), 3,54-3,52 (2H, m), 3,40-3,36 (1H, m), 3,32-3,21 (2H, m), 2,75 (3H, s), 1,66-1,60 (8H, m), 1,32-1,24 (2H, m).

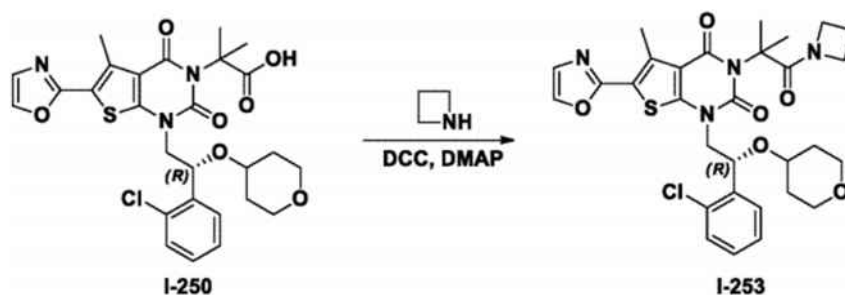
5 **Ejemplo 84: Síntesis de 3-[1-(azetidín-1-il)-2-metil-1-oxopropan-2-il]-1-[(2R)-2-(2-clorofenil)-2-(oxano-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diona (I-253).**

[0531]

10

15

20



[0532] Se preparó el Compuesto **I-253** a partir del Compuesto **I-250** (Ejemplo 81) y azetidina de acuerdo con el método del Ejemplo 4. Se aisló un sólido blanco con un rendimiento del 49 %. EM (ES): m/z 613 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,24 (1H, s), 7,69-7,66 (1H, d), 7,48-7,38 (4H, m), 5,35-5,30 (1H, m), 4,30-4,21 (1H, m), 3,90-3,88 (4H, m), 3,57-3,48 (2H, m), 3,33-3,30 (1H, m), 3,27-3,24 (3H, m), 2,77 (3H, s), 2,12 (2H, m), 1,70-1,61 (8H, m), 1,38-1,25 (2H, m).

25

Ejemplo 85: Síntesis de ácido 2-[1-[(2R)-2-(2-hidroxietoxi)-2-(2-metoxifenil)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-254).

[0533]

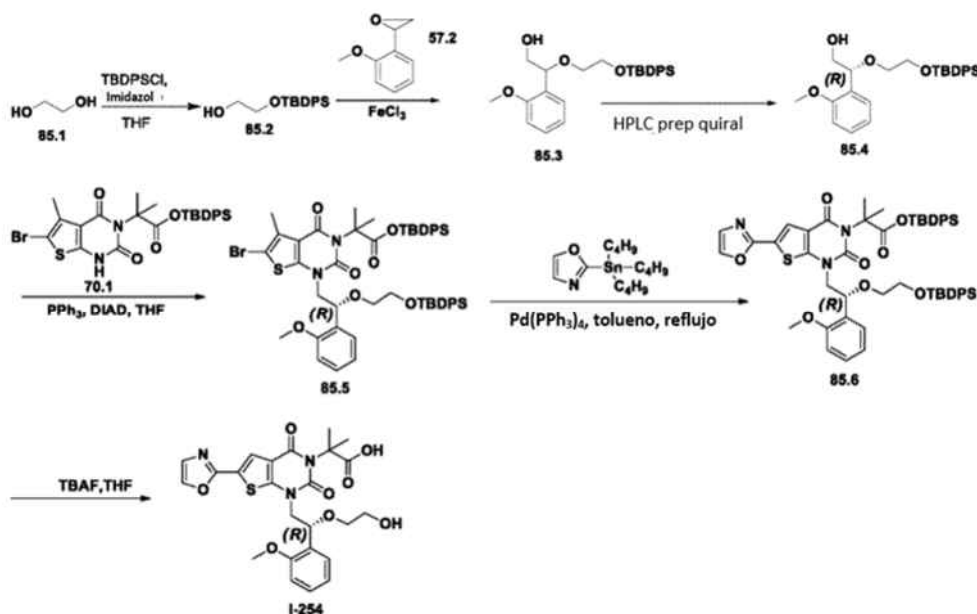
30

35

40

45

50



55 **[0534] Síntesis del compuesto 85.2.** En un matraz de fondo redondo de 2 L y 3 bocas se colocó tetrahidrofurano (800 mL), etano-1,2-diol (40 g, 644,46 mmol, 1,00 equiv) e imidazol (61,4 g, 901,92 mmol, 1,40 equiv). A esto le siguió la adición de TBDPSCI (186,3 g) gota a gota con agitación a 0 °C durante 30 min. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron y la torta de filtrado se lavó con 200 ml de EA. La mezcla resultante se lavó con 200 ml de salmuera y se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:25). La purificación proporcionó 83 g (43 %) de 2-[(terc-butildifenilsilil)oxi]etano-1-ol (**85.2**) como un aceite incoloro.

60

[0535] **Síntesis del compuesto 85.3.** El compuesto **85.3** se preparó según el método utilizado para la síntesis de **57.3**, sustituyendo **85.2** por isopropanol. Se aisló un aceite amarillo con un rendimiento del 5 %.

65

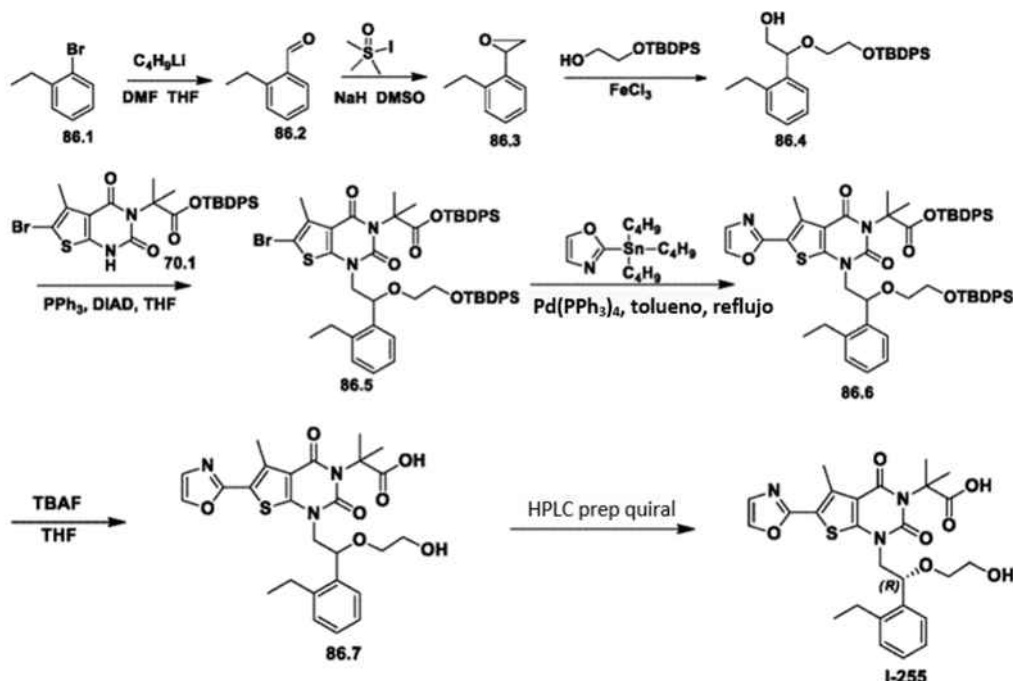
[0536] **Síntesis del compuesto 85.4.** Los enantiómeros de **85.3** se separaron por HPLC preparativa quiral en las

siguientes condiciones (Gilson Gx 281): Columna: Venusil Chiral OD-H, 21.1*25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos e IPA (mantener en IPA al 2,0 % durante 16 min); detector: UV 220/254 nm. Se obtuvieron 270 mg (39 %) de **85,4** como un aceite amarillo.

5 **[0537] Síntesis del compuesto I-254.** El compuesto **I-254** se preparó según el método del Ejemplo 57. Purificación: el residuo obtenido después del procesamiento se aplicó a una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (40:1). La purificación proporcionó 14 mg (4 % de **70,1**) del Compuesto **I-254** como un sólido blanco. EM (ES): m/z 468 (M-C₂H₅O₂)⁺, 530 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 1,65-1,67 (d, 6H), 2,69 (s, 3H), 3,20-3,39 (m, 1H), 3,41-3,49 (m, 1H), 3,51-3,57 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,88-3,95 (m, 1H), 4,20-4,27 (m, 1H), 5,16-5,21 (t, 1H), 6,78-6,81 (d, 1H), 6,88-6,93 (t, 1H), 7,13-7,18 (m, 2H), 7,41-7,44 (d, 1H), 7,95 (s, 1H).

Ejemplo 86: Síntesis de ácido 2-[1-[(2R)-2-(2-etilfenil)-2-(2-hidroxi)etoxi]etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-255).

15 **[0538]**



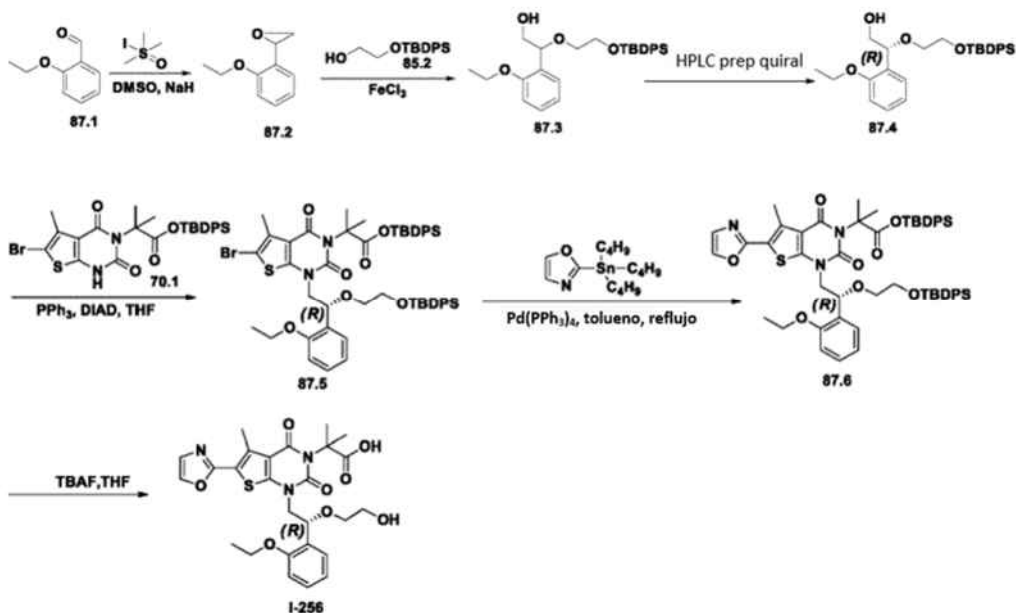
[0539] Síntesis del compuesto 86,5. El compuesto **86,5** se preparó de manera análoga al compuesto **85,3**. Se aisló un aceite incoloro con un rendimiento del 2 %.

45 **[0540] Síntesis del compuesto 86,7.** El compuesto **86,7** se preparó según el método del Ejemplo 57. Purificación: el residuo obtenido después del tratamiento se aplicó a una placa de TLC con diclorometano/metanol/HOAc (40:1:0,1). La purificación proporcionó 406 mg (57 % de **70,1**) de **86,7** como un polvo blanco.

50 **[0541] Síntesis del compuesto I-255.** El enantiómero (*R*) se aisló de 406 mg de **86,7** mediante HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IA; fase móvil: hexanos (0,1 % de ácido acético): IPA = 75: 25; detector: UV 254 nm. Se obtuvieron 44,5 mg del Compuesto **I-255** en forma de un sólido blanco. EM (ES): m/z 528 (M+H)⁺. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,98 (1H, d, $J = 0,6$ Hz), 7,62-7,59 (1H, m), 7,31-7,21 (4H, m), 5,19-5,15 (1H, dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 3,3$ Hz), 4,26-4,20 (1H, dd, $J_1 = 14,7$ Hz, $J_2 = 3,3$ Hz), 3,93-3,85 (1H, dd, $J_1 = 14,7$ Hz, $J_2 = 9$ Hz), 3,57-3,53 (2H, m), 3,49-3,40 (1H, m), 2,96-2,87 (1H, m), 2,80-2,70 (4H, m), 1,81 (3H, s), 1,80 (3H, s), 1,30-1,25 (3H, t, $J = 7,5$ Hz).

Ejemplo 87: Síntesis de ácido 2-[1-[(2R)-2-(2-etoxifenil)-2-(2-hidroxi)etoxi]etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-256).

60 **[0542]**

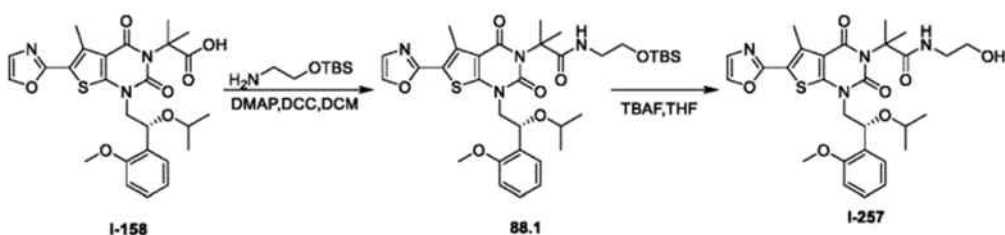


[0543] Síntesis del compuesto 87,4. El compuesto 87,4 se preparó a partir del 87,1 de manera análoga al compuesto 57,5. Se aisló un aceite amarillo con un rendimiento global del 2 %.

[0544] Síntesis del compuesto I-256. El compuesto I-256 se preparó a partir de 87,4 y 70,1 de manera análoga a la Síntesis del compuesto I-158 (Ejemplo 57). EM (ES): m/z 482 ($M-C_2H_5O_2$)⁺, 544 ($M+H$)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 1,31-1,41 (t, 3H), 1,72-1,74 (d, 2H), 2,77-2,81 (s, 3H), 3,32-3,68 (m, 4H), 4,02-4,11 (m, 2H), 4,21-4,23 (m, 2H), 5,30-5,35 (t, 1H), 6,93-7,31 (m, 2H), 7,24-7,30 (m, 2H), 7,52-7,54 (d, 1H), 7,98 (s, 1H).

Ejemplo 88: Síntesis de N-(2-hidroxi-etil)-2-[1-[(2R)-2-(2-metoxifenil)-2-(propan-2-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanamida (I-257).

[0545]



[0546] Síntesis de 88,1. El Compuesto 88,1 se preparó a partir del Compuesto I-158 (Ejemplo 57) de manera análoga al Ejemplo 4. Se aisló un sólido blanco con un rendimiento del 48 %.

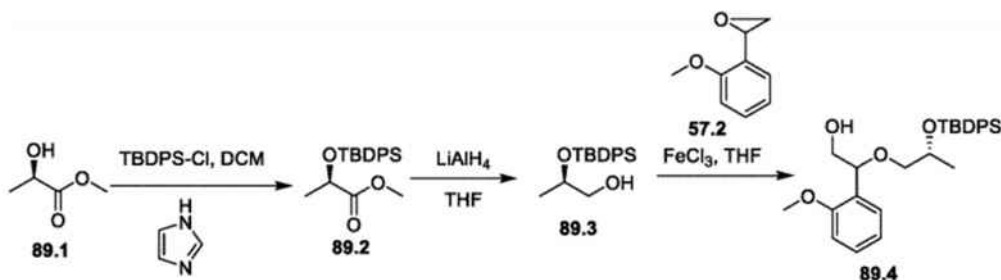
[0547] Síntesis del compuesto 1-257. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó 88,1 (50 mg, 0,07 mmol, 1,00 equiv), TBAF (20 mg, 0,08 mmol, 1,05 equiv) y tetrahidrofurano (5 mL). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para dar 8 mg (19 %) del Compuesto I-257 como un sólido amarillo claro. EM (ES): m/z 571 ($M+H$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,14-1,15 (m, 6H), 1,71-1,96 (m, 6H), 2,41 (s, 3H), 3,33 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,74 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 5,13 (s, 1H), 7,00 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,28-7,33 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,46-7,48 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H).

Ejemplo 89: Síntesis de ácido 2-[1-[(2R)-2-[(2R)-2-hidroxi-propoxi]-2-(2-metoxifenilo)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il] ácido-2-metilpropanoico (1-258).

[0548]

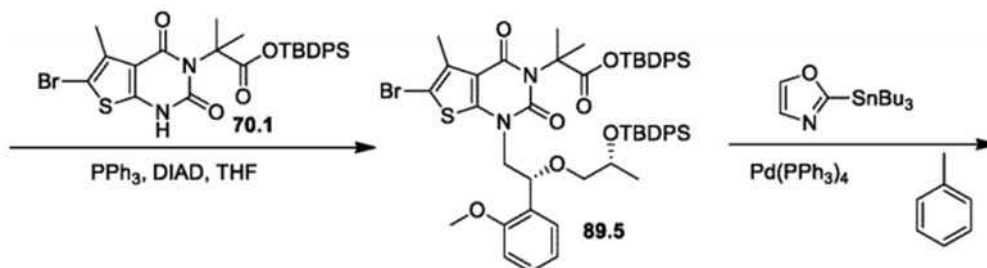
65

5



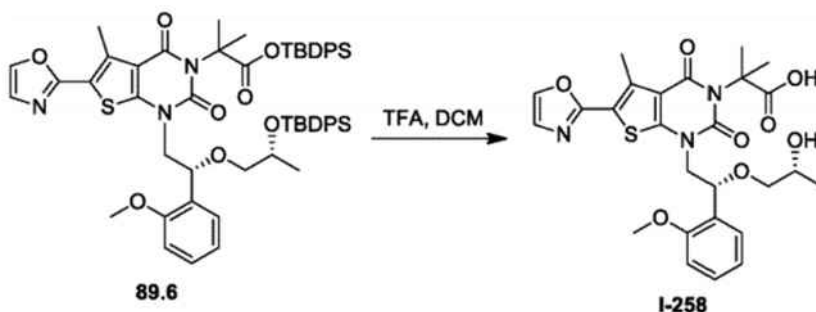
10

15



20

25



30

35

[0549] Síntesis del compuesto 89,2. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml se colocó diclorometano (100 mL), (2R)-2-hidroxipropanoato de metilo (10 g, 96,06 mmol, 1,00 equiv) y 1H-imidazol (9,8 g, 143,95 mmol, 1,50 mL). equivalente). Esto fue seguido por la adición de TBDPSCI (29,1 g, 112,45 mmol, 1,17 equiv) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50). La purificación proporcionó 32 g (97 %) de **89,2** como un aceite incoloro.

40

45

[0550] Síntesis del compuesto 89,3. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml se colocó tetrahidrofurano (200 mL) y **89,2** (28 g, 81,75 mmol, 1,00 equiv). A esto le siguió la adición de LiAlH₄ (1,56 g, 41,11 mmol, 0,50 equiv) en porciones a -30 °C. La solución resultante se agitó durante 30 min a -30 °C. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 100 ml de NH₄Cl (sat., ac.). La solución resultante se extrajo con 3 x 200 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:30). Esto dio como resultado 11,8 g (46 %) de (2R)-2-[(terc-butildifenilsilil)oxi]propan-1-ol (**89,3**) como un aceite incoloro.

50

[0551] Síntesis del compuesto 89,4. El compuesto **89,4** se preparó a partir de **57,2** y el compuesto **89,3** de manera análoga al compuesto **57,3**. Se aisló un aceite incoloro con un rendimiento del 1 %.

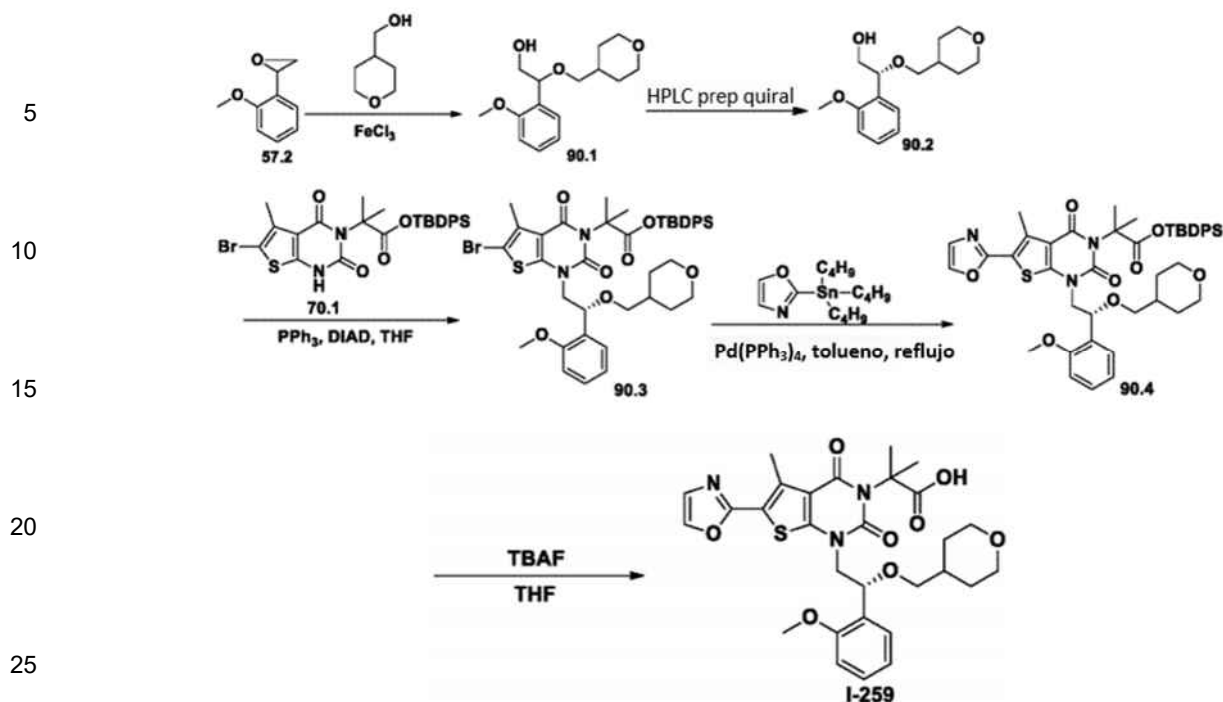
55

[0552] Síntesis del compuesto I-258. El compuesto **I-258** se preparó a partir de **89,4** y **70,1** de manera análoga a la preparación del compuesto **14,5**. Se aisló un sólido blanco con un rendimiento del 22 % de **70,1**. EM (ES): *m/z* 544 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,05 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,79-1,80 (m, 6H), 2,81 (s, 3H), 3,13-3,18 (m, 1H), 3,83-3,87 (m, 4H), 4,01-4,06 (m, 1H), 4,28-4,34 (m, 1H), 5,27-5,31 (m, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,03 (t, *J* = 7,6, 1H), 7,26-7,30 (m, 2H), 7,54 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,98 (s, 1H).

60

Ejemplo 90: Síntesis de ácido 2-[1-[(2R)-2-(2-metoxifenil)-2-(oxan-4-ilmetoxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d[pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-259).

[0553]

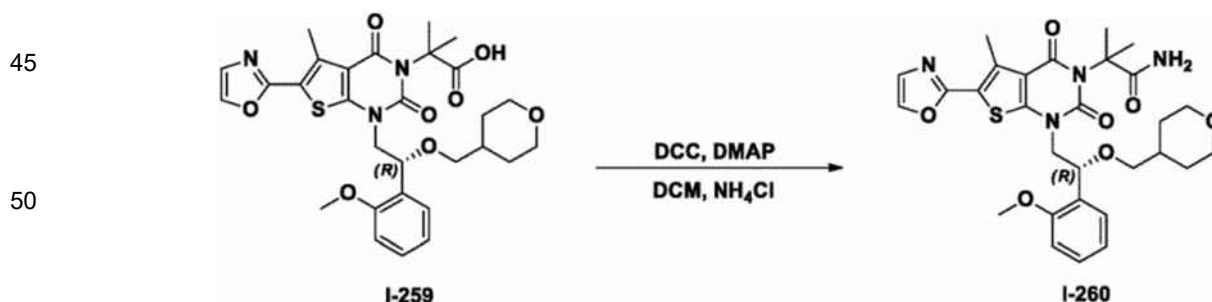


30 [0554] **Síntesis del compuesto 90,2.** El compuesto 90,2 se preparó a partir de 57,2 y (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol de manera análoga a la síntesis de 57,5. Separación quiral: Gilson Gx 281; Columna: Venusil Chiral OD-H, 0,46*25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos y EtOH (mantener en EtOH al 5,0 % durante 18 min); detector: UV 254 nm. Aislado 970 mg (12 %) de un aceite incoloro.

35 [0555] **Síntesis del compuesto 1-259.** El Compuesto I-259 se preparó a partir de 90,2 y 70,1 de manera análoga a la preparación del Compuesto I-158, Ejemplo 57. EM (ES): m/z 584 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 1,13-1,46 (m, 2H), 1,51-1,57 (m, 2H), 1,62-1,80 (m, 7H), 2,76-2,81 (s, 3H), 3,07-3,12 (t, 1H), 3,25-3,56 (m, 3H), 3,82-3,92 (m, 5H), 4,09-4,21 (m, 2H), 5,21-5,26 (t, 1H), 6,95-7,05 (m, 2H), 7,32 -7,32 (m, 2H), 7,44-7,47 (m, 1H), 8,00 (s, 1H)

40 **Ejemplo 91: Síntesis de 2-[1-[(2R)-2-(2-metoxifenil)-2-(oxan-4-ilmetoxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-3-il]-2-metilpropanamida (I-260)**

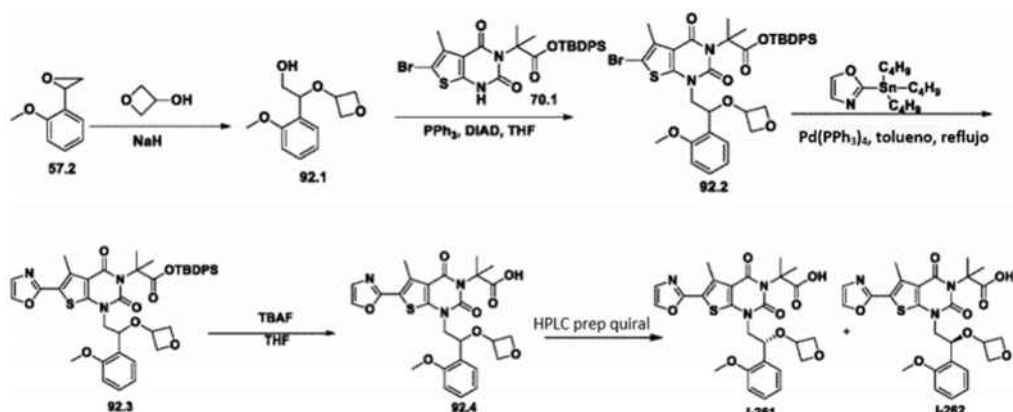
45 [0556]



60 [0557] Se preparó el Compuesto I-260 a partir del Compuesto I-259 (Ejemplo 90) según el método del Ejemplo 4. Se aisló un sólido blanco en un 43 % producir. EM (ES): m/z 583 (M+H)⁺, 605 (M+Na)⁺. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 8,22 (1H, s), 7,39-7,26 (3H, m), 7,05-6,97 (3H, m), 6,70 (1H, br s), 5,12-5,08 (1H, m), 4,07-3,94 (2H, m), 3,78-3,70 (5H, m), 3,19-3,00 (4H, m), 2,73 (3H, s), 1,65-1,64 (7H, m), 1,44-1,36 (2H,m), 1,20-0,99 (2H,m).

65 **Ejemplo 92: Síntesis de ácido (R)-2-(1-(2-(2-metoxifenil)-2-(oxetan-3-iloxi)etil)-5-metil-6-(oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metilpropanoico (I-261) y Ejemplo 93: Síntesis de ácido (S)-2-(1-(2-(2-metoxifenil)-2-(oxetan-3-iloxi)etil)-5-metil-6-(oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metilpropanoico (I-262).**

[0558]



[0559] **Síntesis del compuesto 92,1.** El Compuesto **92,1** se preparó a partir del **57,2** de manera análoga a la preparación del **73,2**. Se aisló un aceite amarillo con un rendimiento del 8 %.

[0560] **Síntesis del compuesto 92,4.** El Compuesto **92,4** se preparó a partir de **92,1** y **70,1** de manera análoga a la Síntesis del compuesto **I-158**, Ejemplo 57. Se aisló un sólido blanco con un rendimiento del 15 % a partir de **70,1**.

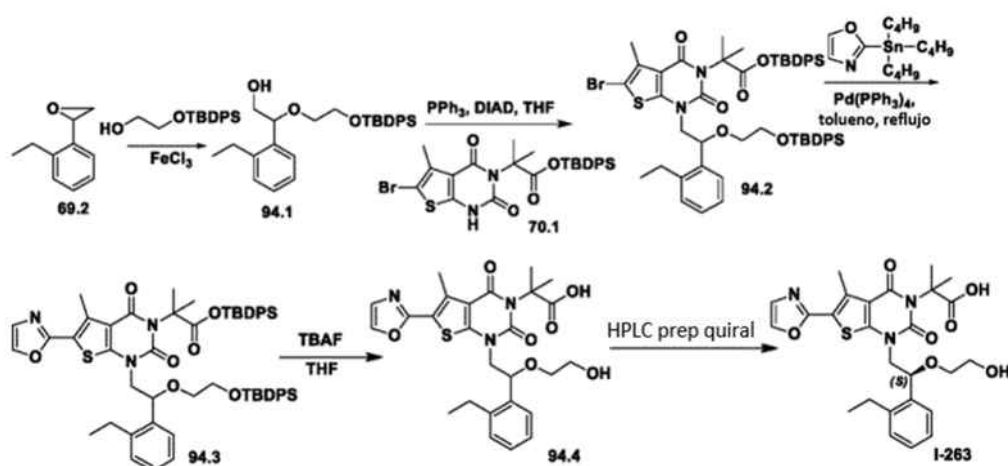
[0561] **Síntesis de los compuestos I-261 y I-262.** Los enantiómeros de **92,4** (100 mg) se separaron por HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): Columna: Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos (0,1 % DEA) y etanol (0,2 % DEA) (mantener a 25,0 % de etanol (0,2 % DEA) durante 8 min); detector: UV 220/250 nm. Se obtuvieron 11,1 mg de Compuesto **I-261** y 10,2 mg de Compuesto **I-262**.

[0562] Datos analíticos para el Compuesto **I-261**: EM (ES): m/z 542 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 1,68-1,69 (d, 6H), 2,73 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,10-4,16 (m, 1H), 4,26-4,38 (m, 3H), 4,61-4,71 (m, 3H), 6,02 (br s, 1H), 7,00-7,08 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,37-7,40 (m, 1H), 7,42-7,56 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 12,4 (br s, 1H).

[0563] Datos analíticos para el Compuesto **I-262**: EM (ES): m/z 542 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 1,68-1,69 (d, 6H), 2,73 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,10-4,16 (m, 1H), 4,26-4,38 (m, 3H), 4,61-4,71 (m, 3H), 6,01 (br s, 1H), 7,00-7,08 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,37-7,40 (m, 1H), 7,42-7,56 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 12,40 (br s, 1H).

Ejemplo 94: Síntesis de ácido 2-[1-[(2S)-2-(2-etilfenil)-2-(2-hidroxiethoxy)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-263).

[0564]



[0565] **Síntesis del compuesto 94,1.** El compuesto **94,1** se preparó a partir de **69,2** usando el mismo método que para **57,3**. Se aisló un aceite incoloro con un rendimiento del 2 %.

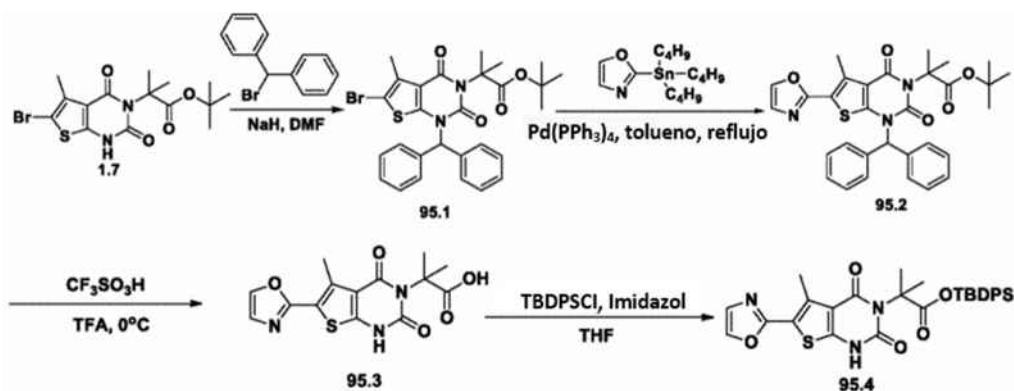
[0566] **Síntesis del compuesto 94,4.** El Compuesto **94,4** se preparó a partir de **94,1** y **70,1** utilizando el mismo procedimiento que para el Compuesto **I-158**, Ejemplo 57. Se aisló un polvo blanco con un rendimiento del 57 %.

[0567] **Aislamiento del Compuesto I-263.** Los enantiómeros de **94,4** (406 mg) se separaron por HPLC preparativa quiral

en las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IA; móvil: hexanos (0,1 % de ácido acético): IPA = 75:25; detector: UV 254 nm. Se obtuvieron 34,2 mg del Compuesto **1-263** en forma de un sólido blanco. EM (ES): m/z 528 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): 7,98 (1H, d, $J = 0,6$ Hz), 7,62-7,59 (11H, m), 7,31-7,21 (4H, m), 5,19-5,15 (1H, dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 3,3$ Hz), 4,26-4,20 (1H, dd, $J_1 = 14,7$ Hz, $J_2 = 3,3$ Hz), 3,93-3,85 (1H, dd, $J_1 = 14,7$ Hz, $J_2 = 9$ Hz), 3,57-3,53 (2H, m), 3,49-3,40 (1H, m), 2,96-2,87 (1H, m), 2,80-2,70 (4H, m), 1,81 (3H, s), 1,80 (3H, s), 1,30-1,25 (3H, t, $J = 7,5$ Hz).

Ejemplo 95: Síntesis del Intermedio 95,4.

[0568]



[0569] **Síntesis del compuesto 95,1.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml se colocó **1,7** (5 g, 12,40 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (60 mL), [bromo(fenil)metil]benceno (3,966 g, 16,05 mmol, 1,29 equiv) e hidruro de sodio (644,8 mg, 16,12 mmol, 1,30 equiv, 60 %). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 300 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 4 x 200 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con 200 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:30). La purificación proporcionó 1,93 g (27 %) de **95,1** como un sólido amarillo.

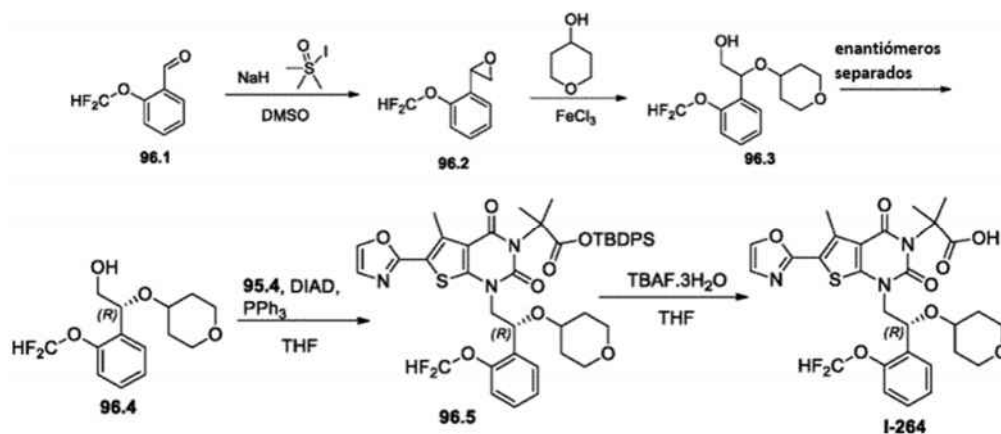
[0570] **Síntesis del compuesto 95,2.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó **95,1** (8,15 g, 14,31 mmol, 1,00 equiv), tolueno (40 mL), 2-(tributylestannil)-1,3-oxazol (10,024 g, 27,99 mmol, 1,96 equiv) y Pd(PPh₃)₄ (2,426 g, 2,10 mmol, 0,15 equiv). La solución resultante se agitó en atmósfera de N₂ durante la noche a 110 °C en un baño de aceite y luego se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20). La purificación proporcionó 5,5 g (69 %) de **95,2** como un sólido marrón.

[0571] **Síntesis del compuesto 95,3.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 250 ml se colocó **95,2** (5,5 g, 9,86 mmol, 1,00 equiv), ácido trifluoroacético (30 mL) y CF₃SO₃H (2,97 g). La solución resultante se agitó durante 3 h a 0 °C en un baño de agua/hielo y luego se diluyó con 300 ml de agua. Los sólidos se recogieron por filtración y luego se disolvieron en 100 ml de etanol. La mezcla resultante se concentró al vacío. Los sólidos se recogieron por filtración para dar 2,5 g (76 %) de **95,3** como un sólido blanco.

[0572] **Síntesis del compuesto 95,4.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml se colocó **95,3** (2,556 g, 7,58 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (20 mL), terc-butil(cloro)difenilsilano (4,181 g, 15,21 mmol, 2,00 equiv) e imidazol (1,038 g, 15,26 mmol, 2,01 equivalentes). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:30). La purificación proporcionó 4 g (92 %) de **95,4** como un sólido blanco.

Ejemplo 96: Síntesis de ácido 2-[1-[(2R)-2-[2-(ditluorometoxi)fenil]-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol)-2-il]-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (1-264).

[0573]

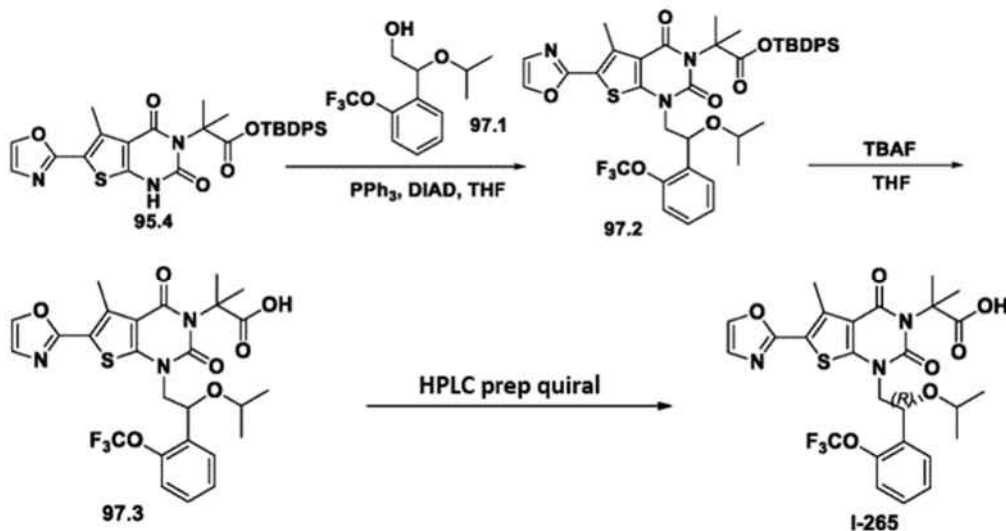


[0574] **Síntesis del compuesto 96,4.** El compuesto **96,4** se preparó a partir de 2-(difluorometoxi)benzaldehído según el procedimiento de síntesis de **57,5**. Separación quiral: Gilson Gx 281; columna: Venusil Chiral OD-H, 21,1*25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos y etanol (mantener en etanol al 2 % durante 13 min); detector: UV 254/220 nm. Se aislaron 248 mg (2 % de rendimiento global de **96,1**) de un aceite incoloro.

[0575] **Síntesis del compuesto I-264.** El compuesto I-264 se preparó a partir del intermedio **95,4** y **96,4** de manera análoga al compuesto **67,8**. Se aisló un sólido blanco con un rendimiento del 20 % a partir de **95,4**. EM (ES): m/z 607 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,23-1,30 (m, 2H), 1,65 (m, 8H), 2,75 (s, 3H), 3,24-3,27 (m, 2H), 3,50-3,53 (m, 2H), 3,96-4,18 (m, 2H), 5,26-5,27 (m, 1H), 7,00-7,65 (m,5H), 8,24 (s,1H), 12,42 (s,1H).

Ejemplo 97: Síntesis de ácido (R)-2-(1-(2-isopropoxi-2-(2-(trifluorometoxi)fenil)etil)-5-metil-6-(oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-3(4H)-il)-2-metilpropanoico (I-265).

[0576]



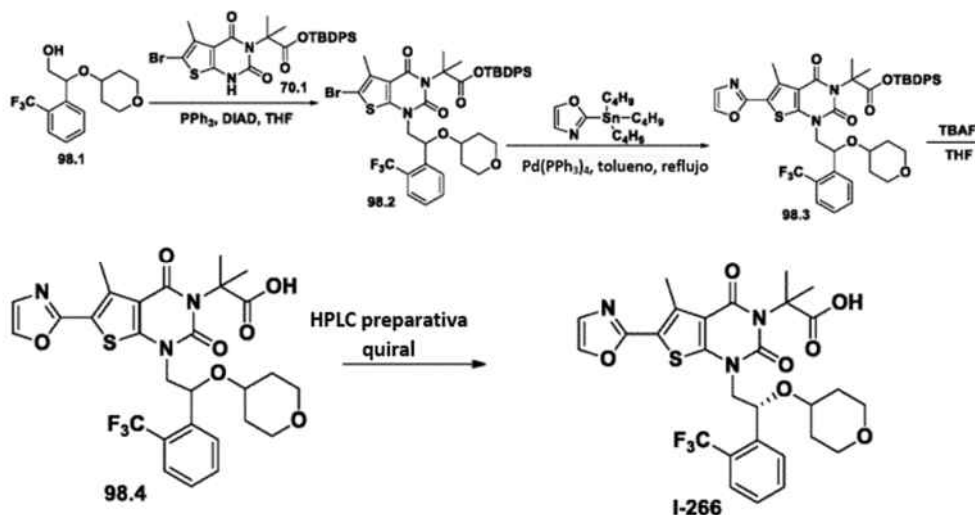
[0577] **Síntesis del compuesto 97,1.** El compuesto **97,1** se preparó a partir de 2-(trifluorometoxi)benzaldehído e isopropanol usando el mismo método que para el compuesto **57,3**. Se aisló un aceite incoloro con un rendimiento global del 17 %.

[0578] **Síntesis del compuesto 97,3.** El compuesto **97,3** se preparó **95,4** y **97,1** de manera análoga al Ejemplo 96. Se aisló un sólido blanco con un rendimiento del 23 % a partir de **95,4**.

[0579] **Síntesis del compuesto I-265.** El enantiómero *R* se aisló de 390 mg de **97,3** mediante HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones: Gilson Gx 281; columna: Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos (0,1 % TFA) e IPA (0,1 % TFA) (mantener en 4 % IPA (0,1 % TFA) en 10 min); detector: UV 254/220 nm. Se obtuvieron 56,2 mg de un sólido blanco. EM (ES): m/z 582 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,23 (s, 1 H), 7,72-7,68 (m, 1 H), 7,52-7,45 (m, 2 H), 7,38-7,34 (m, 2 H), 5,16 (t, 1 H, *J* = 6,6 Hz), 4,06-3,97 (m, 2 H), 3,46-3,32 (m, 1 H), 2,74 (s, 3H), 1,65 (d, 6 H, *J* = 1,2 Hz), 0,95 (t, 6 H, *J* = 6,0 Hz).

Ejemplo 98: Síntesis de ácido 2-metil-2-[5-metil-1-[(2R)-2-(oxan-4-iloxi)-2-[2-(trifluorometil)fenil]etil]-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]propanoico (I-266).

[0580]

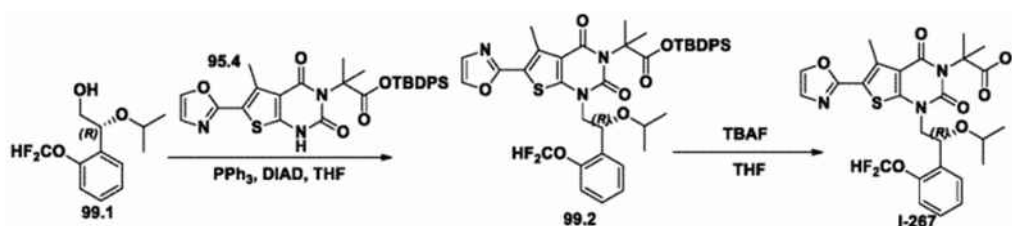


[0581] Síntesis del compuesto 98,1. El compuesto 98,1 se preparó a partir de 2-(trifluorometoxi)benzaldehído y oxan-4-ol usando el mismo método que para el compuesto 57,3. Se aisló un aceite incoloro con un rendimiento del 5 % a partir de 2-(trifluorometoxi)benzaldehído.

[0582] Síntesis del compuesto I-266. El compuesto I-266 se preparó a partir de 98,1 y 70,1 de manera análoga al ejemplo 97. EM (ES): m/z 608 (M+H)⁺ ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): 7,90 (2H, m), 7,71-7,63 (2H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,20 (1H, s), 5,35-5,34 (1H, m), 4,30-4,24 (1H, m), 3,89-3,70 (1H, m), 3,55-3,34 (2H, m), 3,33-3,20 (2H, m), 2,73 (3H, s), 1,71-1,50 (8H, m), 1,37-1,20 (2H, m).

Ejemplo 99: Síntesis de ácido 2-[1-[(2R)-2-[2-(difluorometoxi)fenil]-2-(propan-2-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-267).

[0583]



[0584] Síntesis del compuesto 99,1. El compuesto 99,1 se preparó a partir de 2-(difluorometoxi)benzaldehído e isopropanol utilizando el mismo método que para el compuesto 57,5. Purificación: columna Venusil quiral OD-H, 0,46×25 cm, 5 μm; fase móvil: hexanos:IPA = 98:2; detector: UV 220 nm. Se aisló un sólido blanco con un rendimiento del 13 % a partir de 2-(difluorometoxi)benzaldehído.

[0585] Síntesis del compuesto I-267. El compuesto I-267 se preparó a partir de 99,1 y 95,4 de manera análoga al compuesto 1-264 (Ejemplo 96). Se aisló un sólido blanco con un rendimiento del 37 % a partir de 95,4. EM (ES): m/z 564 (M+H)⁺. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 12,38 (1H, br s), 8,23 (1H, s), 7,62-7,61 (1H, d, *J* = 1,8 Hz), 7,60-7,22 (3H, m), 7,20-6,97 (2H, m), 5,20-5,16 (1H, t), 4,04 (2H, m), 3,47-3,33 (1H, m), 2,74 (3H, s), 1,65-1,64 (6H, d, *J* = 2,1 Hz), 0,98-0,93 (6H, m).

Ejemplo 100: Síntesis de 2-[1-[(2R)-2-[2-(difluorometoxi)fenil]-2-(propan-2-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanamida (I-268).

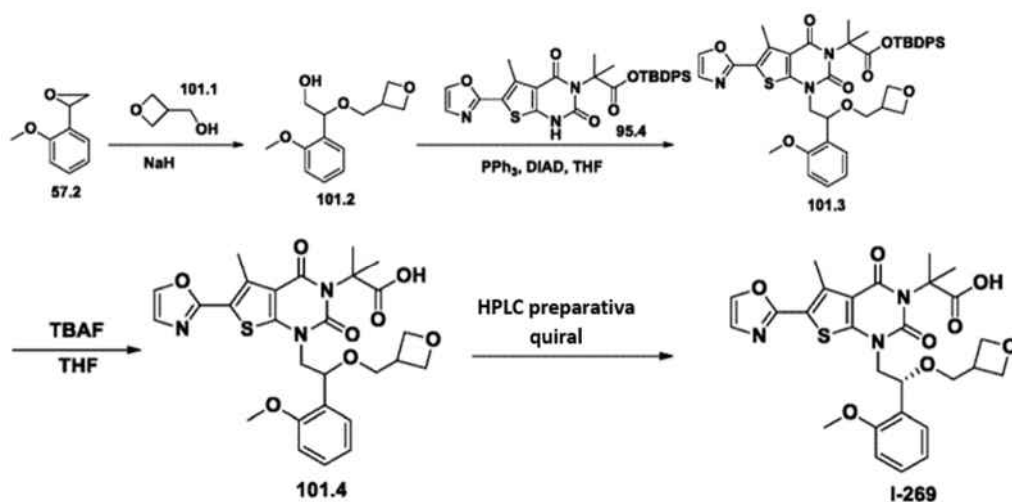
[0586]



[0587] Se preparó el compuesto **I-268** a partir de **I-267** y cloruro de amonio usando el mismo método que el Ejemplo 4. Se aisló un sólido blanco con un rendimiento del 80 %. EM (ES): m/z 563 (M+H)⁺. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 8,22 (1H, s), 7,62-7,60 (1H, m), 7,31 (1H, m), 7,39-7,32 (3H, m), 7,21-6,96 (3H, m), 5,18 (1H, m), 4,03 (2H, m), 3,45-3,41 (1H, m), 2,73 (3H, s), 1,63 (6H, d), 0,96 (6H, d).

Ejemplo 101: Síntesis de ácido (R)-2-(1-(2-(2-metoxifenil)-2-(oxetan-3-ilmetoxi)etil)-5-metil-6-(oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-3(4H)-il)-2-metilpropanoico (I-269).

[0588]

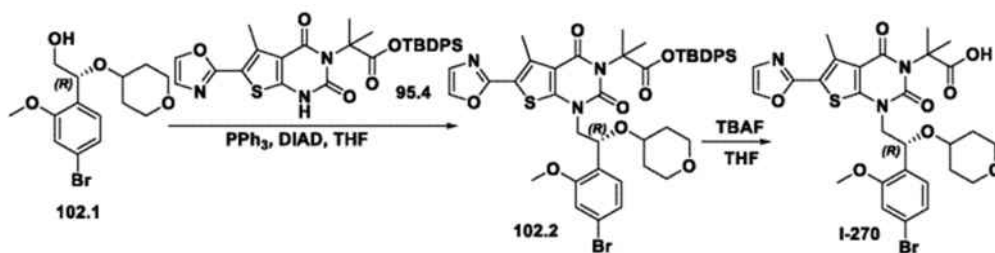


[0589] **Síntesis del compuesto 101,2.** El compuesto **101,1** se preparó a partir del **57,2** y el **101,1** comercialmente disponible de manera análoga al **73,2**. Se aisló un aceite incoloro con un rendimiento del 38 %.

[0590] **Síntesis del compuesto I-269.** El compuesto **I-269** se preparó a partir de **95,4** y **101,2** de manera análoga a **I-265** (Ejemplo 97). Se aisló un sólido blanco con un rendimiento global del 2 % a partir de **95,4**. EM (ES): m/z 556 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,70 (d, 6H), 2,69 (s, 3H), 3,08-3,12 (m, 1H), 3,62-3,81 (m, 5H), 4,16-4,23 (m, 3H), 4,32-4,28 (m, 1H), 4,48-4,54 (m, 2H), 6,09 (m, 1H), 6,99-7,09 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,38-7,40 (m, 1H), 7,43-7,57 (m, 1H), 8,17 (s, 1H).

Ejemplo 102: ácido 2-[1-[(2R)-2-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-270).

[0591]

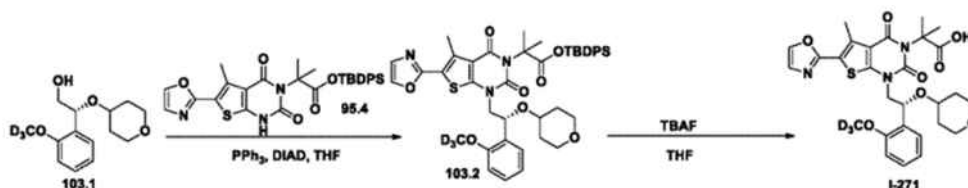


[0592] **Síntesis del compuesto 102,1.** El compuesto **102,1** se preparó a partir de 4-bromo-2-metoxibenzaldehído y oxan-4-ol de manera análoga a **57,5**. El enantiómero *R* se aisló mediante HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones: Columna: Chiralcel OJ-H: 0,46*25 cm, 5 µm; fase móvil, hexanos:EtOH = 75:25; detector: 254 nm. Se aisló un sólido blanco con un rendimiento global del 2 %.

[0593] **Síntesis del compuesto I-270.** El compuesto **I-270** se preparó a partir de **95,4** y **102,1** de manera análoga a **I-264** (Ejemplo 96). Se aisló un sólido blanco con un rendimiento global del 27 % a partir de **95,4**. EM (ES): *m/z* 650 (M+H)⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8,24 (1H, s), 7,43-7,39 (2H, m), 7,25-7,21 (2H, m), 5,23-5,19 (1H, m), 4,07-3,95 (2H, m), 3,83 (3H, s), 3,59-3,49 (2H, m), 3,32-3,20 (2H, m), 2,75 (3H, s), 1,67-1,64 (8H, m), 1,35-1,31 (2H, m).

Ejemplo 103: Síntesis de ácido 2-[1-[(2R)-2-[2-(d₃)metoxifenil]-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-271).

[0594]



[0595] **Síntesis del compuesto 103,1.** El compuesto **103,1** se preparó a partir de 2-(d₃)metoxibenzaldehído y oxan-4-ol de manera análoga a **57,5**. El enantiómero *R* se aisló mediante HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): Columna: Venusil Chiral OD-H: 21,1*25 cm, 5 µm; fase móvil, hexanos y EtOH (EtOH al 5 % durante 12 min); detector: 220/254 nm. Se aisló un sólido blanco con un rendimiento global del 9 %.

[0596] **Síntesis del compuesto I-271.** El compuesto **I-271** se preparó a partir de **95,4** y **103,1** de manera análoga al Ejemplo 96. Se aisló un sólido blanco con un rendimiento global del 42 % a partir de **95,4**. EM (ES): *m/z* 573 (M+H)⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 12,4 (1H, br s), 8,25 (1H, s), 7,50-7,49 (1H, d), 7,39 (1H, m), 7,34-7,28 (1H, m), 7,06-6,99 (2H, m), 5,30-5,26 (1H, m), 4,07-3,80 (2H, m), 3,59-3,48 (2H, m), 3,39-3,32 (1H, m), 3,27-3,20 (2H, m), 2,75 (3H, s), 1,69-1,67 (8H, m), 1,38-1,21 (2H, m).

Ejemplo 104: Síntesis de 2-[1-[(2R)-2-[2-(d₃)metoxifenil]-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanamida (I-272).

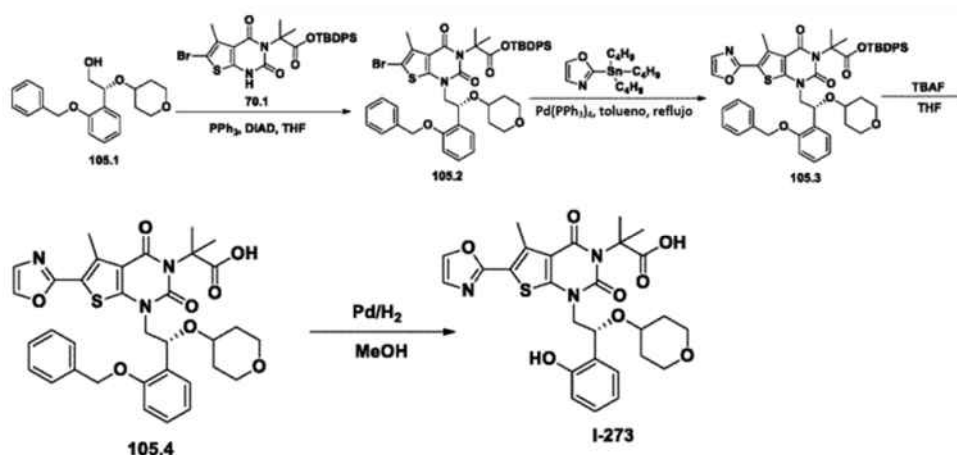
[0597]



[0598] Se preparó el compuesto **I-272** a partir de **I-271** (Ejemplo 103) y cloruro de amonio usando el mismo método que en el Ejemplo 4. Se aisló un sólido blanco con un rendimiento del 57 %. EM (ES): *m/z* 594 (M+Na)⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 1,20-1,33 (m, 2H), 1,65-1,67 (m, 8H), 2,75 (s, 3H), 3,20-3,26 (m, 2H), 3,33-3,37 (m, 1H), 3,50-3,58 (m, 2H), 3,94-4,04 (m, 2H), 5,26-5,31 (s, 1H), 6,99-7,06 (m, 4H), 7,27-7,29 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,47-7,50 (d, 1H), 8,22 (s, 1H).

Ejemplo 105: Síntesis de ácido 2-[1-[(2R)-2-(2-hidroxifenil)-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-273).

[0599]



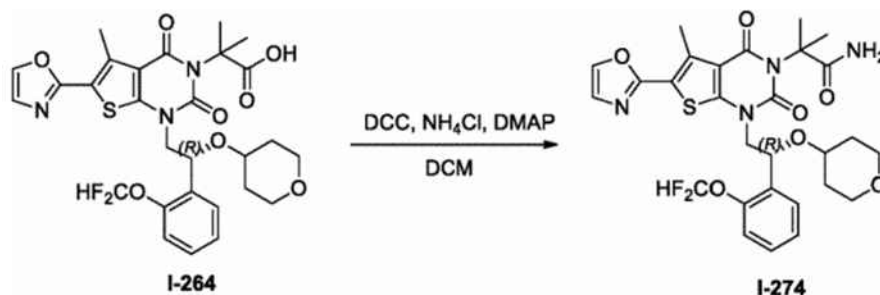
[0600] Síntesis del compuesto 105,1. El compuesto **105,1** se preparó a partir de 2-(benciloxi)benzaldehído y oxano-4-ol de manera análoga a **57,5**. El enantiómero *R* se aisló mediante SFC preparativa en las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak AD-H, 2*25 cm; fase móvil: CO₂ (75 %), etanol (25 %); detector: UV 254 nm. Se aisló el producto con un rendimiento global del 10 % a partir de 2-(benciloxi)benzaldehído.

[0601] Síntesis del compuesto 105,4. El compuesto **105,4** se preparó a partir de **70,1** y **105,1** de manera análoga al Ejemplo 57. Se aisló un sólido blanco con un rendimiento global del 25 % a partir de **70,1**.

[0602] Síntesis del compuesto I-273. En un matraz de fondo redondo de 100 mL se colocó **105,4** (100 mg, 0,15 mmol, 1,00 equiv) y metanol (20 mL). Esto fue seguido por la adición de paladio sobre carbono (20 mg). El matraz se evacuó y se lavó tres veces con nitrógeno, seguido de lavado con hidrógeno. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno. Los sólidos se recogieron por filtración. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina desarrollada con diclorometano/MeOH/HOAc (30:1:0,15). Se obtuvieron 35,7 mg (41 %) de **I-273** como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 556 (M-4-H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,18-1,34 (m, 2H), 1,57-1,62 (m, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 3,12-3,35 (m, 3H), 3,50-3,70 (m, 2H), 3,78 (m, 1H), 4,11-4,14 (m, 1H), 5,23-5,28 (m, 1H), 6,81-6,85 (m, 2H), 7,06-7,11 (m, 1H), 7,36-7,37 (m, 1H).

Ejemplo 106: Síntesis de 2-[1-[(2R)-2-[2-(dinuorometoxi)fenil]-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3-il]-2-metilpropanamida (I-274).

[0603]

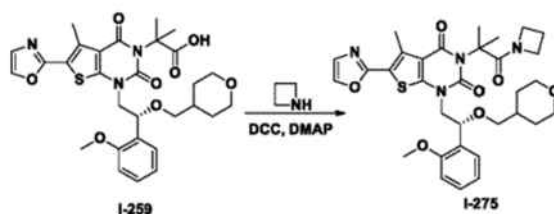


[0604] Se preparó el compuesto **I-274** a partir de **I-264** (Ejemplo 96) y cloruro de amonio de manera análoga al Ejemplo 4. Se aislaron 63,4 mg de un sólido blanco con un rendimiento del 57 %. EM (ES): *m/z* 627 (M+Na)⁺. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 1,24-1,34 (m, 2H), 1,63-1,65 (m, 8H), 2,74 (s, 3H), 3,20-3,26 (m, 2H), 3,32 (m, 1H), 3,53 (m, 2H), 4,01-4,10 (m, 2H), 5,27 (m, 1H), 6,98 (br s, 1H), 6,98 (br s, 1H), 7,18 (br s, 1H), 7,21-7,32 (m, 1H), 7,34-7,47 (m, 3H), 7,62-7,64 (m, 1H), 8,22 (s, 1H).

Ejemplo 107: Síntesis de 3-[1-(azetidin-1-il)-2-metil-1-oxopropan-2-il]-1-[(2R)-2-(2-metoxifenil)-2-(oxan-4-ilmetoxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidina-2,4-diona (I-275).

[0605]

5



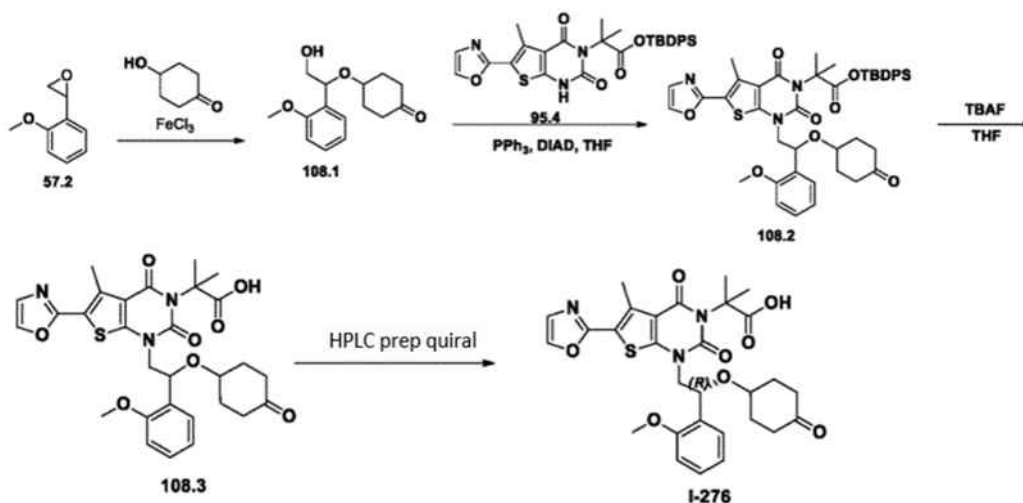
10 **[0606]** Se preparó el compuesto **I-275** a partir de **I-259** (Ejemplo 90) y azetidina de manera análoga al Ejemplo 4. Se usó un tubo sellado en lugar de un matraz de fondo redondo. Se aislaron 46,8 mg de un sólido blanco con un rendimiento del 44 %. EM (ES): m/z 623 (M+H)⁺. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 8,23 (1H, s), 7,40-7,28 (3H, m), 7,06-7,00 (2H, m), 5,14-5,09 (1H, t), 4,09 (1H, m), 3,87-3,84 (4H, m), 3,80 (3H, s), 3,78-3,69 (2H, m), 3,19-3,11 (3H, m), 3,06-3,00 (1H, m), 2,76 (3H, s), 2,14-2,09 (2H, m), 1,63-1,61 (6H, d), 1,44-1,35 (2H, m), 1,10-1,03 (2H, m).

15

Ejemplo 108: Síntesis de ácido (R)-2-(1-(2-(2-metoxifenil)-2-((4-oxociclohexil)oxi)etil)-5-metil-6-(oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-3(4H)-il)-2-metilpropanoico (I-276).

20 **[0607]**

20



30

35

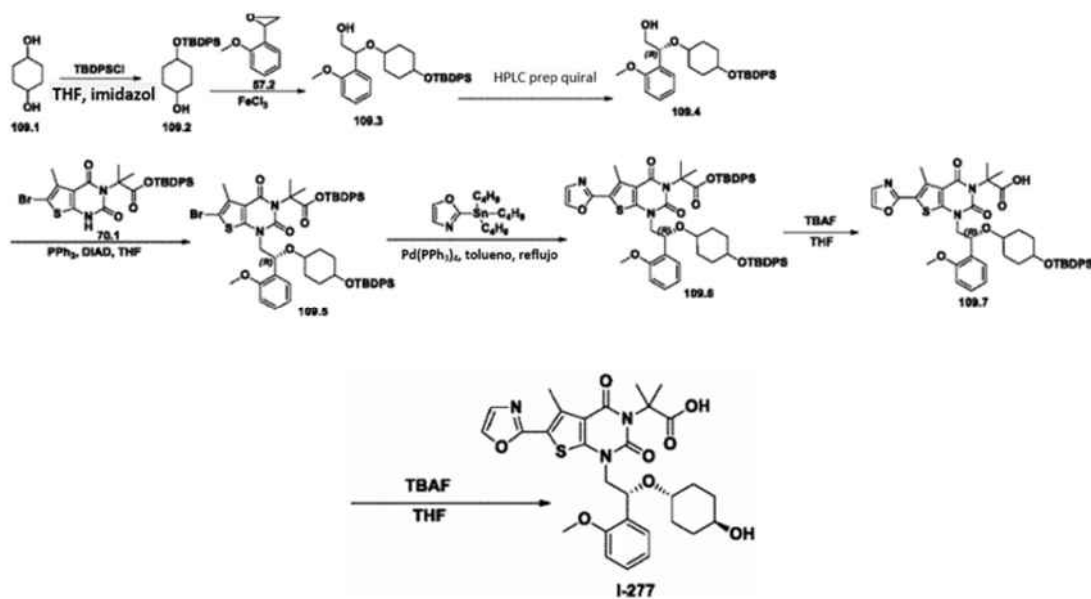
40 **[0608] Síntesis del compuesto 108,1.** El compuesto **108,1** se sintetizó a partir de **57,2** y 4-hidroxiciclohexan-1-ona usando el método para la Síntesis del compuesto **57,3**. Se aislaron 400 mg de un aceite incoloro con un rendimiento del 5 %.

45 **[0609] Síntesis del compuesto 1-276.** El compuesto **I-276** se preparó a partir de **108,1** y **95,4** de manera análoga al Ejemplo 97. Se aislaron 7,7 mg (1 % de **95,4**) de un sólido blanco (EM (ES): m/z 582 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,64-1,78 (m, 10H), 2,06-2,20 (m, 3H), 2,22-2,27 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 3,56 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,09 (m, 2H), 5,31-5,35 (m, 1H), 7,02-7,09 (m, 2H), 7,30-7,39 (m, 2H), 7,52-7,42 (d, 1H), 8,23 (s, 6H), 12,42 (s, 1H)

50 **Ejemplo 109: Ácido 2-[1-[(2R)-2-[(4-hidroxiciclohexil)oxi]-2-(2-metoxifenil)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-277).**

55 **[0610]**

55



[0611] **Síntesis del compuesto 109,2.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1000 ml se colocó ciclohexano-1,4-diol (20 g, 172,18 mmol, 1,00 equiv), 1,4-dioxano (500 mL) y 1H-imidazol (17,58 g, 258,24 mmol, 1,50 equiv.). Esto fue seguido por la adición de una solución de terc-butil(cloro)difenilsilano (49,69 g, 180,78 mmol, 1,05 equiv.) en dioxano (100 mL) gota a gota con agitación a 15 °C. La solución resultante se agitó durante 15 h a 15-20 °C. Los sólidos se filtraron. El filtrado se diluyó con 200 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 200 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (0:1-1:60-1:50-1:30-1:20). La purificación proporcionó 32,98 g (54 %) de **109,2** como un semisólido blanco.

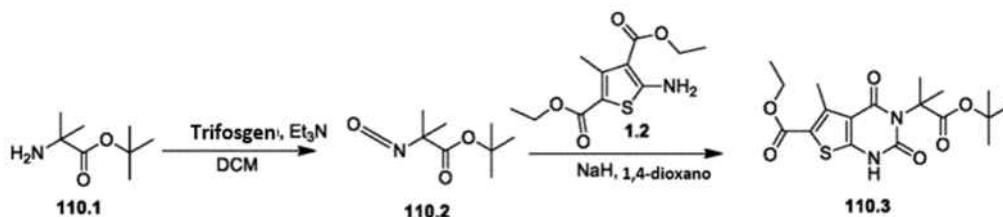
[0612] **Síntesis del compuesto 109,4.** El compuesto **109,4** se preparó a partir de **109,2** y **57,2** utilizando el procedimiento de síntesis de **57,5**. Purificación: HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones (Gilson): Columna: Venusil Chiral OD-H, 21,1*25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos y etanol (mantener al 5 % de etanol durante 15 min); detector: UV 220/254 nm.

[0613] **Síntesis del compuesto 109,7.** El compuesto **109,7** se preparó a partir de **70,1** y **109,4** de manera análoga al Ejemplo 57. Se aisló un sólido blanco con un rendimiento del 14 % a partir de **70,1**.

[0614] **Síntesis del compuesto 1-277.** En un matraz de fondo redondo de 10 mL se colocó una solución de **109,7** (100 mg, 0,12 mmol, 1,00 equiv) en tetrahidrofurano (5 mL). Se añadió TBAF (127 mg) y la solución resultante se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa, eluyendo con metanol/DCM/HOAc (10:200:1). Se obtuvieron 7,8 mg (11 %) del Compuesto **1-277** como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 584 (M+H)⁺ ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 0,88-0,94 (m, 1H), 1,01-1,29 (m, 3H), 1,48-1,84 (m, 10H), 2,70 (s, 3H), 2,97-3,22 (m, 1H), 3,38-3,44 (m, 1H), 3,75 (m, 3H), 3,98 (m, 1H), 5,24-5,29 (t, 1H), 6,83-6,94 (m, 2H), 7,15-7,20 (t, 2H), 7,41-7,44 (d, 1H), 7,86 (s, 1H).

Ejemplo 110: Síntesis del Intermedio 110,3.

[0615]



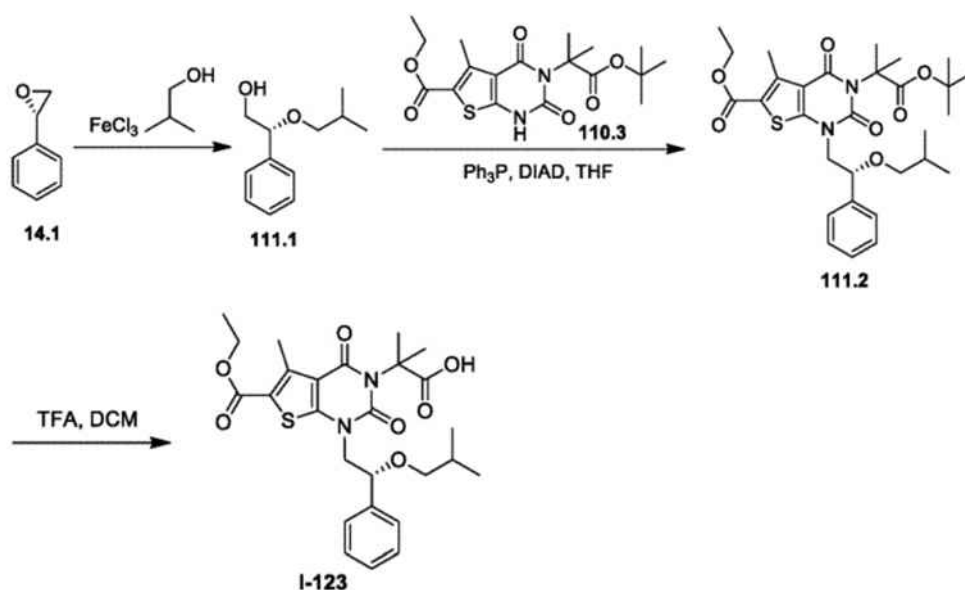
[0616] **Síntesis del compuesto 110,2.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml se colocó una solución de 2-amino-2-metilpropanoato de terc-butilo (1,2 g, 7,54 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (20 mL). Esto fue seguido por la adición de carbonato de ditriclorometilo (750 mg, 2,53 mmol, 0,34 equiv), en porciones a 0 °C. Después de 30 min, se añadió gota a gota con agitación trietilamina (2,3 g, 22,73 mmol, 3,02 equivalentes). La solución resultante se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 20 ml de éter etílico. Los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. La purificación proporcionó 1,4 g (en bruto) de 2-isocianato-2-metilpropanoato

de terc-butilo (**110,2**) como un aceite amarillo.

[0617] Síntesis del intermedio 110,3. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml se colocó una solución de **1,2** (1,62 g, 6,30 mmol, 1,00 equiv) en 1,4-dioxano (20 mL). Esto fue seguido por la adición de hidruro de sodio (280 mg, 7,00 mmol, 1,11 equivalentes, 60 %) a 10 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A esto se añadió gota a gota una solución de **110,2** (1,4 g, 7,56 mmol, 1,20 equivalentes) en 1,4-dioxano (10 mL) con agitación a 10 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y luego se calentó a 100 °C con agitación durante la noche. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 30 ml de NH₄Cl (ac.). La solución resultante se extrajo con 3 x 50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). La purificación proporcionó 0,2 g (en bruto) del intermedio **110,3** como un aceite amarillo.

Ejemplo 111: Ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-5-metil-1-[(2R)-2-(2-metilpropoxi)-2-feniletíl]-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-123).

[0618]

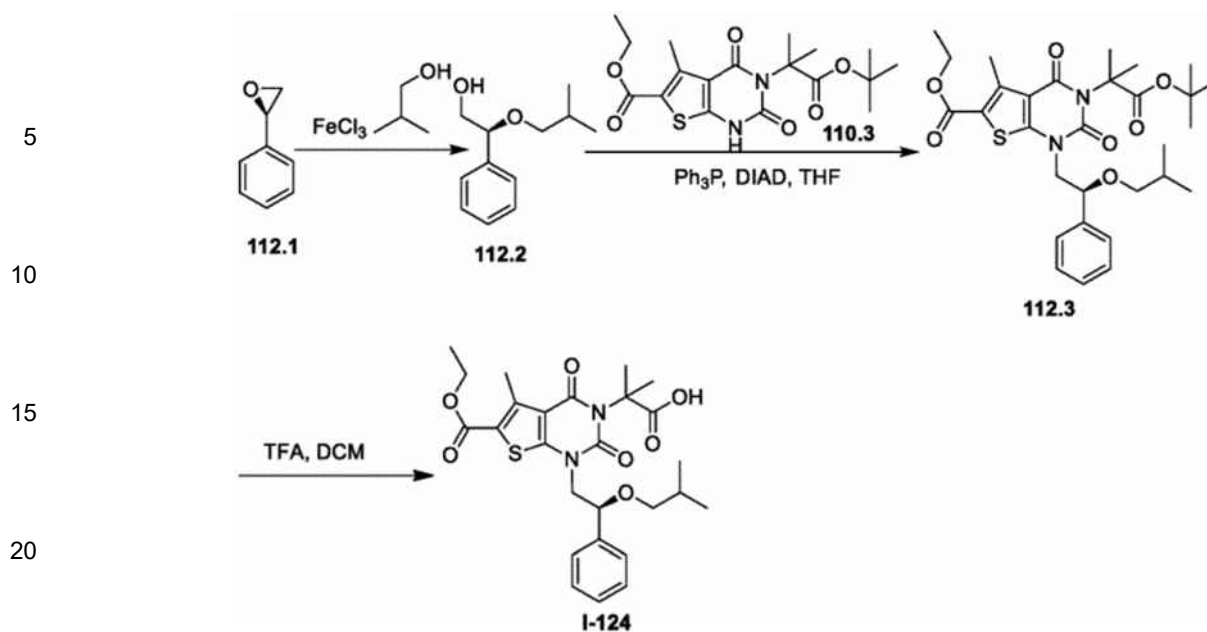


[0619] Síntesis del compuesto 111,1. El compuesto **111,1** se preparó a partir de metilpropan-1-ol y **14,1** de manera análoga a la Síntesis del compuesto **57,3**. Se aisló **111,1** como un aceite incoloro con un rendimiento del 68 %.

[0620] Síntesis del compuesto I-123. El compuesto **I-123** se preparó a partir de **111,1** y **110,3** de manera análoga al compuesto **2,5**. El producto bruto (150 mg) se purificó mediante HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): columna; Chiralpak IC, 2x25 cm, 5 μm ; fase móvil: hexanos y etanol (TFA al 0,1 %) (mantener en etanol al 5,0 % (TFA al 0,1 %) durante 15 min); detector: UV 220/254 nm. Se aislaron 33,7 mg de un sólido marrón claro con un rendimiento del 12 % de **110,3**. EM (ES): m/z 517 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 539 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 580 ($\text{M}+\text{Na}+\text{CH}_3\text{CN}$)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃CN): δ 0,67-0,73 (m, 6H), 1,31 (t, $J=6,9$, 3H), 1,60-1,67 (m, 1H), 1,70 (s, 6H), 2,71 (s, 3H), 2,93-3,09 (m, 2H), 3,79-3,87 (m, 1H), 4,08-4,13 (m, 1H), 4,28 (q, $J=7,2$, 2H), 4,69-4,73 (m, 1H), 7,32-7,39 (m, 5H).

Ejemplo 112: Ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-5-metil-1-[(2S)-2-(2-metilpropoxi)-2-feniletíl]-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-124).

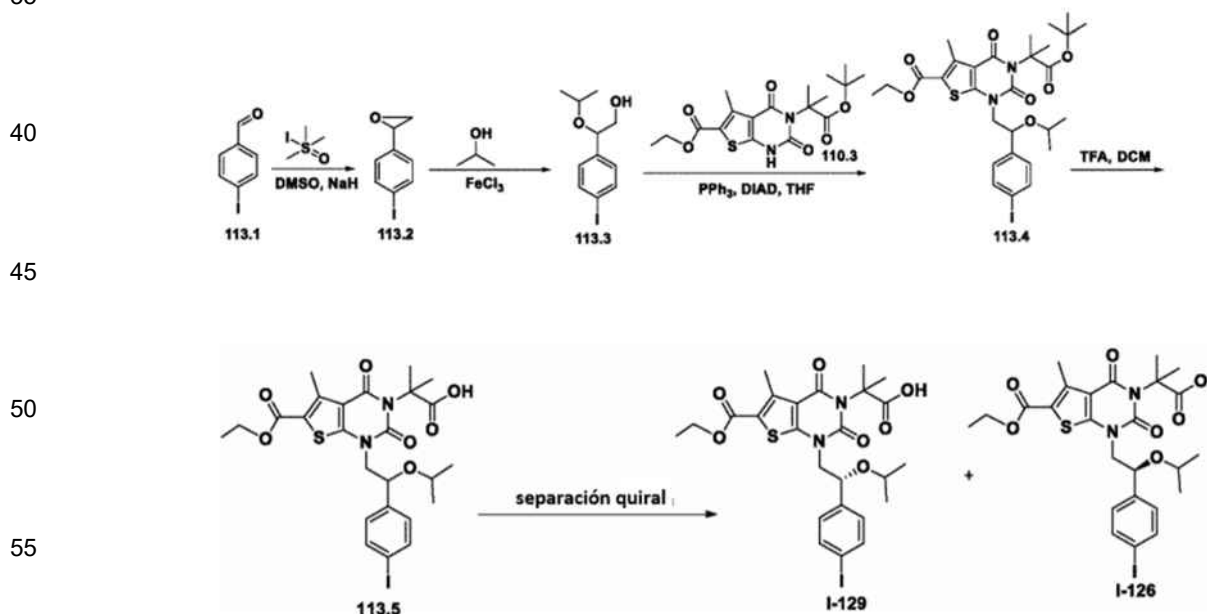
[0621]



25 [0622] Se preparó el compuesto I-124 a partir de 112,1 y 110,3 de manera análoga al Ejemplo 111. Se aislaron 22,2 mg (10 % de 110,3) como un sólido marrón claro. EM (ES): m/z 517 (M II). 539 (VI · Na)⁺. 580 (M+Na+CH₃CN)⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,64-0,72 (m, 6H), 1,31 (t, $J = 6,9$, 3H), 1,65 (s, 6H), 2,68 (s, 3H), 2,89-3,03 (m, 2H), 3,80-3,88 (m, 1H), 4,05-4,11 (m, 1H), 4,25 (q, $J = 7,2$, 2H), 4,64-4,68 (m, 1H), 7,31-7,41 (m, 5H).

30 Ejemplo 113: Síntesis de ácido (R)-2-(6-(etoxicarbonil)-1-(2-(4-yodofenil)-2-isopropoxietil)-5-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-3(4H)-il)-2-metilpropanoico (1-129) y Ejemplo 114: Síntesis de ácido (S)-2-(6-(etoxicarbonil)-1-(2-(4-yodofenil)-2-isopropoxietil)-5-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-3(4H)-il)-2-metilpropanoico (I-126).

35 [0623]



60 [0624] Síntesis del compuesto 113,3. El compuesto 113,3 se preparó de manera análoga al compuesto 57,3. Aislado 1.036 g (59 % de 113,1) como un aceite incoloro.

65 [0625] Síntesis del compuesto 113,5. El compuesto 113,5 se preparó de manera análoga al compuesto 2,5. Se aislaron 1,2 g de un sólido blanco con un rendimiento del 79 % de 110,3.

[0626] Síntesis de los Compuestos I-129 y I-126. Los enantiómeros de 113,5 (1,2 g) se separaron mediante HPLC

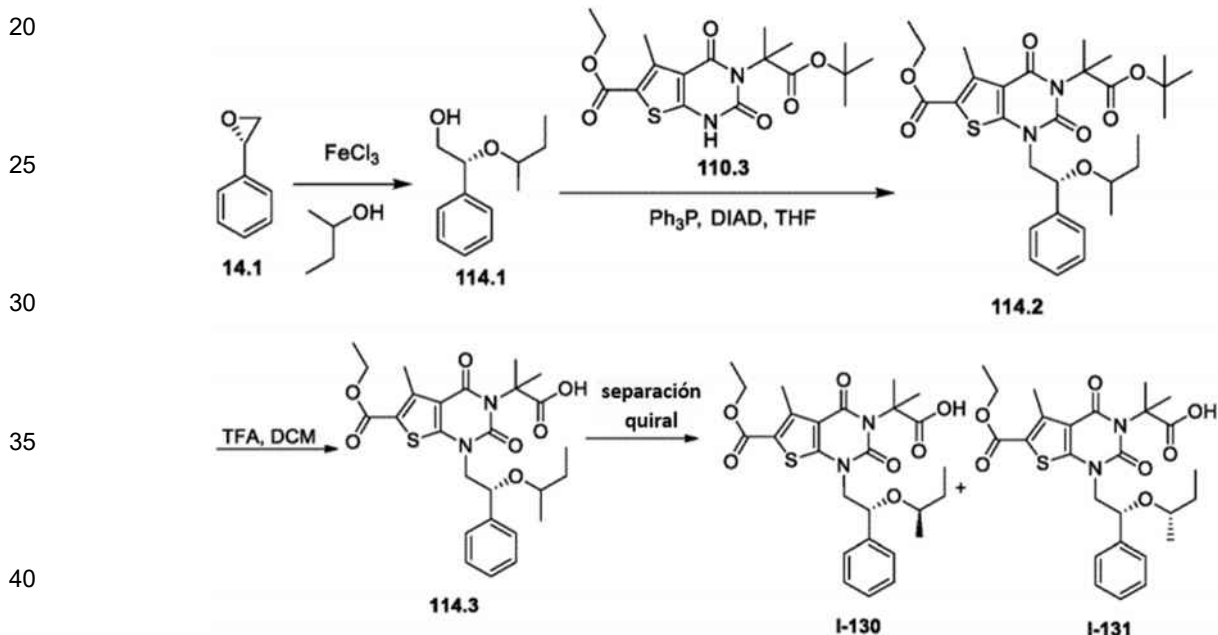
preparativa quiral en las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): Columna: Chiralpak IC, 2 x 25 cm, 5 μ m; fase móvil: hexanos y etanol (mantener en etanol al 15,0 % durante 23 min); detector: UV 220/254nm. Se obtuvieron 325,8 mg de **I-129** (tR = 18,56 min) y 325,7 mg de **I-126** (tR = 13,09 min) como sólidos blancos.

5 **[0627]** Datos analíticos para el Compuesto **I-129**: EM (ES): m/z 629 (M+H)⁺, 692 (M+Na+CH₃CN)⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,89 (d, 3H), 0,91 (d, 3H), 1,28 (t, 3H), 1,62 (s, 6H), 2,68 (s, 3H), 3,41 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 4,01 (d, 1H), 4,26 (q, 2H), 4,73 (m, 1H), 7,19 (d, 2H), 7,73 (d, 2H), 12,3 (br s, 1H).

10 **[0628]** Datos analíticos para el Compuesto **I-126**: EM (ES): m/z 629 (M+H)⁺, 692 (M+Na+CH₃CN)⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,89 (d, 3H), 0,91 (d, 3H), 1,28 (t, 3H), 1,62 (s, 6H), 2,68 (s, 3H), 3,41 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,26 (q, 2H), 4,73 (m, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,73 (d, 2H), 12,3 (br s, 1H).

15 **Ejemplo 114: Síntesis de ácido 2-[1-[(2R)-2-[(2R)-butan-2-iloxi]-2-feniletil]-6-(etoxicarbonil)-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-130) y Ejemplo 115: Síntesis de ácido 2-[1-[(2R)-2-[(2R)-butan-2-iloxi]-2-feniletil]-6-(etoxicarbonil)-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-131).**

[0629]



45 **[0630]** Síntesis del compuesto **114,1**. El compuesto **114,1** se preparó a partir de **14,1** de manera análoga al compuesto **57,3**. Se aisló 1,3 g (40 %) de un aceite incoloro.

[0631] Síntesis del compuesto **114,3**. El compuesto **114,3** se preparó de manera análoga al compuesto **2,5**. Se aislaron 320 mg de un sólido blanco con un rendimiento del 77 % de **110,3**.

50 **[0632]** Síntesis de los Compuestos **I-130** y **I-131**. Los enantiómeros de **114,3** se separaron por HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones (Gilson): Columna: Phenomenex Lux 5u Cellulose-4, 2.12x25, 5 mm; fase móvil: hexanos (TFA al 0,1 %) y etanol (mantener en etanol al 5,0 % durante 22 min); detector: UV 220/254nm. El compuesto **I-130** fue el primer compuesto en eluir y se aisló con un rendimiento del 65 % (117,4 mg) como un sólido blanco. El compuesto **I-131** fue el segundo en eluir y se aisló con un rendimiento del 54 % (97,2 mg) como un sólido blanco.

55 **[0633]** Datos analíticos para el Compuesto **I-130**: EM (ES): m/z 517 (M+H)⁺, 539 (M+Na)⁺, 580 (M+Na+CH₃CN)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 0,66 (t, J = 6,9, 3H), 0,91 (d, J = 6,3, 3H), 1,26-1,35 (m, 2H), 1,40 (t, J = 7,5, 3H), 1,75-1,77 (m, 6H), 2,75 (s, 3H), 3,28-3,34 (m, 1H), 3,80-3,83 (m, 1H), 4,09-4,15 (m, 1H), 4,31 (q, J = 7,2, 2H), 7,29-7,43 (m, 5H).

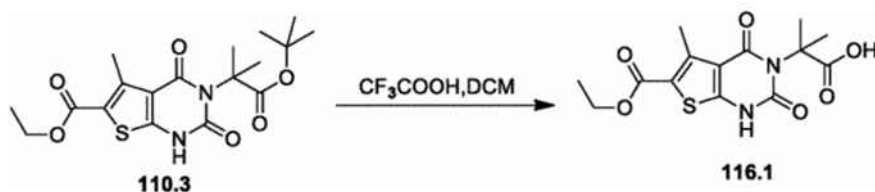
60 **[0634]** Datos analíticos para el Compuesto **I-131**: EM (ES): m/z 517 (M+H)⁺, 539 (M+Na)⁺, 580 (M+Na+CH₃CN)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 0,66 (t, J = 6,9, 3H), 0,91 (d, J = 6,3, 3H), 1,26-1,35 (m, 2H), 1,40 (t, J = 7,5, 3H), 1,75-1,77 (m, 6H), 2,75 (s, 3H), 3,28-3,34 (m, 1H), 3,80-3,83 (m, 1H), 4,09-4,15 (m, 1H), 4,31 (q, J = 7,2, 2H), 7,29-7,43 (m, 5H).

Ejemplo 116: Síntesis del Intermedio 116,1.

65

[0635]

5



10

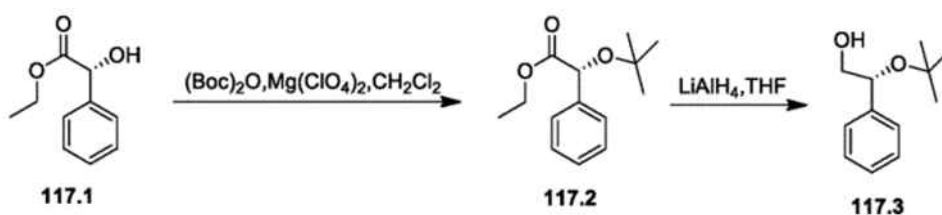
[0636] En un matraz de fondo redondo de 25 ml se colocó **110,3** (500 mg, 1,26 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (10 mL) y CF_3COOH (3 mL). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20). Purificación proporcionada 0,409 g (95 %) del intermedio **116,1** como un sólido blanco.

15

Ejemplo 117: Síntesis de ácido 2-[1-[(2R)-2-(terc-butoxi)-2-feniletíl]-6-(etoxicarbonil)-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-127).

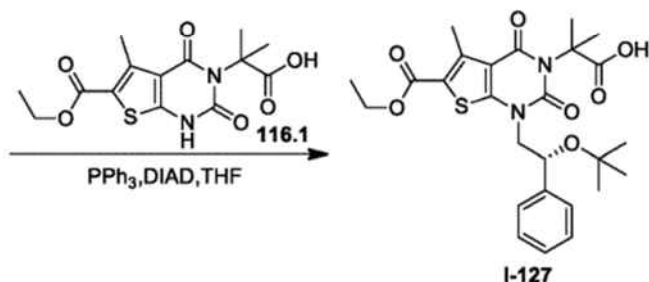
[0637]

20



25

30



35

40

[0638] Síntesis del compuesto 117,2. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml se colocó (2R)-2-hidroxi-2-fenilacetato de etilo (**117,1**, 5 g, 27,75 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (50 mL), $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ (0,619 g, 0,10 equiv.) y $(\text{Boc})_2\text{O}$ (13,912 g, 63,74 mmol, 2,30 equiv.). La solución resultante se agitó durante la noche a 40 °C. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron, secaron y concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con EA/PE (1:25). La purificación proporcionó 2,5 g (38 %) de (2R)-2-(terc-butoxi)-2-fenilacetato de etilo (**117,2**) como un líquido amarillo claro.

45

50

[0639] Síntesis del compuesto 117,3. En un matraz de fondo redondo de 50 mL se colocó tetrahidrofurano (10 mL), **117,2** (500 mg, 2,12 mmol, 1,00 equiv) y LiAlH_4 (81 mg, 2,13 mmol, 1,01 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a 0 °C en un baño de agua/hielo. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 20 ml de acetato de etilo. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación proporcionó 0,38 g (92 %) de (2R)-2-(terc-butoxi)-2-feniletan-1-ol (**117,3**) como un sólido blanco.

55

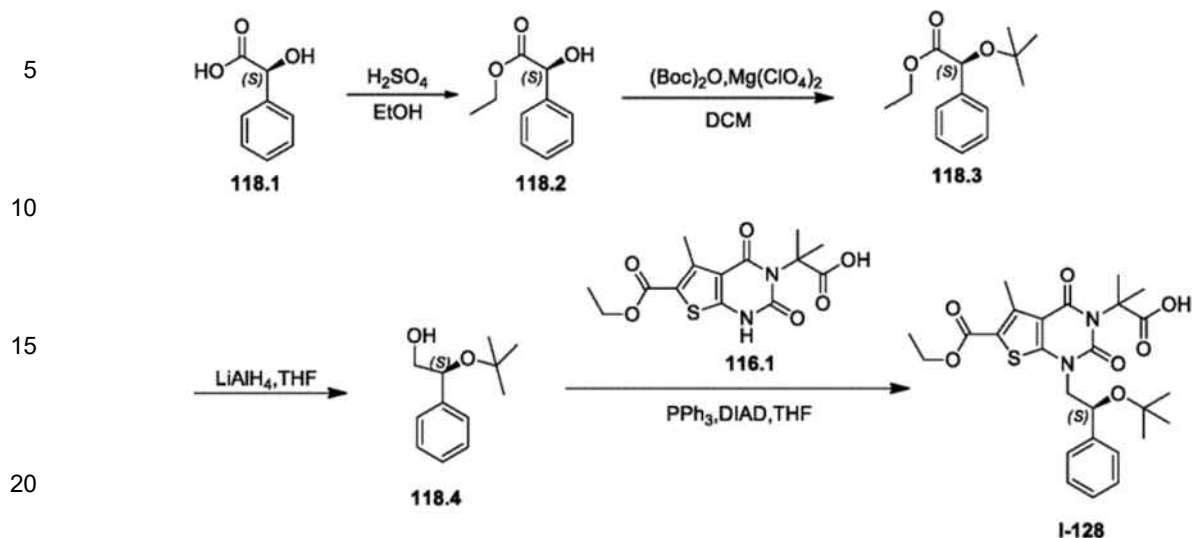
[0640] Síntesis del compuesto I-127. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó **116,1** (200 mg, 0,59 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (30 mL), DIAD (238 mg, 1,18 mmol, 2,00 equiv), PPh_3 (309 mg, 1,18 mmol, 2,00 equiv) y **117,3** (114 mg, 0,59 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/hexano (1:25). El producto así obtenido (100 mg) se purificó por HPLC preparativa en las siguientes condiciones (Waters): Columna: Xbridge Prep Phenyl 5 μm , 19*150 mm; fase móvil: agua (0,05 % NH_4HCO_3) y CH_3CN (6,0 % CH_3CN hasta 50,0 % en 10 min); detector: 220/254 nm. Se obtuvieron 24,9 mg (8 %) del Compuesto **I-127** en forma de un sólido blanco. EM (ES): m/z 517 ($\text{M}+\text{H}^+$); 443 ($\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9\text{O}^+$). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0,94 (s, 9H), 1,22-1,27 (t, 3H), 1,58-1,61 (d, 6H), 2,61 (s, 3H), 3,80-3,86 (q, 2H), 4,19-4,24 (m, 2H), 4,66-4,70 (m, 1H), 7,09-7,46 (m, 5H), 12,38-12,51 (s, 1H).

60

65

Ejemplo 118: Síntesis de ácido 2-[1-[(2S)-2-(terc-butoxi)-2-feniletíl]-6-(etoxicarbonil)-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-128).

[0641]



[0642] Síntesis del compuesto 118,4. El compuesto 118,4 se preparó a partir de 118,1 de manera análoga al compuesto 117,3. Se aislaron 220 mg de un sólido blanco con un rendimiento global del 16 %.

[0643] Síntesis del compuesto I-128. El compuesto I-128 se preparó a partir de 118,4 y 116,1 de manera análoga al Ejemplo 117. EM (ES): m/z 517 (M+H)⁺, 443 (M-C₄H₉O)⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,94 (s, 9H), 1,22-1,27 (t, 3H), 1,59-1,61 (d, 6H), 2,61 (s, 3H), 3,79-3,82 (q, 2H), 4,19-4,26 (q, 2H), 4,66-4,70 (m, 1H), 7,09-7,43 (m, 5H), 12,382 (s, 1H).

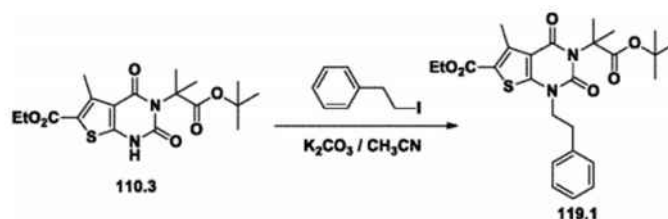
30

Ejemplo 119: Síntesis del Intermedio 119,1.

[0644]

35

40



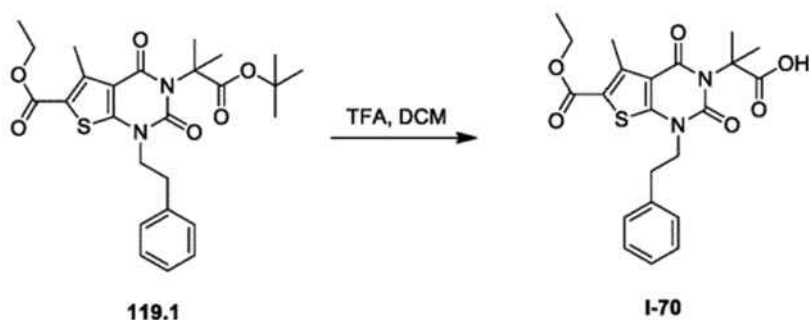
[0645] Síntesis del compuesto 119,1. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml se colocó 110,3 (1 g, 2,52 mmol, 1,00 equiv), CH₃CN (50 mL), carbonato de potasio (1,045 g, 7,56 mmol, 3,00 equiv) y (2-yodoetilo) benceno (1,172 g, 5,05 mmol, 2,00 equivalentes). La solución resultante se agitó durante 4 h a 80 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con EA/PE (1:100-1:15). La purificación proporcionó 1,24 g (98 %) de 119,1 como un sólido blanco.

[0646] Ejemplo 120: Síntesis de ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletíl)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidina-3-il]-2-metilpropanoico (I-70).

55

60

65

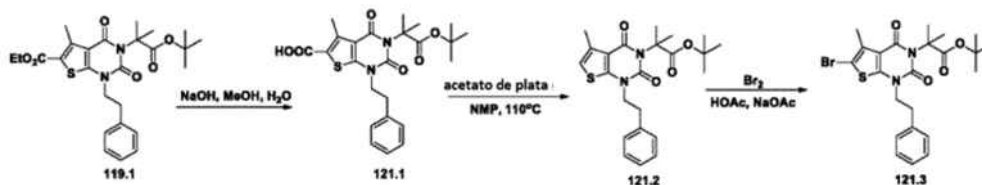


[0647] El compuesto I-70 se sintetizó siguiendo el procedimiento del intermedio 116,1. Se aislaron 50 mg de un sólido

blanco con un rendimiento del 38 %. EM (ES): m/z 445 (M+H)⁺. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 1,29 (t, *J* = 9,6 Hz, 3H), 1,63 (s, 6H), 2,70 (s, 3H), 2,98 (t, *J* = 9,6 Hz, 2H), 4,07 (t, *J* = 9,6 Hz, 2H), 4,27 (q, *J* = 9,6 Hz, 2H), 7,19-7,31 (m, 5H), 12,40 (s, 1H).

5 Ejemplo 121: Síntesis del Intermedio 121,3.

[0648]



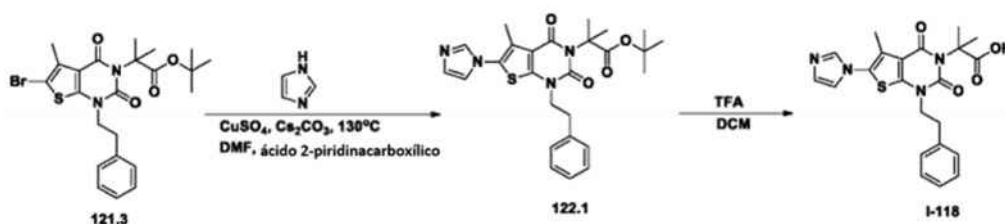
[0649] **Síntesis del compuesto 121,1.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml se colocó **119,1** (1,017 g, 2,03 mmol, 1,00 equiv) y metanol (40 mL). A continuación se añadió gota a gota una solución de hidróxido de sodio (162 mg, 4,05 mmol, 2,00 equiv.) en agua (5 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de HCl (ac.). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por recristalización en EA/PE en una proporción de 1:4. Se obtuvieron 0,578 g (60 %) de **121,1** como un sólido blanco.

[0650] **Síntesis del compuesto 121,2.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml se colocó **121,1** (578 mg, 1,22 mmol, 1,00 equiv), NMP (40 mL), carbonato de potasio (169 mg, 1,22 mmol, 1,00 equiv) y AgOAc (0,204 g). La solución resultante se agitó durante 2 h a 110 °C. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con EA/PE (1:25). La purificación proporcionó 0,445 g (85 %) de **121,2** como un sólido blanco.

[0651] **Síntesis del compuesto 121,3.** En un matraz de fondo redondo de 50 mL se colocó **121,2** (445 mg, 1,04 mmol, 1,00 equiv), ácido acético (5 mL) y CH₃COONa (0,170 g). A continuación se añadió gota a gota Br₂ (167 mg, 1,04 mmol, 1,01 equiv). La solución resultante se agitó durante 15 min a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con EA/PE (1:25). La purificación proporcionó 0,502 g (95 %) del intermedio **121,3** como un sólido blanco.

Ejemplo 122: Síntesis de ácido 2-[6-(1H-imidazol-1-il)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletíl)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-118).

[0652]



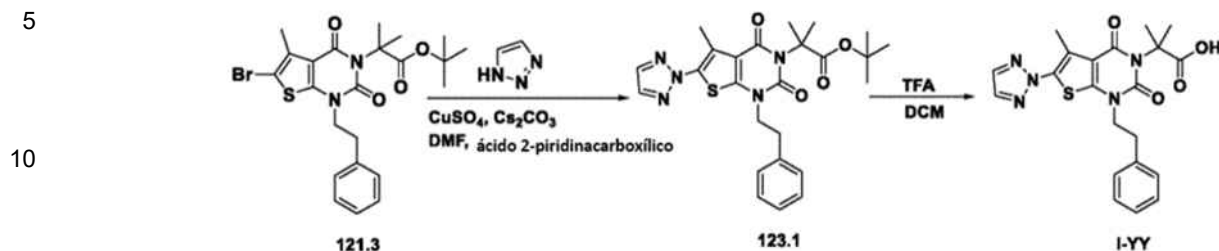
[0653] **Síntesis del compuesto 122,1.** En un tubo sellado de 10 mL, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de **121,3** (200 mg, 0,39 mmol, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (5 mL), 1H-imidazol (200 mg, 2,94 mmol, 7,45 equiv), ácido piridin-2-carboxílico (50 mg, 0,41 mmol, 1,03 equiv), CuSO₄ (100 mg, 0,63 mmol, 1,60 equiv) y Cs₂CO₃ (400 mg, 1,23 mmol, 3,11 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 140 °C. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 5 ml de NH₄Cl (ac.). La solución resultante se extrajo con 3 x 5 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). La purificación proporcionó 166 mg (85 %) de **122,1** como un aceite marrón.

[0654] **Síntesis del compuesto I-118.** En un matraz de fondo redondo de 100 mL se colocó **122,1** (166 mg, 0,34 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (10 mL) y ácido trifluoroacético (2 mL). La solución resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (50:1). La purificación proporcionó 121,7 mg (83 %) de **I-118** que era un sólido amarillo. EM (ES): m/z 439 (M+H)⁺. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 1,61 (s, 6 H), 2,13 (s, 3 H), 2,95 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,00 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 7,47-7,16 (m, 5 H), 7,47 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 12,38 (br s, 1 H).

Ejemplo 123: Síntesis de ácido 2-metil-2-[5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletíl)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1H,2H,3H,4H-

tieno[2,3-*d*]pirimidin-3-il]propanoico (I-122).

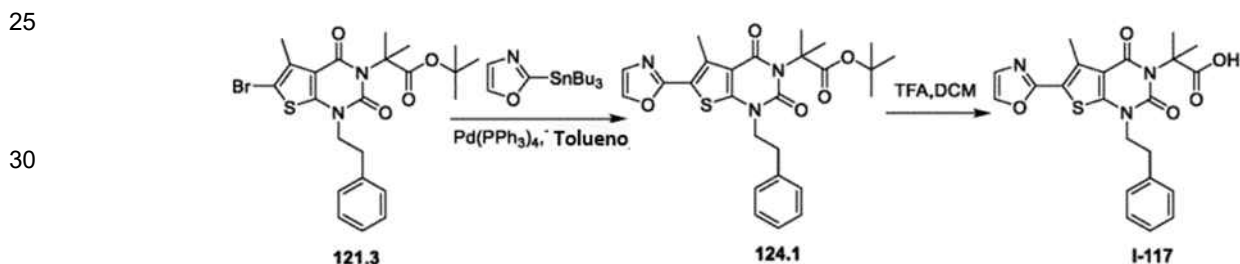
[0655]



15 [0656] Se preparó el compuesto I-122 a partir de 1H-1,2,3-triazol y el intermedio 121,3 siguiendo el procedimiento del Ejemplo 122. Se aislaron 20,6 mg de un sólido blanco con un rendimiento del 5 % a partir de 123,1. EM (ES): m/z 440 (M+H)⁺. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 1,75 (s, 6H), 2,51 (s, 3H), 3,05 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,08 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,26-7,12 (m, 5H), 7,91 (s, 1H).

20 **Ejemplo 124: Síntesis de ácido 2-metil-2-[5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1-(2-feniletíl)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3-il]propanoico (I-117).**

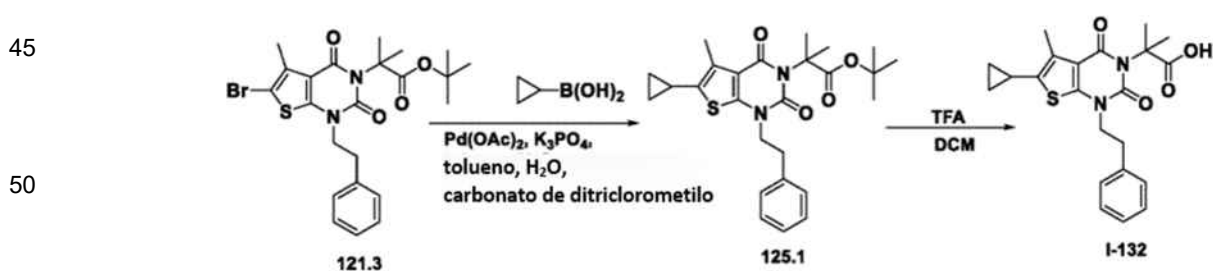
[0657]



35 [0658] Se preparó el compuesto I-117 a partir de 121,3 de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 7. EM (ES): m/z 440 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,79 (s, 6 H), 2,78 (s, 3 H), 3,11 (t, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 4,15 (t, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 7,19-7,23 (m, 1 H), 7,25-7,31 (m, 5 H), 7,96 (s, 1 H).

40 **Ejemplo 125: Síntesis de ácido 2-[6-ciclopropil-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletíl)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-132).**

[0659]

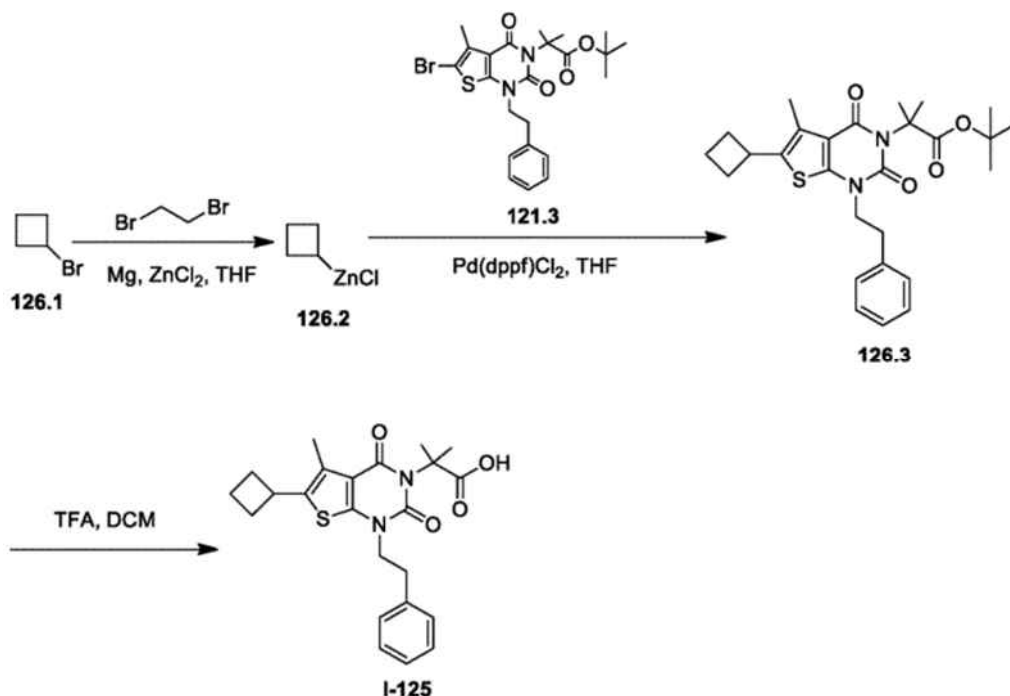


55 [0660] **Síntesis del compuesto 125,1.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 121,3 (200 mg, 0,39 mmol, 1,00 equiv), ácido ciclopropilborónico (200 mg, 2,33 mmol, 5,91 equiv), carbonato de ditriclorometilo (20 mg, 0,07 mmol, 0,17 equiv), K₃PO₄ (300 mg, 1,41 mmol, 3,59 equiv), Pd(OAc)₂ (10 mg, 0,04 mmol, 0,11 equiv), agua (0,5 mL) y tolueno (20 mL). La solución resultante se calentó a reflujo durante 2 horas y luego se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). La purificación proporcionó 170 mg de un sólido blanco.

60 [0661] **Síntesis del compuesto I-132.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó 125,1 (170 mg, 0,36 mmol, 1,00 equiv), ácido trifluoroacético (1 mL) y diclorometano (5 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (20:1). La purificación proporcionó 22 mg (15 %) de I-132 como un sólido blanco. EM (ES): m/z 413 (M+H)⁺. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,67 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 0,97 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 1,80 (s, 6H), 1,90-2,00 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 3,03 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,08 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 7,29-7,18 (m, 5H).

Ejemplo 126: Síntesis de ácido 2-[6-ciclobutil-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletíl)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-125).

[0662]



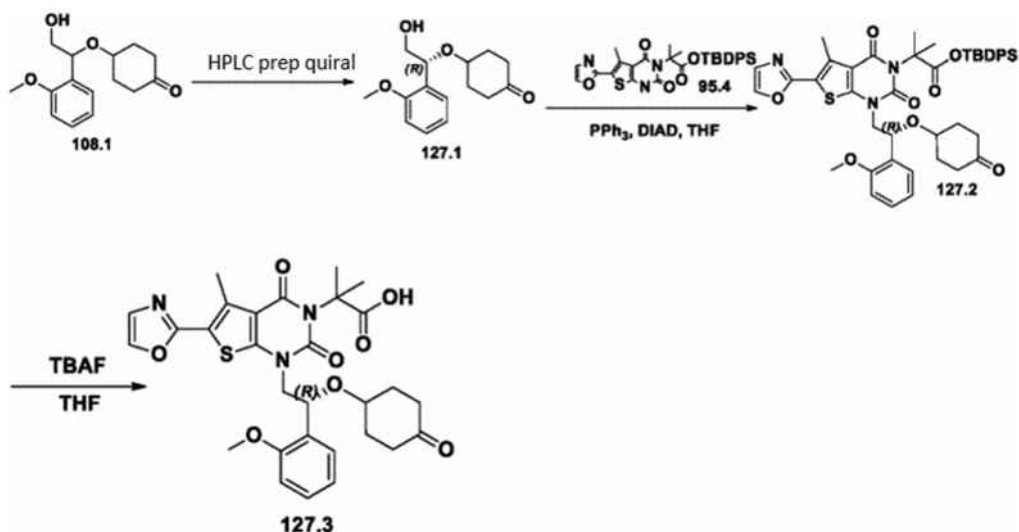
[0663] **Síntesis del compuesto 126,2.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml se colocó una suspensión de Mg (0,46 g) en tetrahidrofurano (10 mL), seguida de una parte de aproximadamente el 10 % de un lote de 2 g de bromociclobutano (14,81 mmol, 1,00 equiv.). Luego se añadieron varias gotas de 1,2-dibromoetano para iniciar la reacción. Esto fue seguido por la adición de una solución del bromociclobutano restante (2 g, 14,81 mmol, 1,00 equiv) en THF gota a gota. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después de enfriar a 0 °C, se añadió en porciones ZnCl₂ (2,22 g, 16,29 mmol, 1,10 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se usó directamente para el siguiente paso.

[0664] **Síntesis del compuesto 126,3.** Se añadió una solución de Pd(dppf)Cl₂ (72 mg, 0,10 mmol, 0,10 equiv) y 121,3 (500 mg, 0,99 mmol, 1,00 equiv) en tetrahidrofurano (5 mL) a un matraz de cloro(ciclobutil)zinc (126,2, solución cruda). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 50 ml de NH₄Cl (ac.). La solución resultante se extrajo con 3x100 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:40). La purificación proporcionó 240 mg (50 %) de 126,3 como un aceite incoloro.

[0665] **Síntesis del compuesto I-125.** En un matraz de fondo redondo de 50 mL se colocó diclorometano (5 mL), 126,3 (240 mg, 0,50 mmol, 1,00 equiv) y ácido trifluoroacético (2 mL). La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (50:1). La purificación proporcionó 43,5 mg (21 %) del Compuesto I-125 como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 426 (M+H)⁺, 449 (M+Na)⁺, 490 (M+Na+CH₃CN)⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,59 (s, 6H), 1,77-1,81 (m, 1H), 1,90-2,00 (m, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,31-2,34 (m, 2H), 2,93 (t, *J* = 7,5, 2H), 3,71-3,77 (m, 1H), 3,99 (t, *J* = 7,5, 2H), 7,15-7,28 (m, 5H).

Ejemplo 127: Síntesis del intermedio 127,3.

[0666]

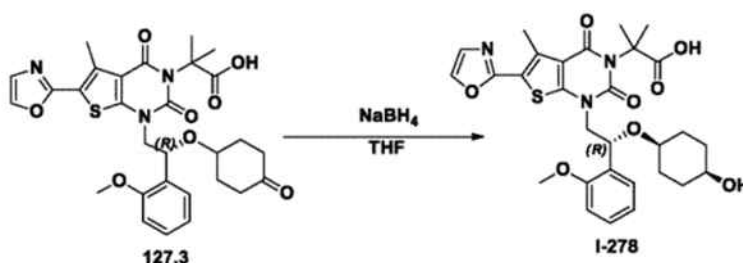


[0667] Síntesis del compuesto **127,1**. Los enantiómeros de **108,1** racémico (400 mg) se separaron mediante HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): Columna: Venusil Chiral OD-H, 21.1*25 cm, 5 μ m; fase móvil: hexanos e IPA (mantener al 5 % de IPA durante 36 min); detector: UV 254/220 nm. Se obtuvieron 180 mg de **127,1**.

[0668] Síntesis del compuesto **127,3**. El compuesto **127,3** se preparó a partir de **95,4** y **127,1** de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 96. Se aisló un sólido blanco con un rendimiento del 53 % a partir de **95,4**.

Ejemplo 128: Síntesis de ácido 2-[1-[(2R)-2-[(4-hidroxiciclohexil)oxi]-2-(2-metoxifenil)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-278).

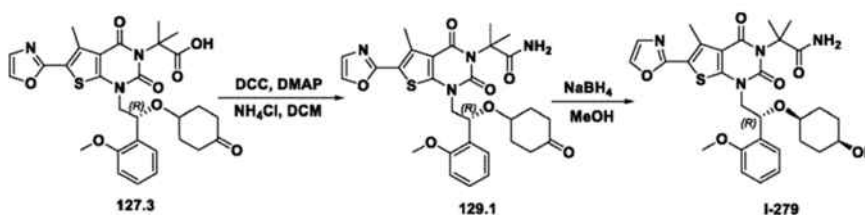
[0669]



[0670] En un matraz de fondo redondo de 25 ml se colocó **127,3** (600 mg, 1,03 mmol, 1,00 equiv) y metanol (5 mL). A continuación se añadió borohidruro de sodio (40 mg, 1,09 mmol, 1,00 equiv) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El producto bruto (400 mg) se purificó mediante HPLC preparativa en las siguientes condiciones (Waters): Columna: Xbridge Prep Phenyl 5 μ m, 19*150 mm; fase móvil: agua (50 mM NH_4HCO_3) y CH_3CN (40,0 % CH_3CN hasta 60,0 % en 20 min); detector: UV 254/220 nm. Se obtuvieron 93,5 mg (16 %) del Compuesto **I-278** como un sólido blanco. EM (ES): m/z 584 (M+H)⁺, 606 (M+Na)⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,21-1,40 (m, 6H), 1,56 (m, 2H), 1,68 (d, 6H), 2,74 (s, 3H), 3,17 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,89-4,03 (m, 2H), 5,24 (t, 1H), 6,99 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 8,21 (s, 1H).

Ejemplo 129: Síntesis de 2-[1-[(2R)-2-[(4-hidroxiciclohexil)oxi]-2-(2-metoxifenil)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanamida (I-279).

[0671]



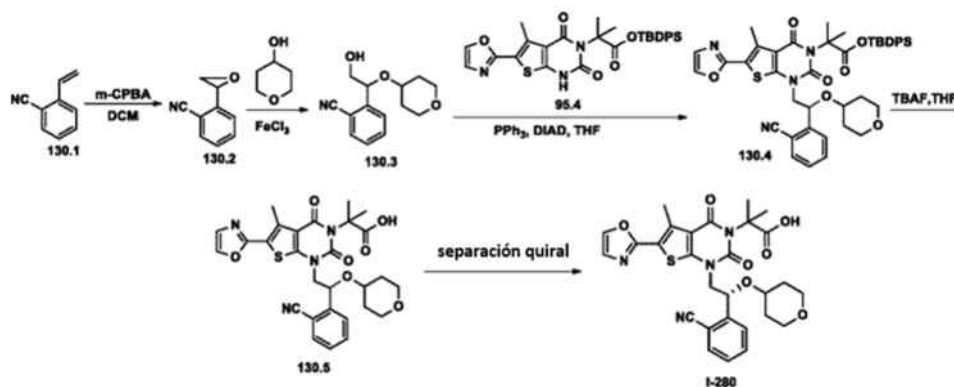
[0672] **Síntesis del compuesto 129,1.** El compuesto **129,1** se preparó a partir de **127,3** y cloruro de amonio siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4. Se aislaron 530 mg de un sólido blanco con rendimiento cuantitativo.

5 [0673] **Síntesis del compuesto I-279.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó **129,1** (530 mg, 0,91 mmol, 1,00 equiv), metanol (10 mL) y borohidruro de sodio (35 mg, 0,95 mmol, 1,04 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El producto bruto (150 mg) se purificó mediante HPLC preparativa en las siguientes condiciones (Waters): Columna: HPrepC-012(T) Xbridge Prep Phenyl 5 μ m, 19*150 mm; fase móvil: Agua (50 mM NH_4HCO_3) y CH_3CN (30,0 % CH_3CN hasta 70,0 % en 15 min); detector: 254/220 nm. La purificación proporcionó 39,1 mg (7 %) del Compuesto **I-279** (t_R = 8,21 min) como un sólido blanco. EM (ES): m/z 605 (M+Na)⁺. ¹H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,17-1,30 (m, 6H), 1,53 (m, 2H), 1,66 (d, 6H), 2,74 (s, 3H), 3,17 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,99 (m, 2H), 4,29 (s, 1H), 5,28 (t, 1H), 6,79-7,28 (m, 4H), 7,30 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 8,21 (s, 1H).

15 **Ejemplo 130: Síntesis de ácido 2-[1-[(2R)-2-(2-cianofenil)-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-280).**

[0674]

20



25

30

35 [0675] **Síntesis del compuesto 130,2.** En un matraz de fondo redondo de 100 mL se colocó 2-etenilbenzonitrilo (2,73 g, 21,14 mmol, 1,00 equiv), bicarbonato de sodio (1,77 g, 21,07 mmol, 4,61 equiv), diclorometano (20 mL) y agua (20 mL). A continuación se añadió m-CPBA (10,9 g, 63,16 mmol, 2,25 equivalentes) a 0 °C en varios lotes. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con PE/EA (50:1). La purificación proporcionó 400 mg (13 %) de 2-(oxiran-2-il)benzonitrilo como un aceite amarillo.

40

[0676] **Síntesis del compuesto 130,3.** El compuesto **130,3** se preparó a partir de **130,2** de manera análoga a la síntesis de **57,3**. Se aisló un aceite amarillo con un rendimiento del 59 %.

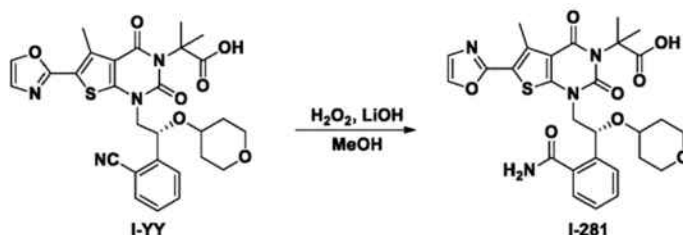
45 [0677] **Síntesis del compuesto I-280.** El compuesto **I-280** se preparó a partir de **95,4** y **130,3** según el procedimiento del ejemplo 97. Purificación: los enantiómeros de **130,5** se separaron mediante HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones: Gilson Gx 281; columna: Chiralpak IA, 2*25 cm, 5 μ m; fase móvil: hexanos e IPA (mantener al 20,0 % de IPA durante 4 min); detector: UV 254/220 nm. EM (ES): m/z 565 (M+H)⁺, 587 (M+Na)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 1,41-1,45 (m, 2H), 1,61-1,72 (m, 8H), 2,70 (s, 3H), 3,20-3,33 (m, 3H), 3,43-3,59 (m, 1H), 3,60-3,62 (m, 2H), 4,08-4,19 (m, 2H), 5,19-5,24 (m, 1H), 7,17-7,17 (s, 1H), 7,42-7,45 (m, 1H), 7,63-7,68 (m, 3H), 7,87 (s, 1H).

50

Ejemplo 131: Síntesis de ácido 2-[1-[(2R)-2-(2-carbamoilfenil)-2-(oxan-4-iloxi)etilo]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-281).

[0678]

55



60

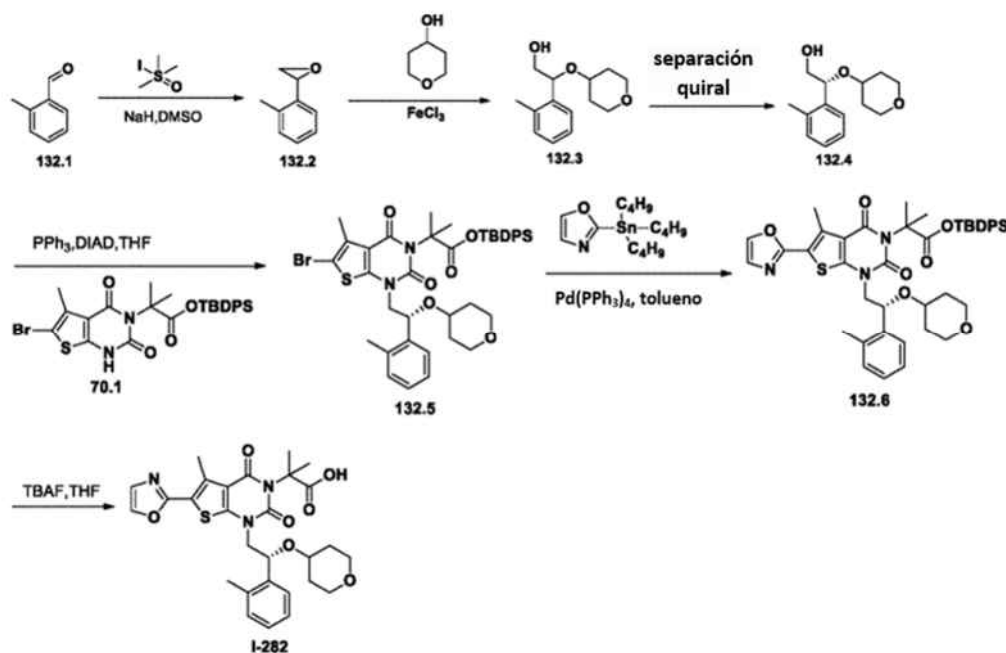
65

[0679] En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó **I-280** (30 mg, 0,05 mmol, 1,00 equiv), LiOH H_2O (7 mg, 0,17

mmol, 5,50 equiv), H₂O₂ (8 mg, 30 %) y metanol (10 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a 35 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina desarrollada con diclorometano/metanol (30:1). Se obtuvieron 2,8 mg (9 %) del Compuesto **I-281** como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 583 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 1,24-1,25 (m, 2H), 1,57-1,67 (m, 8H), 2,76 (s, 3H), 3,22-3,34 (m, 3H), 3,44-3,48 (m, 2H), 4,09-4,25 (m, 2H), 5,36-5,37 (m, 1H), 7,38-7,42 (m, 3H), 7,54 (s, 2H), 7,65-7,66 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,24 (s, 1H).

Ejemplo 132: Síntesis de ácido 2-metil-2-[5-metil-1-[(2R)-2-(2-metilfenil)-2-(oxan-4-iloxi)etil]-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]propanoico (I-282).

[0680]

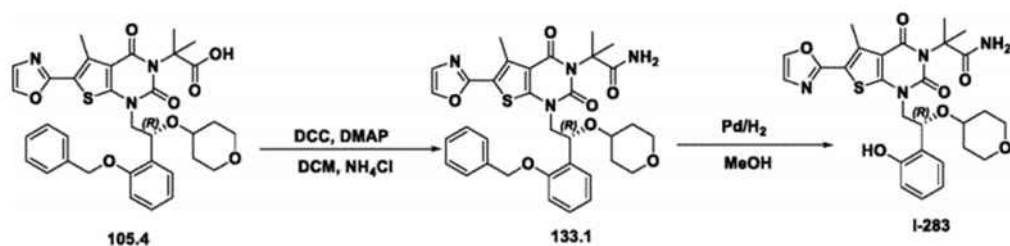


[0681] Síntesis del compuesto 132,4. El compuesto **132,4** se sintetizó a partir de 2-metilbenzaldeído de manera análoga a la Síntesis del compuesto **57,5**. Se aislaron 680 mg de un aceite amarillo con un rendimiento del 5 % de **132,1**.

[0682] Síntesis del compuesto I-282. El compuesto **I-282** se preparó a partir de **70,1** y **132,4** de manera análoga **159** al procedimiento del Ejemplo 57. Se aislaron 173 mg de un sólido blanco con un rendimiento del 14 % de **70,1**. EM (ES): *m/z* 554 (M+H)⁺, 576 (M+Na)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,30-1,33 (m, 2H), 1,62-1,72 (m, 8H), 2,44-2,51 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 3,20-3,24 (m, 2H), 3,33-3,39 (m, 2H), 3,41-3,64 (m, 2H), 4,21-4,24 (m, 1H), 5,10⁻⁵,13 (m, 1H), 7,21-7,32 (m, 3H), 7,41 (s, 1H), 7,54-7,56 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 12,49 (s, 1H).

Ejemplo 133: Síntesis de 2-[1-[(2R)-2-(2-hidroxifenil)-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanamida (I-283).

[0683]



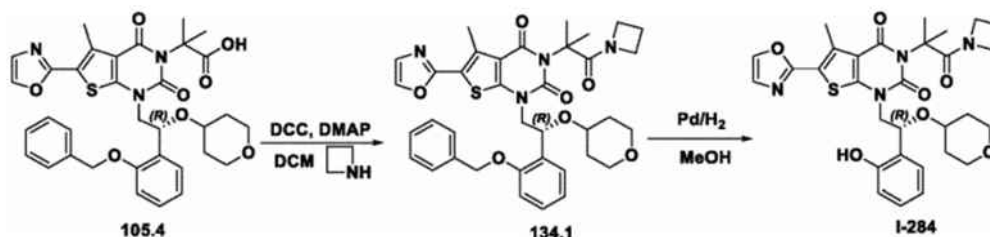
[0684] Síntesis del compuesto 133,1. El compuesto **133,1** se preparó a partir de **105,4** según el procedimiento del Ejemplo 4. Se aisló un sólido blanco con un rendimiento del 70 %.

[0685] Síntesis del compuesto I-283. En un matraz de fondo redondo de 100 mL se colocó **133,1** (290 mg, 0,45 mmol, 1,00 equiv) y metanol (30 mL). Esto fue seguido por la adición de paladio sobre carbono (50 mg). El matraz se evacuó y se lavó tres veces con nitrógeno, seguido de lavado con hidrógeno. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura

ambiente en atmósfera de hidrógeno. Los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina desarrollada con diclorometano/MeOH/HOAc (30:1:0,15). Se obtuvieron 91,6 mg (37 %) del Compuesto **I-283** como un sólido blanco. EM (ES): m/z 577 (M+Na)⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,23 (m, 2H), 1,65-1,68 (m, 8H), 2,75 (s, 3H), 3,21 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 5,29 (t, 1H), 6,79-6,89 (m, 3H), 7,10 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 9,72 (s, 1H).

Ejemplo 134: Síntesis de 3-[1-(azetidina-1-il)-2-metil-1-oxopropan-2-il]-1-[(2R)-2-(2-hidroxifenil)-2-(oxano-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidina-2,4-diona (I-284**).**

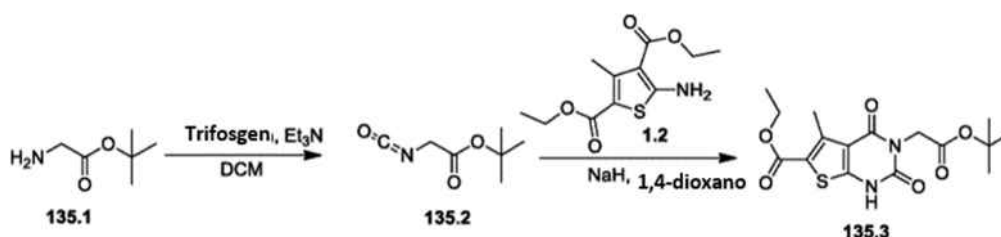
[0686]



[0687] Se preparó el compuesto **I-284** de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 133, sustituyendo el cloruro de amonio por azetidina en el primer paso. EM (ES): m/z 595 (M+H)⁺, 617 (M+Na)⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,18-1,32 (m, 2H), 1,63-1,70 (m, 8H), 2,08-2,16 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,50-3,60 (m, 2H), 3,76-4,13 (br m, 6H), 5,29 (t, 1H), 6,79-6,89 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 9,74 (s, 1H).

Ejemplo 135: Síntesis del intermedio 135,3.

[0688]

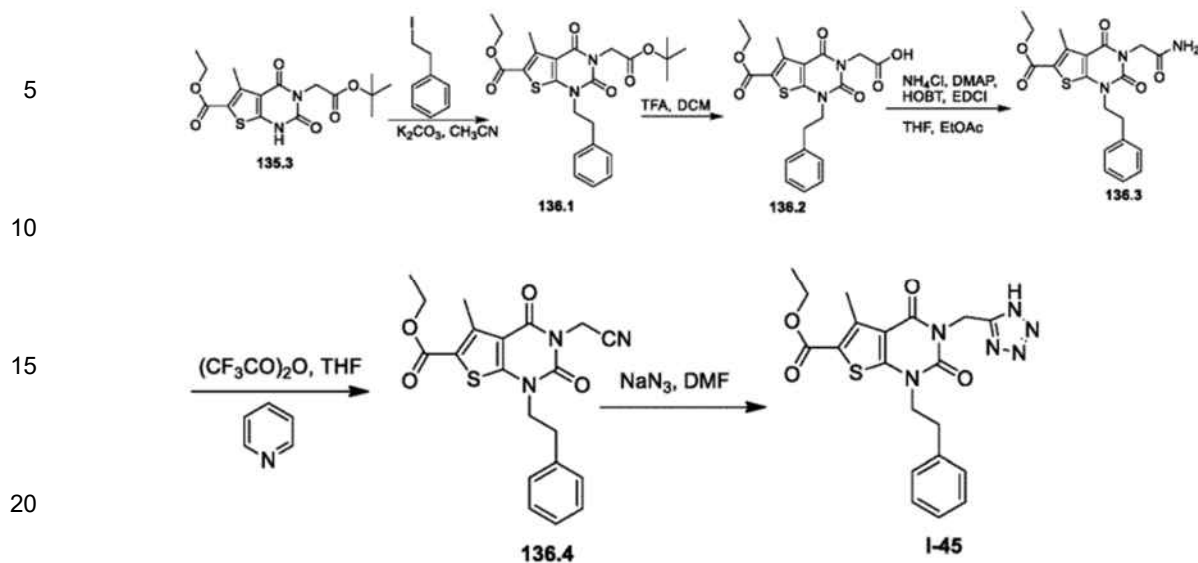


[0689] **Síntesis del compuesto 135,2.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml se colocó 2-aminoacetato de terc-butilo (**135,1**, 5,9 g, 44,98 mmol, 1,00 equiv). Luego se añadieron diclorometano (180 mL) y carbonato de ditriclorometilo (4,43 g, 14,93 mmol, 0,33 equiv) a 0 °C. Después de 30 min, se añadió trietilamina (13,65 g, 134,89 mmol, 3,00 equiv) a la mezcla anterior. La solución resultante se agitó durante 4 h a 5-10 °C en un baño de agua/hielo. Los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con 50 ml de éter etílico. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. La purificación proporcionó 7,1 g (en bruto) de 2-isocianoacetato de terc-butilo (**135,2**) como un aceite amarillo.

[0690] **Síntesis del intermedio 135,3.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml se colocó **1,2** (7,9 g, 30,70 mmol, 1,00 equiv) y 1,4-dioxano (80 mL). A continuación se añadió hidruro de sodio (1,32 g, 33,00 mmol, 1,07 equiv, 60 %) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. A continuación se añadió gota a gota una solución de 2-isocianoacetato de terc-butilo (7,1 g, 45,17 mmol, 1,47 equiv) en 1,4-dioxano (20 mL) con agitación a 0 °C durante 15 min. La solución resultante se agitó durante 30 min a 10-15 °C en un baño de agua/hielo. Se dejó reaccionar la solución resultante, con agitación, durante la noche mientras se mantenía la temperatura a 100 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió a 20 °C con un baño de agua. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 80 ml de NH₄Cl (ac.). La solución resultante se extrajo con 3x200 ml de acetato de etilo, las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:7). La purificación proporcionó 5,1 g (45 %) del intermedio **135,3** como un sólido blanco.

Ejemplo 136: Síntesis de etil 5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletíl)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-ilmetil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato (I-45**).**

[0691]



[0692] **Síntesis del compuesto 136,1.** El compuesto **136,1** se preparó a partir de **135,3** y (2-yodoetil)benceno de manera análoga a la Síntesis del compuesto **9,1**. Se aislaron 1,7 g (66 %) de **136,1** como un sólido blanco.

[0693] **Síntesis del compuesto 136,2 (I-13).** En un matraz de fondo redondo de 50 mL se colocó una solución de **136,1** (2,4 g, 5,08 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (20 mL). A continuación se añadió gota a gota CF_3COOH (3 mL). La solución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (10:1). La purificación proporcionó 1,7 g (80 %) de **136,2 (I-13)** como un sólido blanco. EM (ES): m/z : $(\text{M}+\text{H})^+$ calcd para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ 417, encontrado 417; ^1H -RMN (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8,13,08 (1H, br s), 7,22-7,34 (5H, m), 4,57 (2H, s), 4,27-4,34 (2H, q), 4,13-4,18 (2H, t), 3,00-3,05 (2H, t), 2,77 (3H, s), 1,27-1,34 (3H, t).

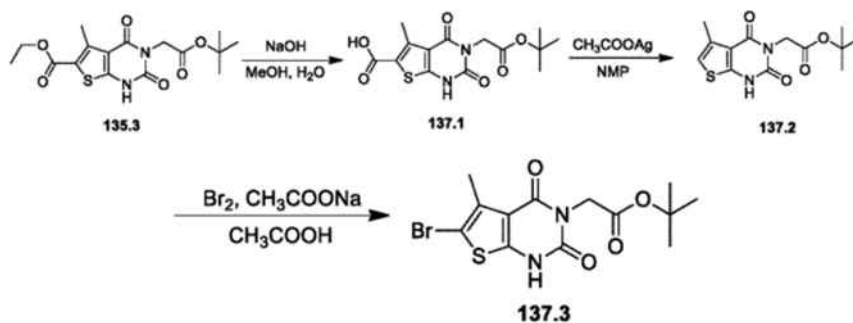
[0694] **Síntesis del compuesto 136,3.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 250 ml se colocó HOBT (220 mg, 1,63 mmol, 1,13 equiv), **136,2** (600 mg, 1,44 mmol, 1,00 equiv), NH_4Cl (1,5 g, 28,04 mmol, 19,46 equiv), EDCI (310 mg, 1,62 mmol, 1,12 equiv), CH_3CN (20 mL), acetato de etilo (20 mL) y 4-dimetilaminopiridina (200 mg, 1,64 mmol, 1,14 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 20 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3x50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (50:1). La purificación proporcionó 0,3 g (50 %) de **136,3** como un sólido blanquecino.

[0695] **Síntesis del compuesto 136,4.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml se colocó **136,3** (300 mg, 0,72 mmol, 1,00 equiv), piridina (280 mg, 3,54 mmol, 4,90 equiv) y tetrahidrofurano (10 mL). Esto fue seguido por la adición de $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ (0,38 g, 1,75 mmol, 2,50 equiv) gota a gota con agitación a 0-10 °C. La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación proporcionó 250 mg (87 %) de **136,4** como un sólido blanco.

[0696] **Síntesis del compuesto I-45.** En un tubo sellado de 8 ml se colocó **136,4** (50 mg, 0,13 mmol, 1,00 equiv), NaN_3 (13 mg, 0,20 mmol, 1,57 equiv) y N,N-dimetilformamida (3 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a 120 °C en un baño de aceite. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 5 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3x20 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). La purificación proporcionó 2,5 mg (5 %) del Compuesto **I-45** como un sólido blanco. EM (ES): m/z 441 $(\text{M}+\text{H})^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,43 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 2,83 (s, 3H), 3,12 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,19 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,35 (q, $J = 4,8$ Hz, 2H), 5,43 (s, 2H), 7,23-7,33 (m, 5H).

[0697] **Ejemplo 137: Síntesis del intermedio 137,3.**

[0697]



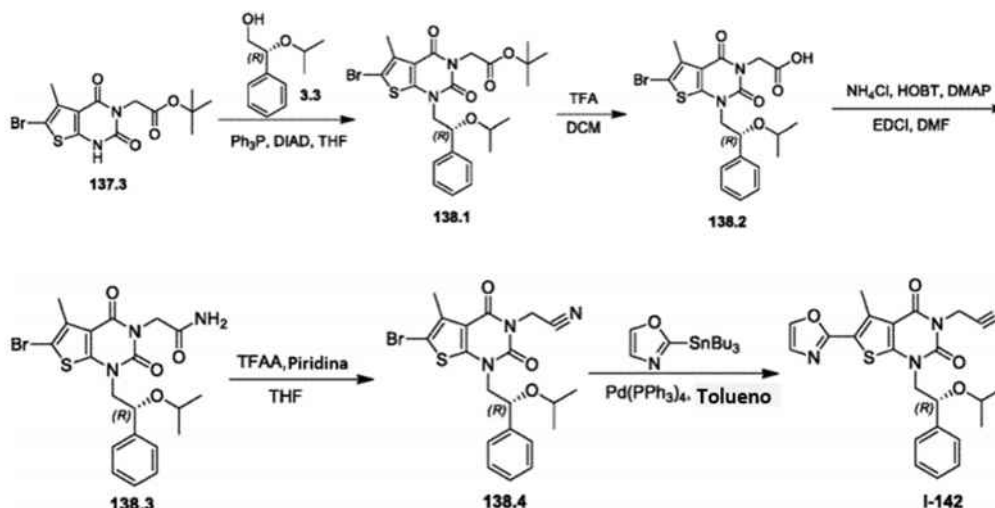
[0698] Síntesis del compuesto 137,1. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml se colocó **135,3** (5 g, 13,57 mmol, 1,00 equiv), agua (50 mL), hidróxido de sodio (1,63 g, 40,75 mmol, 3,00 equiv) y metanol (50 mL). La solución resultante se agitó durante 5 h a 50 °C. El valor de pH de la solución se ajustó a 4 con cloruro de hidrógeno (10 %). La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se extrajo con 3x50 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con 100 mL de salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío. Se obtuvieron 4,6 g (en bruto) de **137,1** como un sólido blanco.

[0699] Síntesis del compuesto 137,2. En un matraz de fondo redondo de 30 mL se colocó **137,2** (4,6 g, 13,52 mmol, 1,00 equiv), CH₃COOAg (2,48 g, 14,85 mmol, 1,10 equiv) y NMP (30 mL). La solución resultante se agitó durante 2 horas a 110 °C. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 50 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3x100 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con 150 ml de agua y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación proporcionó 1,3 g **162** (32 %) de **137,2** como un sólido blanco.

[0700] Síntesis del intermedio 137,3. En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocó CH₃COONa (720 mg, 8,78 mmol, 2,00 equiv), **137,2** (1,3 g, 4,39 mmol, 1,00 equiv) y ácido acético (20 mL). Esto fue seguido por la adición de Br₂ (780 mg, 4,88 mmol, 1,11 equivalentes) gota a gota con agitación. La solución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación proporcionó 1,6 g (97 %) de **137,3** como un sólido blanco.

Ejemplo 138: Síntesis de 2-(1-((R)-2-isopropoxi-2-feniletíl)-5-metil-6-(oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)acetonitrilo (I-142).

[0701]



[0702] Síntesis del compuesto 138,2. El compuesto **138,2** se preparó a partir de **137,3** y **3,3** de manera análoga a la Síntesis del compuesto **2,5**. Se aislaron 400 mg de un aceite amarillo con un rendimiento del 78 % de **137,3**.

[0703] Síntesis del compuesto 138,3. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó **138,2** (400 mg, 0,83 mmol, 1,00 equiv), NH₄Cl (90 mg, 1,68 mmol, 2,02 equiv), HOBT (169 mg, 1,25 mmol, 1,51 equiv), 4-dimetilaminopiridina (152 mg, 1,24 mmol, 1,50 equiv), EDCI (240 mg, 1,25 mmol, 1,51 equiv) y N,N-dimetilformamida (10 mL). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 30 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (100:1). La purificación proporcionó

390 mg (98 %) de **138,3** como un sólido blanco.

[0704] Síntesis del compuesto 138,4. En un matraz de fondo redondo de 50 mL se colocó una solución de **138,3** (390 mg, 0,81 mmol, 1,00 equiv) en tetrahidrofurano (10 mL) y piridina (321 mg, 4,06 mmol, 5,00 equiv). Esto fue seguido por la adición de TFAA (426 mg, 2,03 mmol, 2,50 equiv) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación proporcionó 360 mg (96 %) de **138,4** como un sólido amarillo.

[0705] Síntesis del compuesto I-142. En un matraz de fondo redondo de 50 mL, mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó **138,4** (360 mg, 0,78 mmol, 1,00 equiv), Pd(PPh₃)₄ (90 mg, 0,08 mmol, 0,10 equiv), 2-(tributylestanny1)-1,3-oxazol (560 mg, 1,56 mmol, 2,00 equiv) y tolueno (10 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a 110 °C y luego se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación proporcionó 60 mg (17 %) del Compuesto **I-142** como un sólido amarillo. EM (ES): *m/z* 451 (M+H)⁺, 473 (M+Na)⁺, 492 (M+H+CH₃CN)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN): δ 0,93-1,00 (m, 6H), 2,85 (s, 3H), 3,47-3,53 (m, 1H), 3,93-3,99 (m, 1H), 4,16-4,20 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,92-4,94 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,35-7,51 (m, 5H), 7,92 (s, 1H).

Ejemplo 139: Síntesis de 5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-1-[(2R)-2-fenilo-2-(propan-2-iloxi)etil]-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-imetil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina -2,4-diona (I-153).

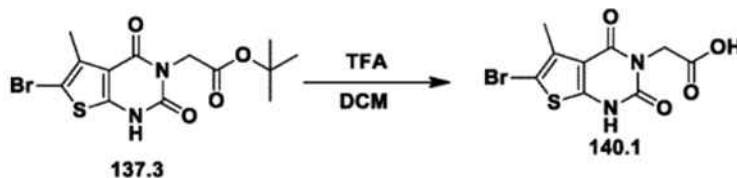
[0706]



[0707] En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó **I-142** (Ejemplo 138) (60 mg, 0,13 mmol, 1,00 equiv), NH₄Cl (29 mg, 0,54 mmol, 4,07 equiv), N,N-dimetilformamida (5 mL), Bu₃BnNCl (42 mg) y NaN₃ (35 mg, 0,54 mmol, 4,04 equivalentes). La solución resultante se agitó durante la noche a 135 °C. Los sólidos se filtraron. El producto bruto (50 mg) se purificó mediante HPLC preparativa flash en las siguientes condiciones (IntelFlash-1): Columna: gel de sílice C18; fase móvil: acetonitrilo:agua = 0:100 aumentando a acetonitrilo:agua = 100:0 en 29 min; detector: UV 220 nm. Se obtuvieron 16 mg (24 %) del Compuesto **I-153** como un sólido blanquecino. EM (ES): *m/z* 494 (M+H)⁺, 535 (M+H+CH₃CN)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN): δ 0,90-0,91 (d, *J* = 6,0, 3H), 0,97-0,99 (d, *J* = 6,4, 3H), 2,85 (s, 3H), 3,45-3,51 (m, 1H), 3,92-3,98 (m, 1H), 4,14-4,19 (m, 1H), 4,89-4,92 (d, 1H), 5,47 (s, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,33-7,49 (m, 5H), 7,91 (s, 1H).

Ejemplo 140: Síntesis del intermedio 140,1.

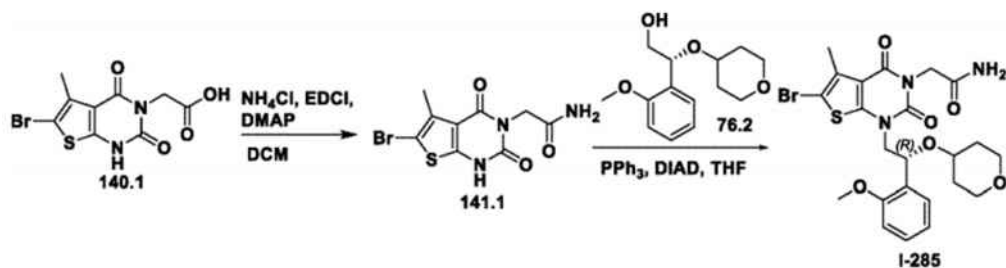
[0708]



[0709] Síntesis del compuesto 140,1. En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó **137,3** (2,3 g, 6,13 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (100 mL), ácido trifluoroacético (20 mL). La solución resultante se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El producto bruto se recrystalizó en acetato de etilo/hexano en una proporción de 1:10 para dar 1,9 g (97 %) de **140,1** como un sólido blanco.

Ejemplo 141: Síntesis de 2-[6-bromo-1-[(2R)-2-(2-metoxifenil)-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acetamida (I-285).

[0710]

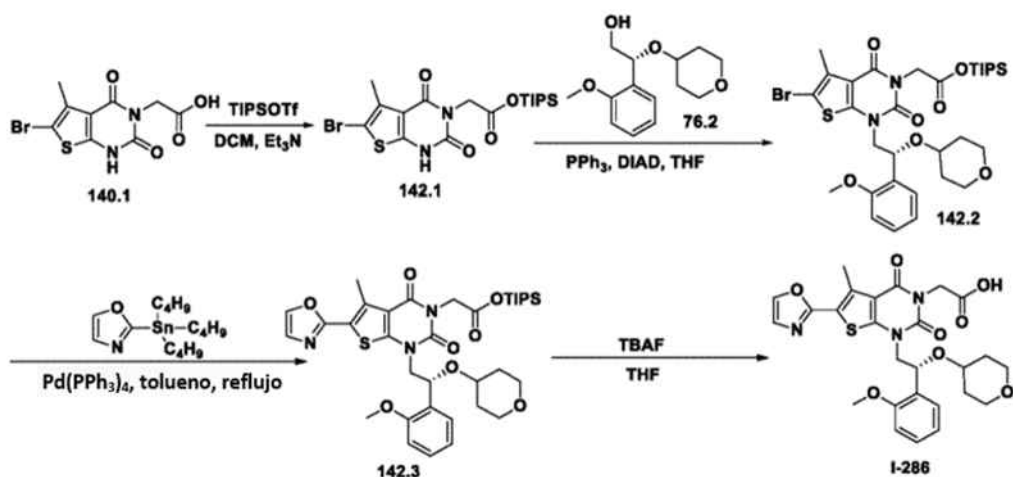


[0711] Síntesis del compuesto 141,1. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó **140,1** (1 g, 3,13 mmol, 1,00 equiv), NH_4Cl (500 mg, 9,35 mmol, 2,98 equiv), 4-dimetilaminopiridina (575 mg, 4,71 mmol, 1,50 equiv), EDCI (900 mg, 4,69 mmol, 1,50 equiv) y diclorometano (25 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 10 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 2x100 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (20/1/0,1). La purificación proporcionó 320 mg (32 %) de **141,1** como un sólido blanco.

[0712] Síntesis del compuesto I-285. En un matraz de fondo redondo de 50 mL, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó **141,1** (300 mg, 0,94 mmol, 1,00 equiv), **76,2** (303 mg, 1,20 mmol, 1,27 equiv), tetrahidrofurano (15 mL), DIAD (379 mg, 1,87 mmol, 1,99 equiv) y PPh_3 (490 mg, 1,87 mmol, 1,98 equiv). La solución resultante se agitó durante 8 horas a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). La purificación proporcionó 106 mg (20 %) del Compuesto **I-285** como un sólido blanco. EM (ES): m/z 554, 552 (M+H)⁺. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 7,69 (1H, s), 7,46-7,44 (1H, d, $J = 6,9$ Hz), 7,32-7,23 (2H, m), 7,04-7,00 (2H, m), 5,18-5,13 (1H, m), 4,61-4,46 (2H, m), 4,42-4,38 (1H, m), 4,27-4,25 (1H, m), 3,81 (3H, s), 3,80-3,78 (1H, m), 3,48-3,41 (1H, m), 3,27-3,22 (1H, m), 2,38 (3H, s), 1,89-1,85 (1H, m), 1,70-1,64 (1H, m), 1,49-1,35 (2H, m).

Ejemplo 142: Síntesis de ácido 2-[1-[(2R)-2-(2-metoxifenil)-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético (I-286).

[0713]



[0714] Síntesis de 142,1. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml se colocó **140,1** (450 mg, 1,41 mmol, 1,00 equiv) y diclorometano (10 mL). Esto fue seguido por la adición de TIPSOTf (475 mg, 1,55 mmol, 1,10 equiv) gota a gota con agitación durante 2 min. A esto se añadió gota a gota TEA (171 mg, 1,69 mmol, 1,20 equiv) con agitación durante 2 min. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación proporcionó 235 mg (35 %) de **142,1** como un sólido blanco.

[0715] Síntesis del compuesto I-286. El compuesto **I-286** se preparó a partir de **142,1** y **76,2** de manera análoga al Ejemplo 57. Se aislaron 3,6 mg (1,4 % de **142,1**) de **I-286** como un sólido blanco. EM (ES): m/z 542 (M+H)⁺. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 1,18-1,42 (m, 2H), 1,59-1,62 (m, 2H), 2,741 (s, 3H), 3,16-3,63 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,92-4,13 (m, 2H), 4,45-4,76 (m, 1H), 5,32-5,35 (m, 1H), 6,85-6,95 (m, 2H), 7,17-7,23 (m, 2H), 7,44-7,47 (m, 1H), 7,85 (s, 1H).

Ejemplo 143: Síntesis de 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-[(2R)-2-(2-metoxifenil)-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (I-287).

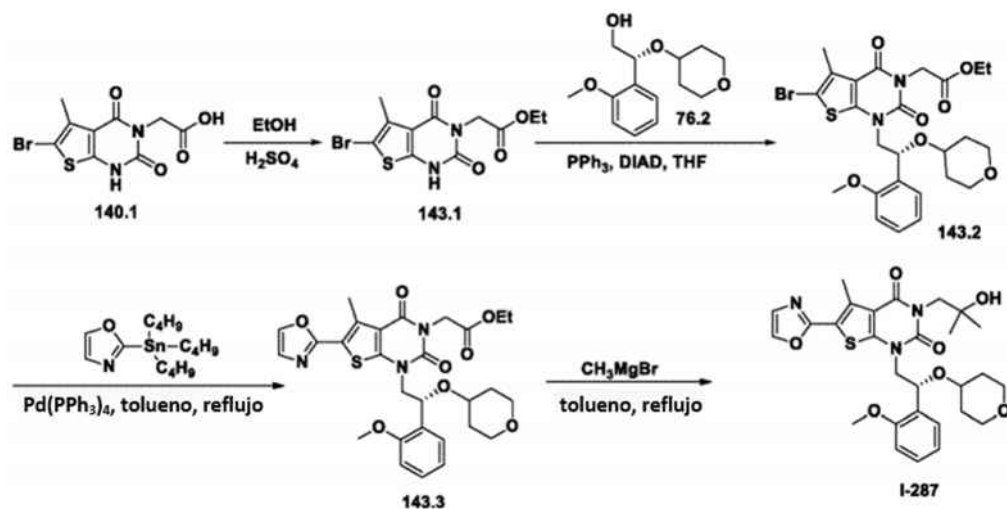
[0716]

5

10

15

20



25

[0717] Síntesis del compuesto 143,1. En un matraz de fondo redondo de 100 mL se colocó **140,1** (420 mg, 1,32 mmol, 1,00 equiv), etanol (30 mL) y ácido sulfúrico (conc.) (100 mg). La solución resultante se agitó durante la noche a 80 °C en un baño de aceite. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 5 ml de bicarbonato de sodio (sat.). La solución resultante se extrajo con 2x150 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación proporcionó 230 mg (50 %) de **143,1** como un sólido blanco.

30

[0718] Síntesis del compuesto 143,3. El compuesto **143,3** se preparó a partir del **143,1** de manera análoga al compuesto **13,5**. Se aisló un sólido blanco con un rendimiento del 8 %.

35

[0719] Síntesis del compuesto I-287. En un tubo sellado de 10 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de **143,3** (57 mg, 0,10 mmol, 1,00 equiv.) en tolueno (1 mL). Esto fue seguido por la adición de bromo(metil)magnesio (1 M en THF, 3 mL) gota a gota con agitación a temperatura ambiente. La solución resultante se calentó a reflujo durante la noche. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 1 ml de NH₄Cl (sat., ac.). La solución resultante se extrajo con 3x2 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con metanol/DCM/HOAc (7:200:1). La purificación proporcionó 2,2 mg (4 %) de **I-287** como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 556 (M+H)⁺. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,92 (1H, s), 7,54-7,50 (1H, d), 7,30-7,24 (2H, m), 7,02-6,92 (2H, m), 5,45-5,40 (1H, m), 4,20-4,10 (4H, m), 3,80 (3H, s), 3,70-3,51 (2H, m), 3,43-3,33 (1H, m), 2,83 (3H, s), 1,73-1,67 (2H, m), 1,48-1,33 (2H, m), 1,21-1,20 (6H, d).

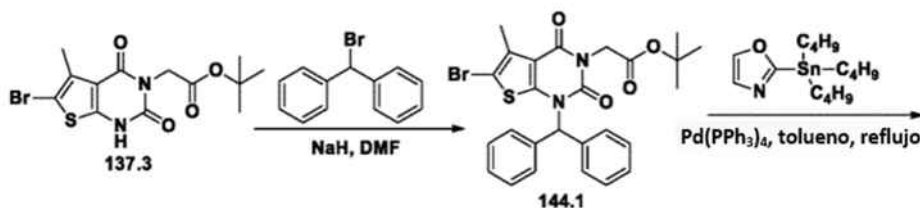
40

45

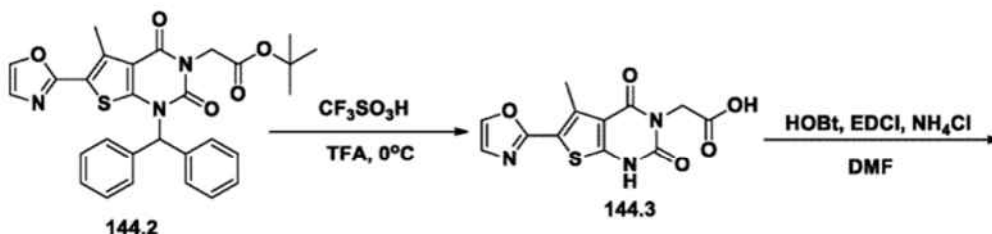
Ejemplo 144: Síntesis de 2-[5-metil-1-[(2R)-2-(oxan-4-iloxi)-2-feniletetil]-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acetamida (I-288).

[0720]

5

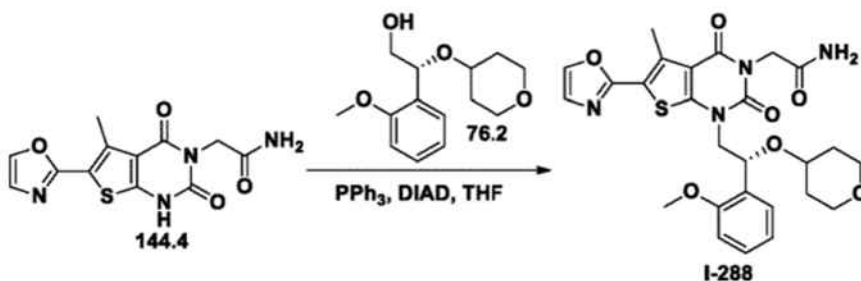


10



15

20



25

30

35

[0721] Síntesis del compuesto 144,1. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml, purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó **137,3** (2,651 g, 7,06 mmol, 1,00 equiv) y N,N-dimetilformamida (50 mL). Esto fue seguido por la adición de hidruro de sodio (368 mg, 9,20 mmol, 1,30 equiv, 60 %) en porciones a 0 °C durante 10 min. La solución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A esto se le añadió [bromo(metil)metil]benceno (2,3 g, 9,31 mmol, 1,32 equivalentes) en porciones a 0 °C durante 10 min. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 50 ml de NH₄Cl (ac.). La solución resultante se extrajo con 3x100 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación proporcionó 2,26 g (59 %) de **144,1** como un sólido blanco.

40

45

[0722] Síntesis del compuesto 144,2. A un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml, purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, se añadió **144,1** (2,26 g, 4,17 mmol, 1,00 equiv), tolueno (50 mL), 2-(tributylestannil)-1,3-oxazol (3 g, 8,38 mmol, 2,01 equiv) y Pd(PPh₃)₄ (728 mg, 0,63 mmol, 0,15 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 110 °C y luego se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). La purificación proporcionó 1,9 g (en bruto) de **144,2** como un sólido amarillo.

50

[0723] Síntesis del compuesto 144,3. En un matraz de fondo redondo de 50 mL se colocó **144,2** (950 mg, 1,79 mmol, 1,00 equiv) y CF₃COOH (10 mL). Esto fue seguido por la adición gota a gota de CF₃SO₃H (540 mg) con agitación a 0 °C durante 2 min. La solución resultante se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 50 ml de agua. Los sólidos se lavaron con EA (100 mL) y luego se recogieron por filtración para dar 490 mg (89 %) de **144,3** como un sólido blanco.

55

[0724] Síntesis del compuesto 144,4. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó **144,3** (490 mg, 1,59 mmol, 1,00 equiv), HOBt (432 mg, 3,20 mmol, 2,00 equiv), N,N-dimetilformamida (10 mL), 4-dimetilaminopiridina (390 mg, 3,19 mmol, 2,00 equiv) y EDCI (614 mg, 3,20 mmol, 2,01 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A continuación se añadió NH₄Cl (346 mg, 6,47 mmol, 4,06 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 50 ml de agua. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con EA. La purificación proporcionó 90 mg (18 %) de **144,4** como un sólido blanco.

60

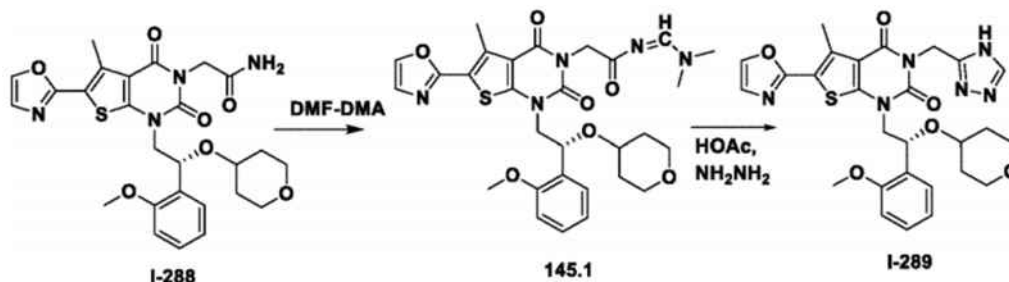
65

[0725] Síntesis del compuesto I-288. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 mL, purgado y mantenido con un atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó **144,4** (90 mg, 0,29 mmol, 1,00 equiv), **76,2** (89 mg, 0,35 mmol, 1,20 equiv), DIAD (119 mg, 0,59 mmol, 2,00 equiv), tetrahidrofurano (5 mL) y PPh₃ (154 mg, 0,59 mmol, 2,00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (20:1). La purificación proporcionó 11,1 mg (7 %) del Compuesto **I-288** como un sólido rosa. EM (ES): *m/z* 541 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,70 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,36-7,26 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,06-7,01 (m, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,81-5,47 (m, 2H),

5,41 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,80-4,69 (m, 2H), 4,27 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 4,01-3,93 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,75-3,63 (m, 2H), 3,42-3,28(m, 3H), 2,90 (s, 3H), 1,68-1,37 (m, 4H).

Ejemplo 145: 1-[(2R)-2-(2-metoxifenil)-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-3-(4H-1,2,4-triazol-3-ilmetil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-2,4-diona (**I-289**).

[0726]

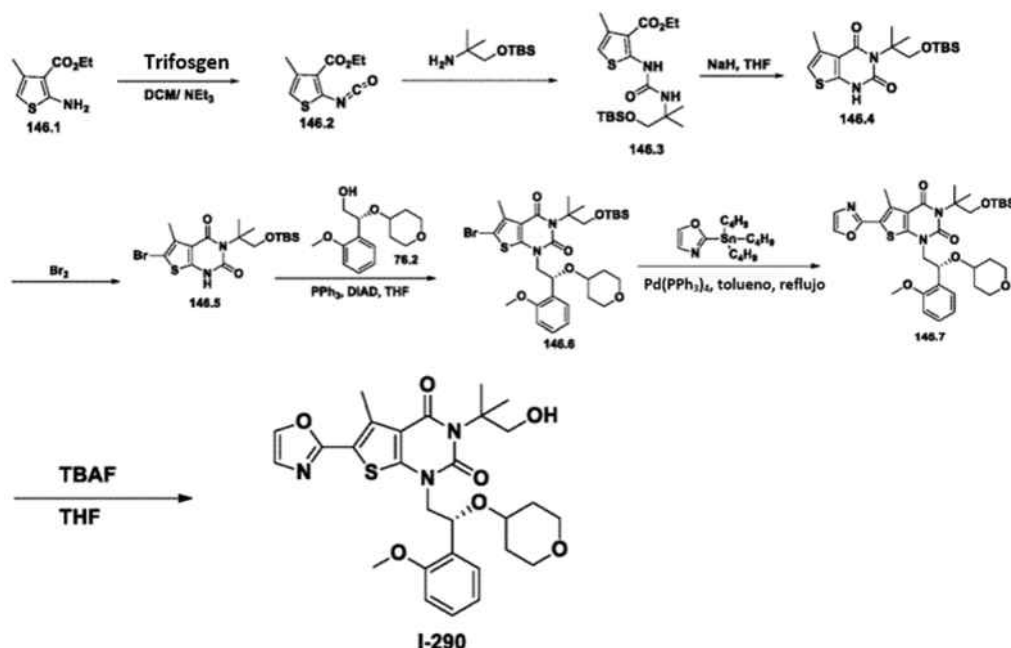


[0727] Síntesis del compuesto 145,1. En un matraz de fondo redondo de 25 mL, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó el Compuesto **I-288** (Ejemplo 144) (20 mg, 0,03 mmol, 1,00 equiv, 90 %) y (dimetoximetil)dimetilamina (0,5 mL). La solución resultante se agitó durante 2 horas a 120 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar 20 mg (en bruto) de **145,1** como un líquido amarillo.

[0728] Síntesis del compuesto I-289. En un matraz de fondo redondo de 25 mL, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó **145,1** (20 mg, 0,03 mmol, 1,00 equiv), AcOH (1 mL) y NH₂NH₂ (4 mg, 0,06 mmol, 1,91 equiv.), 98 %). La solución resultante se agitó durante 2 horas a 90 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto bruto (500 mg) se purificó mediante HPLC preparativa en las siguientes condiciones (Waters): Columna: SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 µm; fase móvil: agua (0,05 % NH₄HCO₃) y CH₃CN (10,0 % CH₃CN hasta 42,0 % en 11 min, hasta 100,0 % en 2 min, hasta 10,0 % en 1 min); detector: UV 220, 254 nm. La purificación proporcionó 4,5 mg (24 %) del Compuesto **I-289** como un sólido blanco. EM (ES): m/z 565 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,14 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,33-7,22 (m, 2H), 7,03 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,43 (s, 3H), 4,29-4,09 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,75-3,62 (m, 2H), 3,40-3,21 (m, 3H), 2,91 (s, 3H), 1,77-1,25 (m, 4H).

Ejemplo 146: Síntesis de 3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1-[(2R)-2-(2-metoxifenil)-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-2,4-diona (I-290**).**

[0729]



[0730] Síntesis del compuesto 146,2. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml, purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 2-amino-4-metilthiopen-3-carboxilato de etilo (**146,1**, 7,4 g, 39,95 mmol, 1,00 equiv) y diclorometano (150 mL). Esto fue seguido por la adición de carbonato de ditriclorometilo (4 g, 13,48 mmol, 0,34

equiv), en porciones, a 0 °C. La mezcla se agitó durante 0,5 h a 0 °C. A esto se añadió gota a gota Et₃N (16,2 g) con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla se usó directamente en el siguiente paso.

5 **[0731] Síntesis del compuesto 146,3.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 mL, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó la solución cruda de **146,2** (150 mL, de la etapa anterior). Esto fue seguido por la adición de (2-amino-2-metilpropoxi)(terc-butil)dimetilsilano (9,2 g, 45,23 mmol, 1,00 equiv), en porciones a 10 °C durante 20 min. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 200 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 2x300 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20). La purificación proporcionó 11 g (61 %) de **146,3** como un sólido amarillo.

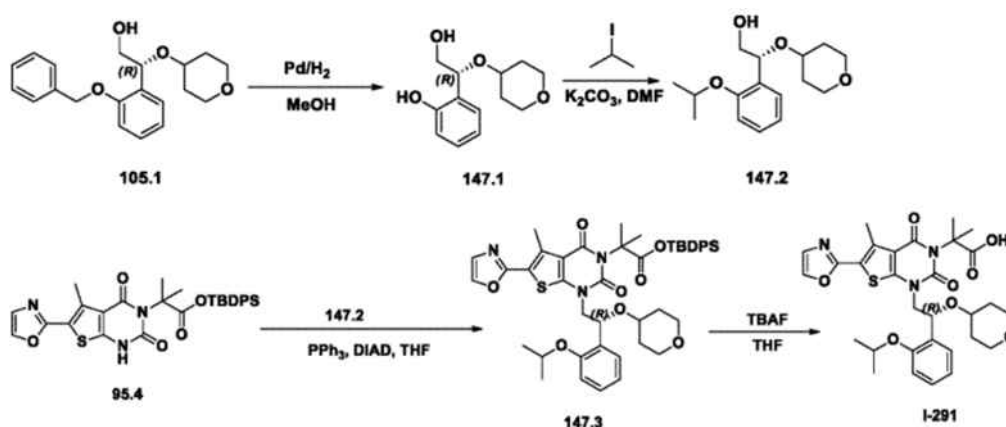
15 **[0732] Síntesis del compuesto 146,4.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de **146,3** (2,07 g, 4,99 mmol, 1,00 equiv) en tetrahidrofurano (100 mL). Esto fue seguido por la adición de hidruro de sodio (600 mg, 15,00 mmol, 3,00 equiv) en porciones a 0-10 °C. La solución resultante se agitó durante 1 h a 0-10 °C y se calentó a 60 °C durante la noche. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 100 ml de NH₄Cl (sat., ac.). La solución resultante se extrajo con 3x100 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20). La purificación proporcionó 510 mg (28 %) de **146,4** como un sólido blanco.

25 **[0733] Síntesis del compuesto 146,5.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó **146,4** (510 mg, 1,38 mmol, 1,00 equiv), ácido acético (10 mL) y NaOAc (227 mg). La solución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Esto fue seguido por la adición de Br₂ (222 mg, 1,39 mmol, 1,00 equiv) gota a gota con agitación a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 10 ml de Na₂SO₃ (ac.). La solución resultante se diluyó con 50 mL de H₂O. La solución resultante se extrajo con 2x50 mL de acetato de etilo, las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo/éter de petróleo = 1:5). La purificación proporcionó 334 mg (54 %) de **146,5** como un sólido blanco.

30 **[0734] Síntesis del compuesto I-290.** El compuesto **I-290** se preparó a partir de **146,5** y **76,2** de manera análoga al Ejemplo 57. Se aislaron 57,8 mg de un sólido blanco con un rendimiento del 14 % a partir de **146,5**. EM (ES): *m/z* 556 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,23-1,35 (m, 2H), 1,57-1,65 (m, 8H), 2,74 (s, 3H), 3,20-3,27 (m, 2H), 3,39-3,59 (m, 2H), 3,79-3,96 (m, 7H), 4,72-4,76 (m, 1H), 5,25-5,29 (m, 1H), 7,00-7,05 (m, 2H), 7,27-7,37 (m, 2H), 7,46-7,49 (d, 1H), 8,20 (s, 1H).

Ejemplo 147: Síntesis de ácido 2-metil-2-[5-metil-1-[(2R)-2-(oxan-4-iloxi)-2-[2-(propan-2-iloxi)fenil]etil]-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3-il]propanoico (I-291).

40 **[0735]**



60 **[0736] Síntesis del compuesto 147,1.** En un matraz de fondo redondo de 100 mL se colocó **105,1** (500 mg, 1,52 mmol, 1,00 equiv) y metanol (10 mL). Esto fue seguido por la adición de paladio sobre carbono (50 mg). Se añadió hidrógeno al sistema. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar 320 mg (88 %) de **147,1** como un aceite.

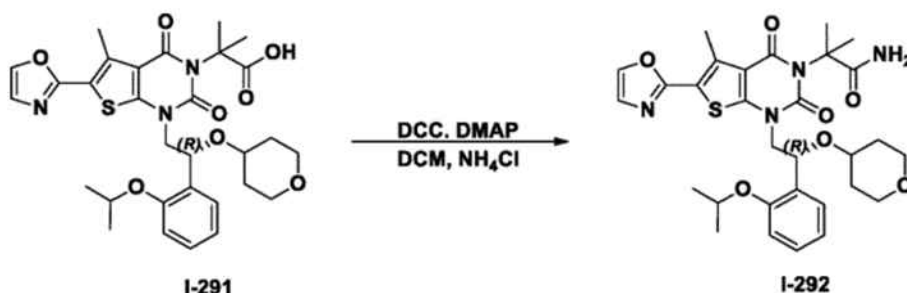
65 **[0737] Síntesis del compuesto 147,2.** En un matraz de fondo redondo de 25 mL se colocó **147,1** (280 mg, 1,18 mmol, 1,00 equiv), carbonato de potasio (487 mg, 3,52 mmol, 3,00 equiv), N,N-dimetilformamida (5 mL) y 2-yodopropano (400 mg, 2,35 mmol, 2,00 equivalentes). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A

continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 10 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 10 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50). Esto dio como resultado 260 mg (79 %) de **147,2** como un aceite incoloro.

[0738] Síntesis del compuesto I-291. El compuesto **I-291** se sintetizó a partir de **147,2** y el intermedio **95,4** de manera análoga al Ejemplo 96. Se aisló un sólido blanco con un rendimiento del 15 % a partir de **95,1**. EM (ES): m/z 598 (M+H)⁺, 620 (M+Na)⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,19-1,32 (m, 8H), 1,60-1,67 (m, 8H), 2,76 (s, 3H), 3,18-3,35 (m, 2H), 3,45-3,58 (m, 2H), 3,85-4,20 (m, 2H), 4,67 (m, 1H), 5,27 (t, 1H), 7,03 (m, 2H), 7,33-7,50 (m, 3H), 8,23 (s, 1H).

Ejemplo 148: Síntesis de 2-metil-2-[5-metil-1-[(2R)-2-(oxan-4-iloxi)-2-12-(propan-2-iloxi)fenil]etil]-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3-il]propanamida (I-292).

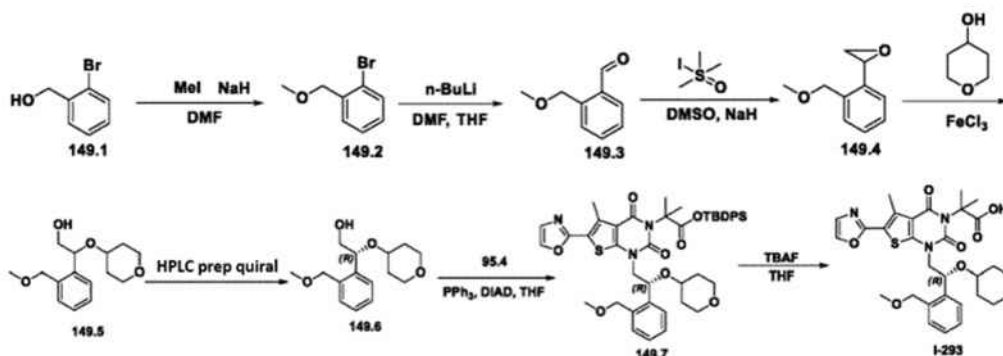
[0739]



[0740] Síntesis del compuesto I-292. El compuesto **I-292** se sintetizó a partir de **I-291** de manera análoga al Ejemplo 4. Se aislaron 284,1 mg de un sólido blanco con un rendimiento del 81 %. EM (ES): m/z 619 (M+Na)⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,18-1,32 (m, 8H), 1,60-1,66 (m, 8H), 2,75 (s, 3H), 3,18-3,33 (m, 2H), 3,47-3,58 (m, 2H), 3,85-4,20 (m, 2H), 4,66 (m, 1H), 5,27 (t, 1H), 6,80 (br s, 1H), 7,01 (m, 3H), 7,30 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 8,22 (s, 1H).

Ejemplo 149: Síntesis de ácido 2-[1-[(2R)-2-[2-(metoximetil)fenil]-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-293).

[0741]



[0742] Síntesis del compuesto 149,2. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml se colocó (2-bromofenil)metanol (20 g, 106,93 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (50 mL) e hidruro de sodio (5,136 g, 128,40 mmol, 1,20 equiv.). La solución resultante se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente. Esto fue seguido por la adición de MeI (45,582 g, 323,28 mmol, 3,02 equiv) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 100 ml de NH₄Cl (ac.). La solución resultante se extrajo con 2 x 200 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:200). La purificación proporcionó 6 g (28 %) de **149,2** como un aceite marrón.

[0743] Síntesis del compuesto 149,3. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de **149,2** (12 g, 59,68 mmol, 1,00 equiv) en tetrahidrofurano (200 mL). A esto le siguió la adición de *N*-butyllitio (26,3 ml, 2,5 M) gota a gota con agitación a -78 °C. La solución resultante se agitó durante 1 hora a -78 °C. A esto se le añadió gota a gota N,N-dimetilformamida (8,7 g, 119,03 mmol, 1,99 equivalentes) con agitación a -78 °C. La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante 1 h más desde -78

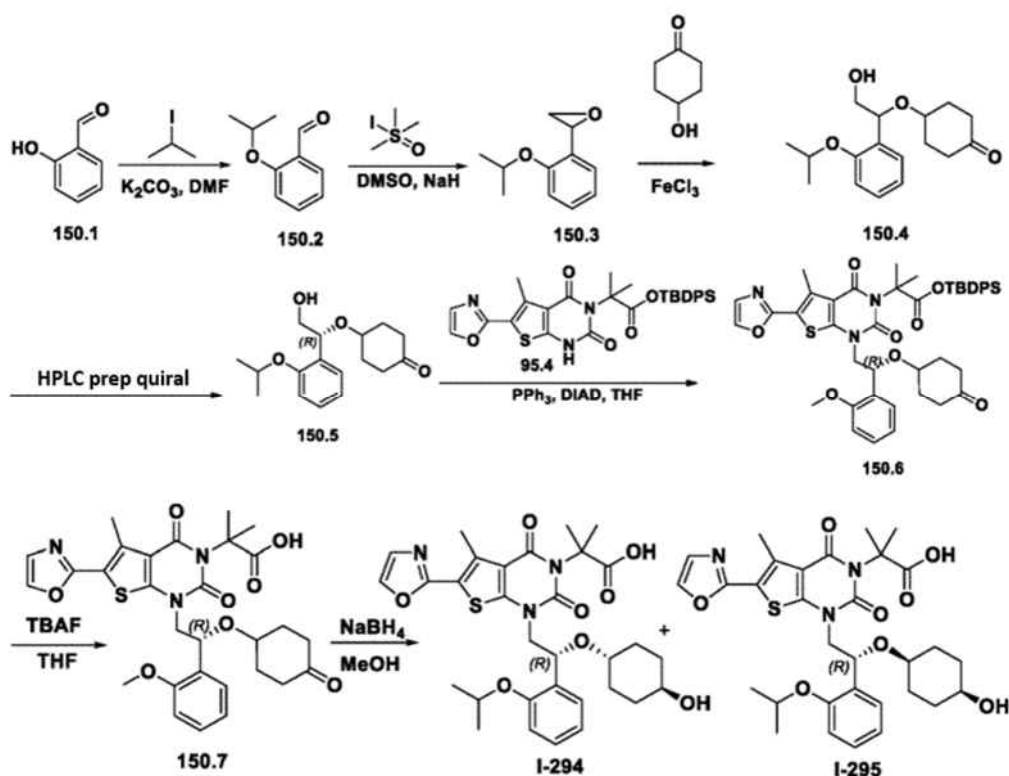
°C hasta temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 100 ml de NH₄Cl (ac.). La solución resultante se extrajo con 3 x 100 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50). Esto dio como resultado 7,7 g (86 %) de **149,3** como un aceite incoloro.

[0744] Síntesis del compuesto 149.6. El compuesto **149.6** se preparó a partir de **149,3** de manera coherente con la Síntesis del compuesto **57,5**. Se aislaron 390 mg de un aceite incoloro con un rendimiento global del 3 %.

[0745] Síntesis del compuesto I-293. El compuesto **I-293** se preparó a partir de **149.6** y **95,4** de manera análoga al Ejemplo 96. Se aislaron 68,3 mg (23 %) de **I-293** como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 606 (M+Na)⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,23 (m, 2H), 1,56-1,70 (m, 8H), 2,77 (s, 3H), 3,18-3,39 (m, 6H), 3,54 (m, 2H), 3,81 (m, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,44 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 5,22 (dd, 1H), 7,33-7,47 (m, 4H), 7,64 (m, 1H), 8,24 (s, 1H).

Ejemplo 150: Síntesis de ácido 2-(1-((R)-2-(((1*r*,4*R*)-4-hidroxiciclohexil)oxi)-2-(2-isopropoxifenil)etil)-5-metil-6-(oxazol)-2-il)-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-3(4H)-il)-2-metilpropanoico (I-294) y Ejemplo 151: Síntesis de ácido 2-(1-((R)-2-(((1*s*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)oxi)-2-(2-isopropoxifenil)etil)-5-metil-6-(oxazol)-2-il)-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-3(4H)-il)-2-metilpropanoico (I-295).

[0746]



[0747] Síntesis del compuesto 150.2. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1000 ml se colocó 2-hidroxibenzaldehído (36 g, 294,79 mmol, 1,00 equiv), 2-yodopropano (100 g, 588,26 mmol, 2,00 equiv), carbonato de potasio (122 g, 882,71 mmol, 2,99 equiv) y N,N-dimetilformamida (500 g, 6,84 mol, 23,21 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 1000 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3x500 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar 50 g (en bruto) de 2-(propan-2-iloxi)benzaldehído como un aceite amarillo.

[0748] Síntesis del compuesto 150.5. El compuesto **150,5** se preparó a partir de **150,2** de manera análoga al compuesto **57,5**. Se aislaron 4,7 g de un aceite incoloro con un rendimiento global del 3 %.

[0749] Síntesis del compuesto 150.7. El compuesto **150,7** se preparó a partir de **150,5** y **95,4** de manera análoga al Ejemplo 96. Se aislaron 1,2 g de un sólido blanco con un rendimiento global del 25 %.

[0750] Síntesis de los Compuestos I-294 y I-295. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 50 ml se colocó **150,7** (1,1 g, 1,89 mmol, 1,00 equiv), metanol (20 mL) y NaBH₄ (143 mg, 3,78 mmol, 2,00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en

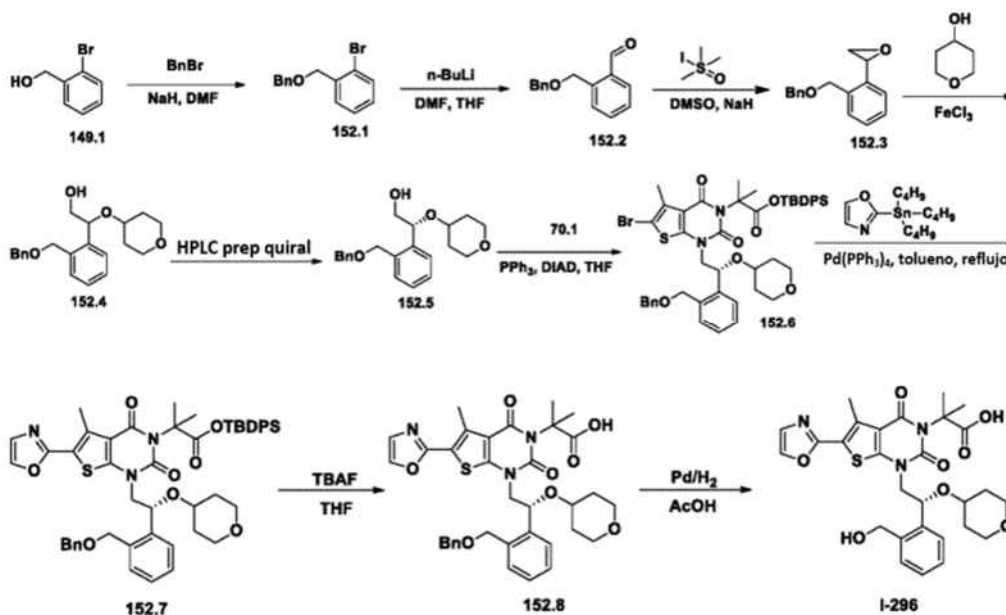
capa fina desarrollada con diclorometano/MeOH/HOAc (30:1:0,15) para proporcionar 122,4 mg (9 %) del Compuesto **I-294** y 256,3 mg (22 %) del Compuesto **I-295**.

[0751] Datos analíticos para el Compuesto **I-294**: EM (ES): m/z 612 (M+H)⁺, 634 (M+Na)⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,96-1,32 (m, 10H), 1,50-1,65 (m, 10H), 2,74 (s, 3H), 3,17 (m, 1H), 3,89-4,03 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 5,22 (t, 1H), 6,99 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 8,21 (s, 1H).

[0752] Datos analíticos para el Compuesto **I-295**: EM (ES): m/z 612 (M+H)⁺, 634 (M+Na)⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,29-1,30 (m, 12H), 1,50-1,68 (m, 8H), 2,75 (s, 3H), 3,14 (m, 1H), 3,91-3,99 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 5,25 (t, 1H), 6,97 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,46 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 12,30 (br s, 1H).

Ejemplo 152: Síntesis de ácido 2-[1-[(2R)-2-[2-(hidroximetil)fenil]-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-296**).**

[0753]



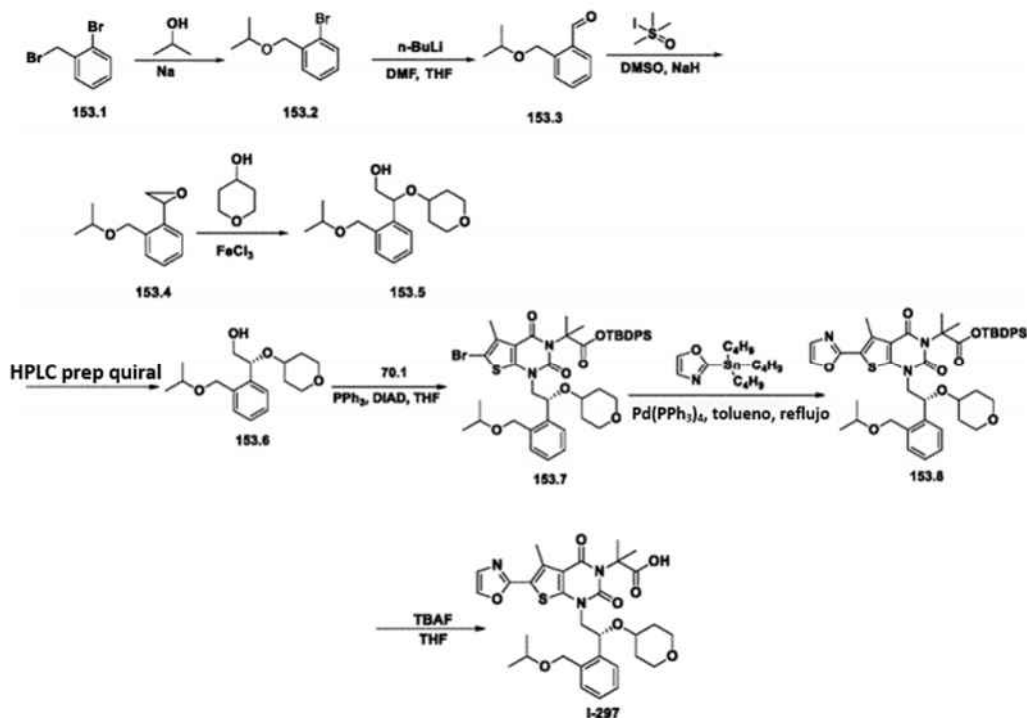
[0754] Síntesis del compuesto **152,5**. El compuesto **152,5** se preparó a partir de **149,1** de manera análoga a la preparación del compuesto **149,6**, sustituyendo el yoduro de metilo por bromuro de bencilo en el primer paso. Se aislaron 0,814 g de un aceite incoloro con un rendimiento global del 2 %.

[0755] Síntesis del compuesto **152,8 (I-299)**. El compuesto **152,8** se preparó a partir de **70,1** y **152,5** de manera análoga al Ejemplo 57. Se aislaron 50 mg de un sólido blanco con un rendimiento global del 32 % a partir de **70,1**.

[0756] Síntesis del compuesto **I-296**. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó **152,8** (100 mg, 0,15 mmol, 1,00 equiv), AcOH (5 mL) y paladio al 10 % sobre carbono (50 mg). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (20:1). La purificación proporcionó 9,9 mg (11 %) del Compuesto **I-296** como un sólido blanco. EM (ES): 570 (M+H)⁺, 592 (M+Na)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,25 (s, 1 H), 7,59 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,41-7,33 (m, 3H), 5,26-5,21 (m, 2H), 4,77 (d, 1H), 4,63 (d, 1H), 4,25-4,17 (m, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,49 (m, 1 H), 3,21 (t, 3H), 2,78 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,62-1,58 (m, 2H), 1,28-1,24 (m, 2H).

Ejemplo 153: Síntesis de ácido 2-metil-2-[5-metil-1-[(2R)-2-(oxan-4-iloxi)-2-[2-[(propan-2-iloxi)metil]fenil]etil]-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3-il]propanoico (I-297**).**

[0757]



5

10

15

20

25

30

35

40

45

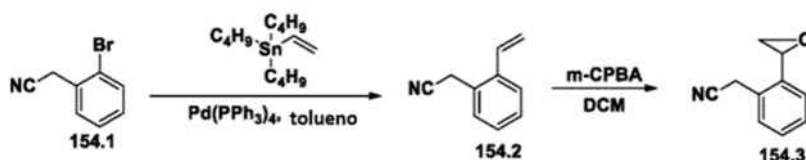
[0758] Síntesis del compuesto 153,2. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml se colocó propan-2-ol (48 g, 798,74 mmol, 9,98 equiv). A esto le siguió la adición de Na (3,68 g) a 80 °C. Cuando los sólidos hubieron desaparecido, se añadió gota a gota con agitación 1-bromo-2-(isobutyl)benzene (20 g, 80,02 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 80 °C en un baño de aceite. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 200 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 200 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100). Esto dio como resultado 16 g (87 %) de **153,2** como un aceite de color amarillo claro.

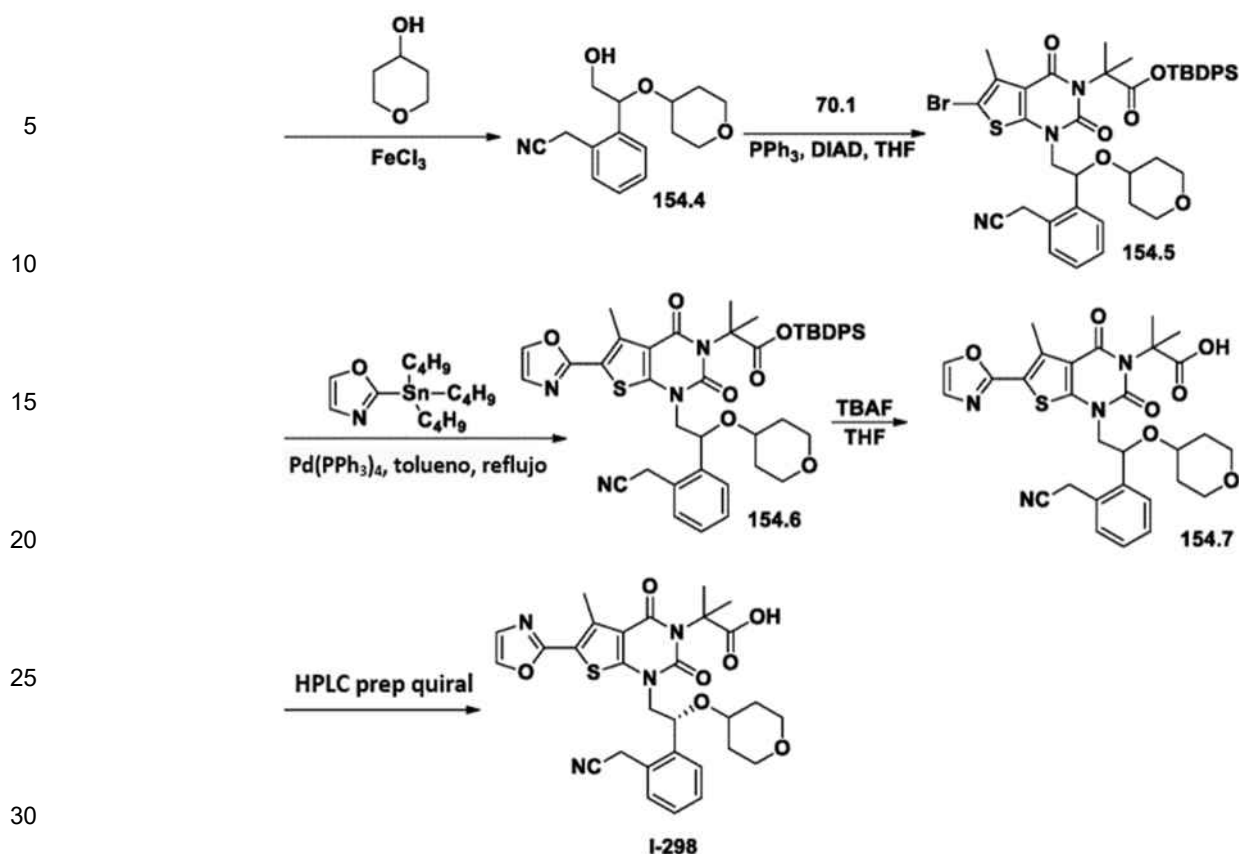
[0759] Síntesis del compuesto 153,6. El compuesto **153,6** se preparó a partir de **153,2** de manera análoga a la Síntesis del compuesto **149,6** a partir de **149,2**. Se aislaron 0,8 g de un aceite incoloro con un rendimiento del 13 % a partir de **153,2**

[0760] Síntesis del compuesto I-297. El compuesto **I-297** se preparó a partir de **70,1** y **153,6** de manera análoga al Ejemplo 57. Se aislaron 7,4 mg de un sólido blanco con un rendimiento global del 2 %. EM (ES): m/z 634 (M+Na)⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,15-1,31 (m, 8H), 1,59-1,71 (m, 8H), 2,73 (s, 3H), 3,20-3,24 (m, 2H), 3,33-3,42 (m, 2H), 3,64-3,81 (m, 2H), 4,24-4,29 (d, 1H), 4,42-4,46 (d, 1H), 4,72-4,76 (d, 1H), 5,27-5,29 (d, 1H), 7,30-7,45 (m, 4H), 7,61-7,64 (d, 1H), 8,24 (s, 1H).

Ejemplo 154: Síntesis de ácido 2-[1-[(2R)-2-[2-(cianometil)fenil]-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol)-2-il]-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-298).

50

[0761]



[0762] Síntesis del compuesto 154,2. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 2-(2-bromofenil)acetonitrilo (10 g, 51,01 mmol, 1,00 equiv), tolueno (200 mL), Pd(PPh₃)₄ (5,9 g, 5,11 mmol, 0,10 equiv) y tributil(etenil)estannano (25,6 g, 80,73 mmol, 1,58 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 110 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100). Esto dio como resultado 5,5 g (75 %) de **154,2** como un aceite incoloro.

[0763] Síntesis del compuesto 154,3. En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó **154,2** (5,5 g, 38,41 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (100 mL) y *m*-CPBA (20,4 g, 82,75 mmol, 2,15 equiv, 70 %). La solución resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron. La solución resultante se extrajo con 2x100 mL de Na₂SO₃ (ac.) y las capas orgánicas se combinaron. La solución resultante se extrajo con 100 ml de bicarbonato de sodio (acuoso) y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). La purificación proporcionó 5,4 g (88 %) de **154,3** como un aceite incoloro.

[0764] Síntesis del compuesto 154,4. El compuesto **154,4** se preparó a partir de **154,3** de manera análoga a la síntesis de **57,3**. Se aislaron 3,0 g (34 %) de **154,4** como un aceite incoloro.

[0765] Síntesis del compuesto 154,7. El compuesto **154,7** se sintetizó a partir de **154,4** y **70,1** de manera análoga al Ejemplo 57. Se aislaron 120 mg de **154,7** como un sólido blanco con un rendimiento global del 6 % a partir de **70,1**.

[0766] Purificación del Compuesto I-298. Los enantiómeros de **154,7** (120 mg, 0,21 mmol, 1,00 equiv) se separaron mediante HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): columna; Chiralpak IC, 2x25 cm, 5 μm; fase móvil: hexanos (AcOH al 0,1 %) e IPA (mantener al 30,0 % de IPA durante 30 min); detector: UV 220/254 nm. Esto dio como resultado 11,4 mg de **I-298** (t_R = 23,375 min; 10 %) como un sólido blanco.

[0767] Datos analíticos para I-298: EM (ES): *m/z* 579 (M+H)⁺, 601 (M+Na)⁺. (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,41 (br s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,63 (d, 1 H), 7,49-7,42 (m, 4H), 5,12 (d, 1 H), 4,31-4,16 (m, 3H), 3,70 (s, 1H), 3,53 (d, 1H), 3,43-3,32 (m, 2H), 3,25-3,20 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 1,72-1,62 (m, 8H), 1,33-1,21 (m, 2H).

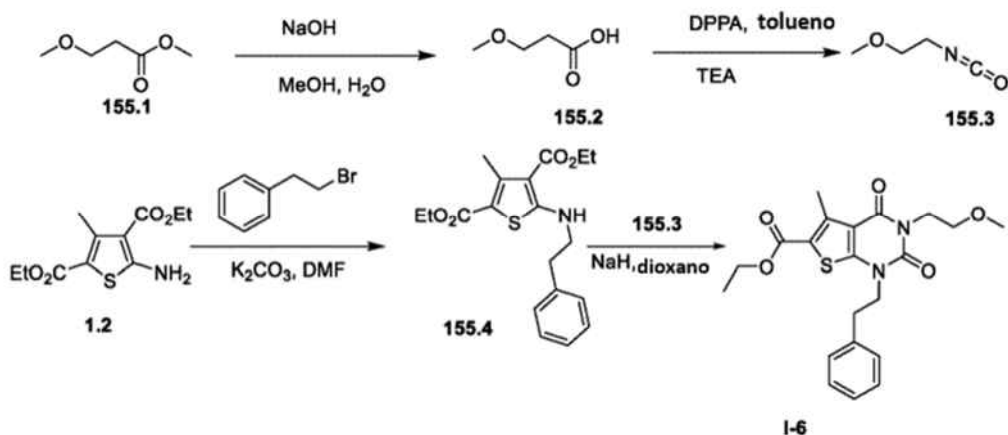
Ejemplo 155: Síntesis de etil 3-(2-metoxietil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato (I-6).

[0768]

5

10

15



20

25

30

[0769] Síntesis del compuesto 155,2. Una mezcla de 3-metoxipropanoato de metilo (3 g, 25,40 mmol, 1,00 equiv), metanol (60 mL), agua (12 mL) y sodiomol (3,2 g, 80 mmol, 3,15 equiv) se agitó durante 2 h a 50 °C en un baño de aceite. El valor de pH de la solución se ajustó a 2-3 con ácido clorhídrico (2 mol/L). La solución resultante se extrajo con 3 x 50 ml de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 50 ml de salmuera. La solución resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para dar 2,0 g (76 %) de **155,2** como un aceite incoloro.

[0770] Síntesis del compuesto 155,3. Se calentó una mezcla de ácido 3-metoxipropanoico (3,0 g, 28,82 mmol, 1,00 equiv), DPPA (8,0 g, 29,07 mmol, 1,01 equiv) y trietilamina (2,92 g, 28,86 mmol, 1,00 equiv) en tolueno seco (80 mL). a reflujo durante 2 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se inactivó mediante la adición de 50 ml de agua/hielo. La solución resultante se extrajo con 100 ml de acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para producir 1,5 g (51 %) de **155,3** como un aceite incoloro.

35

40

[0771] Síntesis del compuesto 155,4. Una mezcla de 5-amino-3-metilthiopheno-2,4-dicarboxilato de 2,4-dietilo (5,0 g, 19,43 mmol, 1,00 equiv) y carbonato de potasio (5,4 g, 39,07 mmol, 2,01 equiv) en N,N-dimetilformamida (70 mL) se agitó durante 15 min a 25 °C. A esto se le añadió (2-bromoetil)benzene (7,2 g, 38,91 mmol, 2,00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 50 °C en un baño de aceite. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 100 ml de una mezcla de agua y hielo. La solución resultante se extrajo con 2 x 100 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La solución resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo:éter de petróleo (1:10) para producir 4,0 g (57 %) de **155,4** como un sólido pardo. Los 500 mg en bruto se recrystalizaron con EtOH para obtener 208,9 mg del compuesto puro.

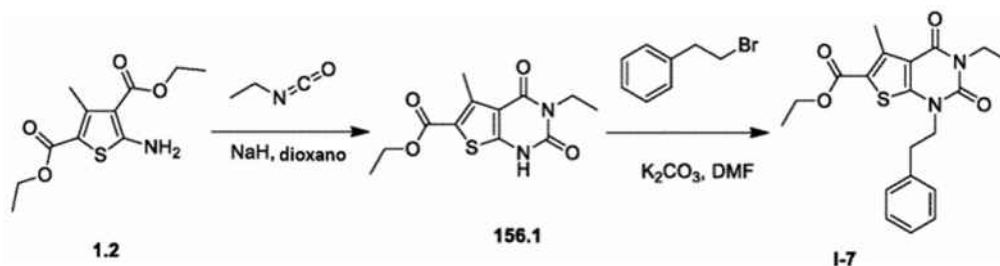
45

50

[0772] Síntesis del compuesto 1-6. Se añadió hidruro de sodio (60 %) (100 mg, 2,5 mmol, 1,81 equiv.) a una solución de **155,4** (500 mg, 1,38 mmol, 1,00 equiv.) en dioxano (15 mL) por lotes en atmósfera de nitrógeno. 30 minutos más tarde, se añadió **155,3** (300 mg, 2,97 mmol, 2,15 equivalentes). La solución resultante se calentó a reflujo durante 8 h en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10) para dar 0,25 g (43 %) de **1-6** como un sólido blanco. EM (ES): m/z : (M+H)⁺ calcd para C₂₁H₂₅N₂O₅S 417, encontrado 417. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,28-7,35 (5H, m), 4,36-4,41 (2H, q), 4,26-4,28 (2H, t), 4,14-4,18 (2H, t), 3,64-3,67 (2H, t), 3,39 (3H, s), 3,07-3,11 (2H, t), 2,90 (3H, s), 1,40-1,44 (3H, t).

Ejemplo 156: Síntesis de 3-etil-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletíl)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo (1-7).

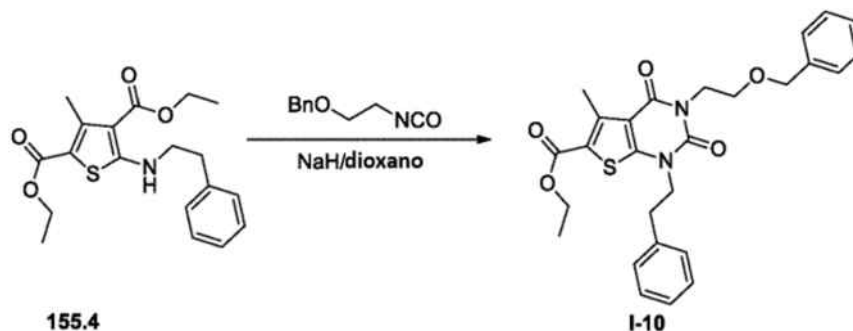
55

[0773]

[0774] **Síntesis del compuesto I-7.** El compuesto I-7 se preparó a partir de isocianatoetano y 1,2 de manera análoga a la Síntesis del compuesto 136,1. Se aisló un sólido blanco con un rendimiento del 45 %. EM (ES): m/z : (M+H)⁺ calc. para C₂₀H₂₃N₂O₄S 387, encontrado 387. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,29-7,39 (5H, m), 4,36-4,43 (2H, q), 4,115-4,20 (2H, t), 4,05-4,10 (2H, q), 3,08-3,13 (2H, t), 2,92 (3H, s), 1,41-1,45 (3H, t), 1,25-1,29 (3H, t).

Ejemplo 157: Síntesis de etil 3-[2-(benciloxi)etil]-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletíl)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato (I-10).

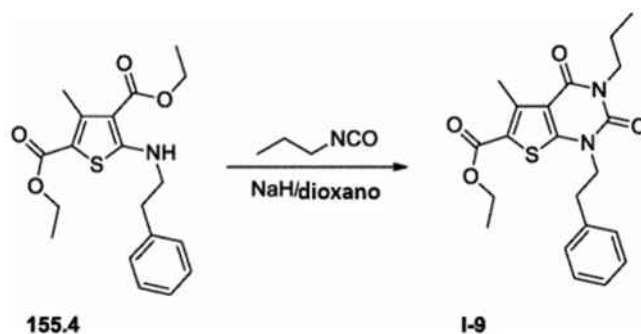
[0775]



[0776] El Compuesto I-10 se preparó a partir de 155,4 y [(2-isocianatoetoxi)metil]benceno de manera análoga al Compuesto I-6 (Ejemplo 155). Se aisló un sólido blanco con un rendimiento del 51 %. EM (ES): m/z : 493 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,21-7,35 (10H, m), 4,55 (2H, s), 4,33-4,40 (2H, q), 4,27-4,31 (2H, t), 4,07-4,13 (2H, t), 3,73-3,77 (2H, t), 3,01-3,06 (2H, t), 2,87 (3H, s), 1,38-1,42 (3H, t).

Ejemplo 157: Síntesis de 5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletíl)-3-propil-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo (I-9).

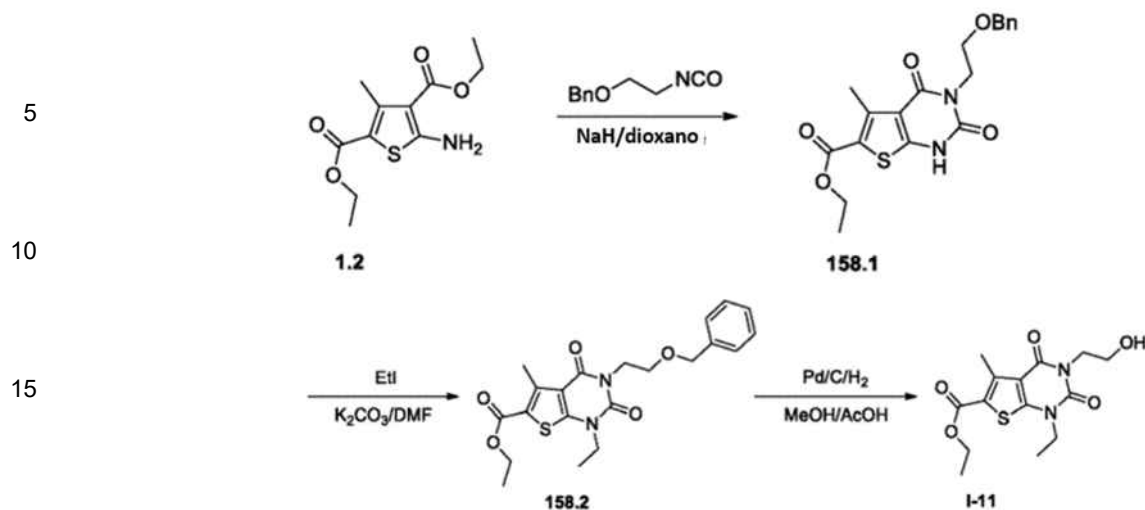
[0777]



[0778] El Compuesto I-9 se preparó a partir de 155,4 y 1-isocianatopropano de manera análoga al Compuesto I-6 (Ejemplo 155). Se aisló un sólido blanco con un rendimiento del 3 %. EM (ES): m/z : 401 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,28-7,35 (5H, m), 4,35-4,42 (2H, q), 4,14-4,16 (2H, t), 3,95-4,00 (2H, t), 3,07-3,12 (2H, t), 2,90 (3H, s), 1,67-1,72 (2H, q), 1,40-1,45 (3H, t), 0,96-1,01 (3H, t).

Ejemplo 158: Síntesis de 1-etil-3-(2-hidroxietil)-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo (I-11).

[0779]



[0780] **Síntesis del compuesto 158,1.** El compuesto **158,1** se preparó a partir de **1,2** y [(2-isocianatoetoxi)metil]benceno de manera análoga a la Síntesis del compuesto **135,3**. Se aislaron 38,9 mg de un sólido blanco con un rendimiento del 10 %. EM (ES): m/z : 389 (M+H)⁺.

25 [0781] ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ9,68 (1H, s), 7,21-7,34 (5H, m), 4,60 (2H, s), 4,28-4,40 (4H, m), 3,81-3,85 (2H, t), 2,86 (3H, s), 1,38-1,42 (3H, t).

30 [0782] **Síntesis del compuesto 158,2.** Se preparó una mezcla de **158,1** (200 mg, 0,51 mmol, 1,00 equiv), carbonato de potasio (140 mg, 1,01 mmol, 1,95 equiv) y yodoetano (321 mg, 2,06 mmol, 4,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (10 mL). se agitó durante 4 horas a 35°C. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 15 ml de una mezcla de agua y hielo. La solución resultante se extrajo con 2 x 15 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 2 x 20 ml de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para dar 120 mg (56 %) de **158,2** como un sólido amarillo.

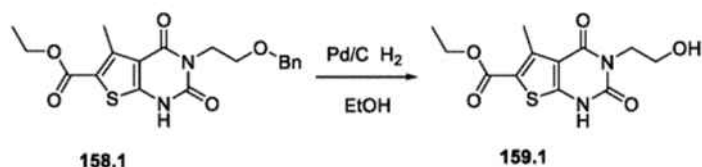
35 [0783] **Síntesis del compuesto I-11.** Se introdujo gas hidrógeno en exceso en una mezcla de 158,2 (120 mg, 0,29 mmol, 1,00 equiv), ácido acético (5 mL), paladio al 10 % sobre carbono (100 mg) en etanol (20 mL) y se mantuvo la presión. **178** a 4 atm. La solución resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por recristalización en etanol para producir 12,4 mg (13 %) de **I-11** como un sólido blanco. EM (ES): m/z : 327 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ4,32-4,39 (2H, q), 4,27-4,30 (2H, t), 4,00-4,07 (2H, q), 3,89-3,92 (2H, t), 2,87 (3H, s), 1,36-1,42 (6H, dt).

40

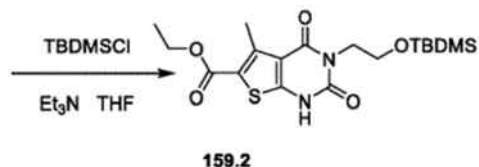
Ejemplo 159: Síntesis de 3-(2-hidroxiethyl)-5-metil-1-(naftalen-2-ilmetil)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina- de etilo 6-carboxilato (I-16).

45 [0784]

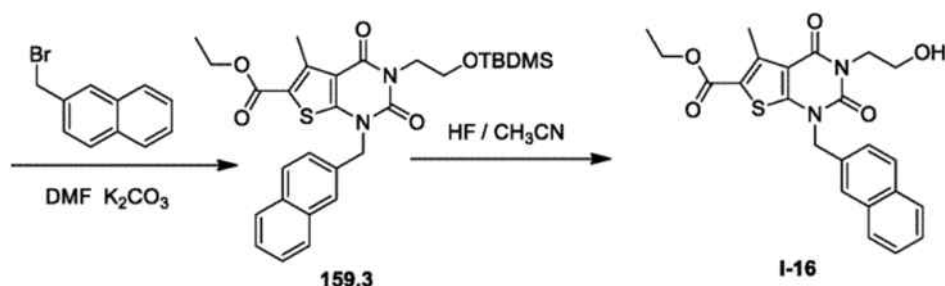
5



10



15



20

25

[0785] Síntesis del compuesto 159.1. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó **158.1** (650 mg, 1,67 mmol, 1,00 equiv), etanol (35 mL), ácido acético (7 mL) y paladio al 10 % sobre carbono (300 mg). Se introdujo hidrógeno (4 atm). La solución resultante se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para producir 400 mg (80 %) de **159.1** como un sólido pardo.

30

[0786] Síntesis del compuesto 159.2. Una mezcla de **159.1** (400 mg, 1,34 mmol, 1,00 equiv), terc-butil(cloro)dimetilsilano (240 mg, 1,59 mmol, 1,19 equiv) y trietilamina (203 mg, 2,01 mmol, 1,50 equiv) en oxolano (20 mL) se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 20 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 2 x 40 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para dar 360 mg (65 %) de **159.2** como un aceite blanco.

35

[0787] Síntesis del compuesto 159.3. Una mezcla de **159.2** (120 mg, 0,29 mmol, 1,00 equiv), carbonato de potasio (60 mg, 0,43 mmol, 1,48 equiv) y 2-(bromometil)naftaleno (77 mg, 0,35 mmol, 1,20 equiv) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se agitó durante 12 h a 35°C. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 10 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 2 x 15 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 1 x 35 ml de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/15 - 1/10) para dar 60 mg (37 %) de **159.3** como un sólido amarillo.

40

45

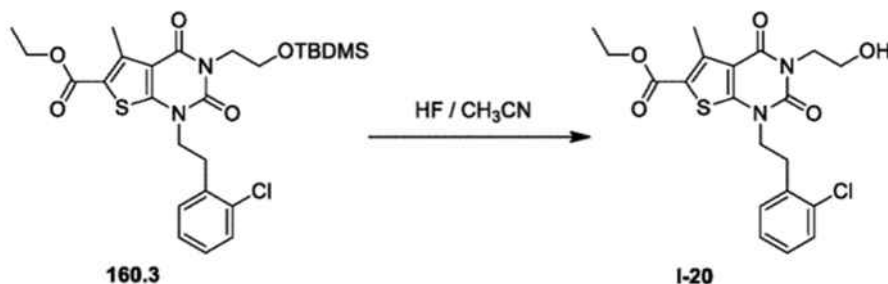
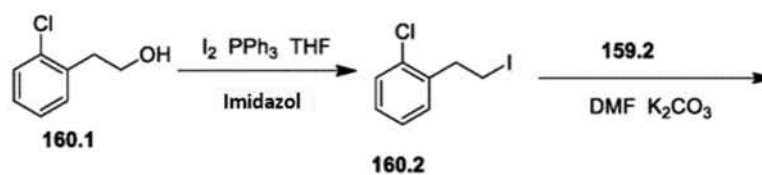
[0788] Síntesis del compuesto I-16. En un matraz de fondo redondo de 50 mL se colocó una solución de **159.3** (20 mg, 0,04 mmol, 1,00 equiv, 99 %) en CH₃CN (5 mL). Esto fue seguido por la adición de HF (0,25 mL) gota a gota con agitación. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 30 ml de agua. Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron a presión reducida para producir 15 mg (93 %) de **I-16** como un sólido blanco. EM (ES, *m/z*): 439 [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,84 (d, 4H), 7,52-7,45 (m, 3H), 5,35 (s, 2H), 4,37-4,27 (m, 4H), 3,96 (t, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,31 (s, 1H), 1,35 (t, 3H).

50

Ejemplo 160: Síntesis de etil 1-[2-(2-clorofenil)etil]-3-(2-hidroxietil)-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-c]pirimidina-6-carboxilato (I-20).

55

[0789]

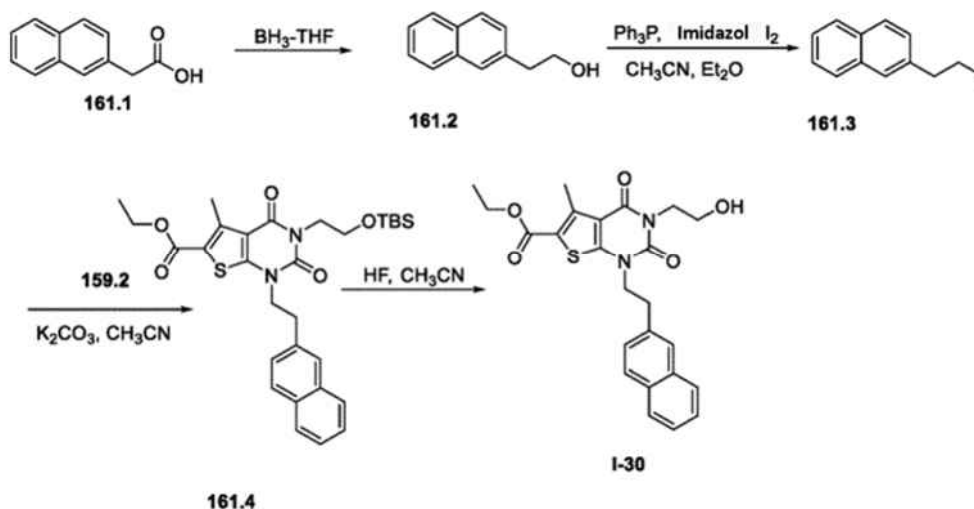


[0790] **Síntesis del compuesto 160,2.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml se colocó 2-(2-clorofenil)etano-1-ol (1,5 g, 9,58 mmol, 1,00 equiv), PPh₃ (2,5 g, 9,53 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (30 mL) e imidazol (0,9 g, 13,2 mmol, 1,4 equivalentes). A esto le siguió la adición de I₂ (3,4 g) en varios lotes. La solución resultante se agitó durante 30 min a 0-5 °C y luego se inactivó mediante la adición de 20 ml de agua/hielo. La solución resultante se extrajo con 2 x 50 ml de éter y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 1 x 50 ml de solución sat. Na₂SO₃ acuoso. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/3). Esto dio como resultado 2,5 g (98 %) de **160,2** como un aceite incoloro.

[0791] **Síntesis del compuesto I-20.** El Compuesto **I-20** se preparó a partir de **159,2** y **160,2** de manera análoga a la Síntesis del compuesto **I-16** (Ejemplo 159). Se aisló un sólido blanco con un rendimiento del 54 %. EM (ES): *m/z*: 437 (M+H)⁺ ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,39-7,35 (m, 1H), 7,22-7,19 (m, 3H), 4,39-4,32 (m, 2H), 4,28-4,18 (m, 4H), 3,87 (t, 2H), 3,24 (t, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,26 (s, 1H), 1,39 (t, 3H).

Ejemplo 161: Síntesis de etil 3-(2-hidroxietil)-5-metil-1-[2-(naftalen-2-il)etil]-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato (I-30).

[0792]

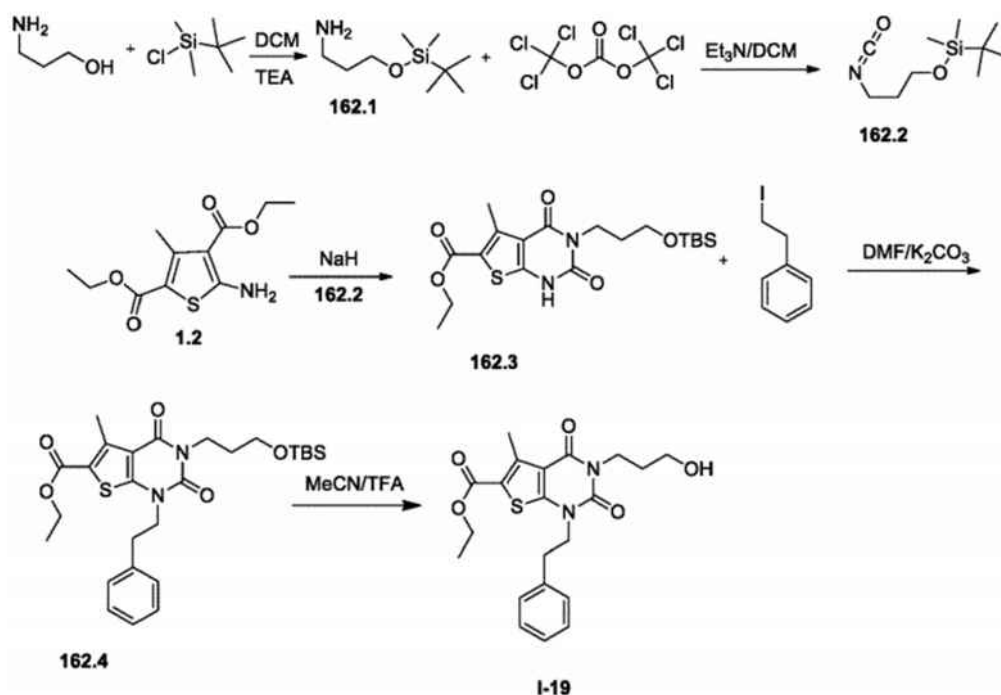


[0793] **Síntesis del compuesto 161,2.** En un matraz de fondo redondo de 250 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó **161,1** (7,44 g, 39,96 mmol, 1,00 equiv) y tetrahidrofurano (80 mL). Esto fue seguido por la adición de BH₃/THF (1 M) (80 mL) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 20 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 2x150 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. Esto dio como resultado 7,05 g (crudo) de **161,2** como un aceite incoloro.

[0794] Síntesis del compuesto I-30. El Compuesto I-30 se preparó a partir de **161,2** y **159,2** de manera análoga a la Síntesis del compuesto I-20 (Ejemplo 160). Se aisló un sólido blanco con un rendimiento del 31 % a partir de **159,2**. EM (ES): m/z (M+H)⁺ 453, (M+Na)⁺ 475. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,28(t, *J* = 7,2, 3H), 2,76 (s, 3H), 3,18 (t, *J* = 7,6, 2H), 3,49 (t, *J* = 6,4, 2H), 3,95 (t, *J* = 6,4, 2H), 4,20-4,30 (m, 4H), 7,42-7,51 (m, 3H), 7,78 (s, 3H), 7,85-7,90 (m, 3H).

Ejemplo 162: Síntesis de etil 3-(3-hidroxiopropil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletíl)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato (I-19).

[0795]



[0796] Síntesis del compuesto 162,1. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml se colocó una solución de 3-aminopropan-1-ol (15 g, 195,71 mmol, 1,00 equiv, 98 %) en diclorometano (200 mL), terc-butil(cloro)dimetilsilano (36 g, 234,07 mmol, 1,20 equiv), trietilamina (60,6 g, 588,00 mmol, 3,00 equiv, 98 %). La solución resultante se agitó durante 18 ha 20°C. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 200 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 1x200 ml de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 1x200 ml de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. Esto dio como resultado 20 g (51 %) de **162,1** como un aceite incoloro.

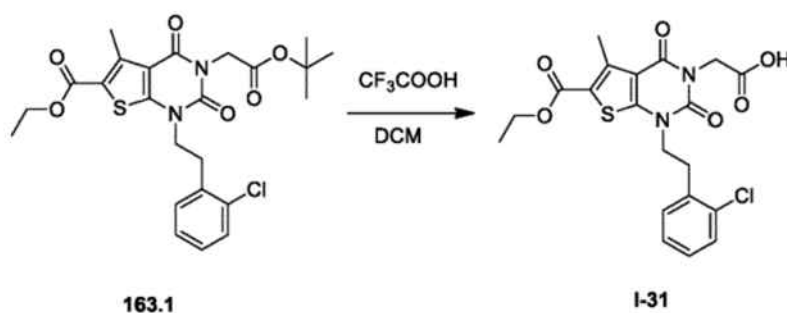
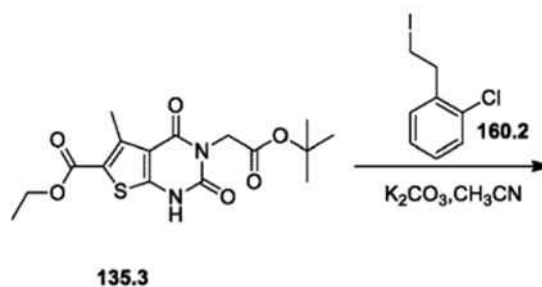
[0797] Síntesis del compuesto 162,2. El compuesto **162,2** se preparó a partir de **162,1** de manera análoga a **135,2**. Se aislaron 2 g de un aceite amarillo con un rendimiento del 74 %.

[0798] Síntesis del compuesto 162,4. El compuesto **162,4** se preparó a partir de **162,2** y **1,2** de manera análoga a la Síntesis del compuesto **136,1** (Ejemplos 135 y 136). Se aislaron 110 mg de un sólido blanco con un rendimiento del 15 % a partir de **1,2**.

[0799] Síntesis del compuesto I-19. En un matraz de fondo redondo de 50 mL se colocó una solución de **162,4** (110 mg, 0,20 mmol, 1,00 equiv, 98 %) en CH₃CN (20 mL) y fluoruro de hidrógeno (1 mL). La solución resultante se agitó durante 3 horas a 20°C. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 10 ml de agua. Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron a presión reducida para dar 60 mg (70 %) de **I-19** como un sólido blanco. EM (ES): m/z 417 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,327 (m, 4H), 7,261 (m, 1H), 4,385 (m, 2H), 4,137 (m, 4H), 3,513 (t, 2H), 3,084 (t, 2H), 2,873 (s, 3H), 1,429 (t, 2H), 0,962 (t, 3H).

Ejemplo 163: Síntesis de ácido 2-[1-[2-(2-clorofenil)etil]-6-(etoxicarbonil)-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3-il]acético (I-31).

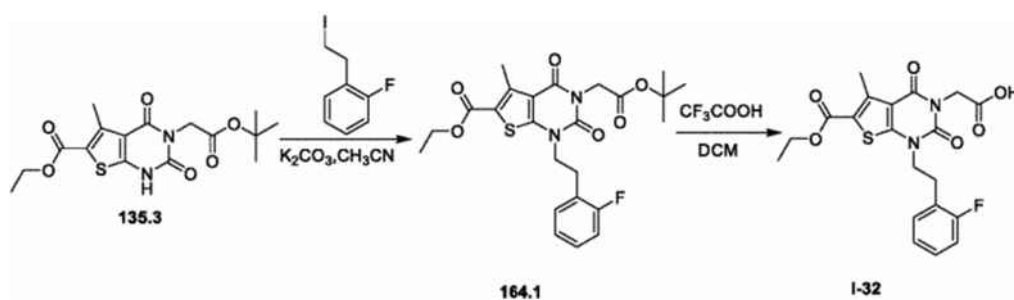
[0800]



[0801] El compuesto **1-31** se preparó a partir de **135,3** y **160,2** de manera análoga a la síntesis de **136,2**. Se aislaron 73,1 mg de un sólido blanco con un rendimiento global del 11 %. EM (ES): m/z (M+H)⁺ 451. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,35-1,86 (t, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,27-3,37 (m, 2H), 4,23-4,27 (t, 2H), 4,30-4,35 (q, 2H), 4,71 (s, 2H), 7,21-7,23 (t, 2H), 7,30-7,36 (m, 1H), 7,36-7,37 (m, 1H).

Ejemplo 164: Síntesis de ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-1-[2-(2-fluorofenil)etil]-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético (1-32).

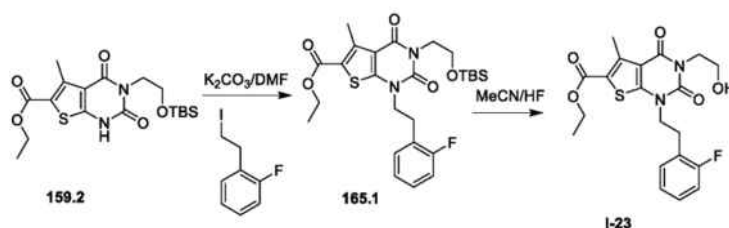
[0802]



[0803] El compuesto **1-32** se preparó a partir de **135,3** y 1-fluoro-2-(2-yodoetil)benceno de manera análoga a la síntesis de **136,2**. Se aislaron 42,9 mg de un sólido blanco con un rendimiento global del 23 %. EM (ES): m/z (M+H)⁺ 435. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,36-1,94 (t, 3H), 2,81 (s, 1H), 3,16-3,20 (t, 2H), 4,21-4,24 (t, 2H), 4,31-4,37 (q, 2H), 4,70 (s, 2H), 7,01-7,11 (m, 2H), 7,26-7,28 (q, 2H). ¹⁹F-RMN (300 MHz, CD₃OD): δ -120,64(1).

Ejemplo 165: Síntesis de etil 1-[2-(2-fluorofenil)etil]-3-(2-hidroxietil)-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato (1-23).

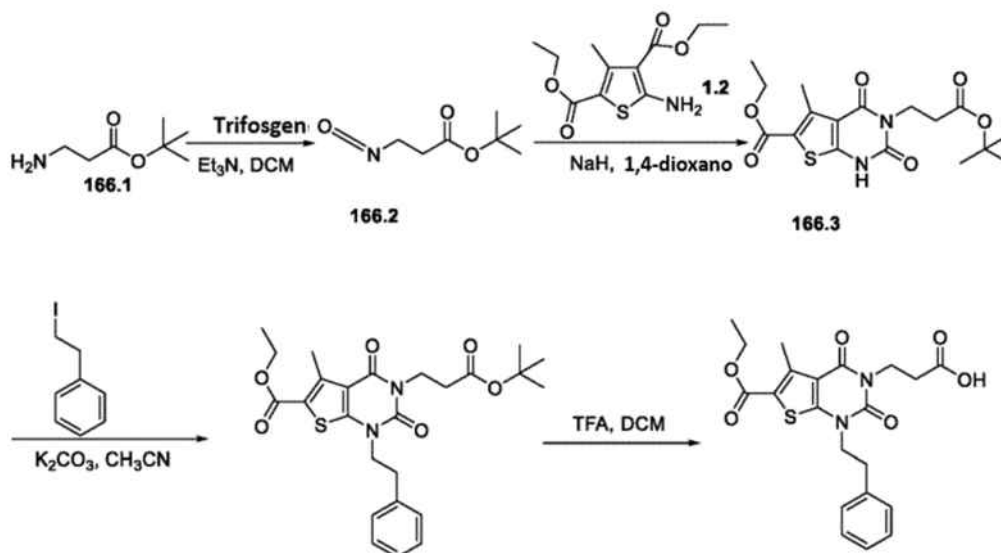
[0804]



[0805] El Compuesto **I-23** se preparó a partir de **159,2** y 1-fluoro-2-(2-yodoetil)benceno de manera análoga a la Síntesis del compuesto **I-16** (Ejemplo 159). Se aislaron 500 mg de un sólido blanco con un rendimiento global del 59 %. EM (ES): m/z 421(M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,279 (m, 2H), 7,053 (m, 2H), 4,370 (m, 2H), 4,162 (m, 4H), 3,870 (t, 2H), 3,144 (m, 2H), 2,861 (s, 3H), 1,396 (t, 3H).

Ejemplo 166: Síntesis de ácido 3-[6-(etoxicarbonil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletíl)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]propanoico (I-46).

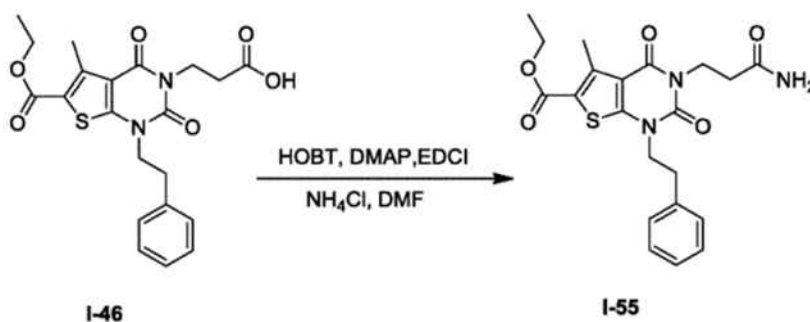
[0806]



[0807] El compuesto **I-46** se preparó a partir de **166,1** y **1,2** de manera análoga a la Síntesis del compuesto **136,2** (Ejemplos 135 y 136). Se aislaron 1,8 g de un sólido blanco con un rendimiento global del 25 %. EM (ES): m/z (M+H)⁺ 431, (M+Na)⁺ 453. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,29 (t, *J* = 7,2, 3H), 2,75 (s, 3H), 3,09 (t, *J* = 6,3, 2H), 4,04-4,13 (m, 4H), 4,28 (q, *J* = 6,9, 2H), 7,20-7,32 (m, 5H), 12,37 (s, 1H).

Ejemplo 167: Síntesis de etil 3-(2-carbamioetil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletíl)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato (I-55).

[0808]



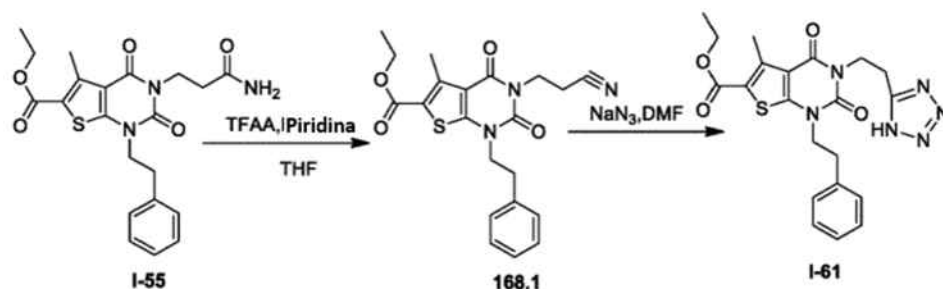
[0809] El compuesto **I-55** se preparó a partir de **I-46** de manera análoga a la síntesis de 136,3. Se aislaron 0,2 g de un sólido blanco con un rendimiento del 56 %. EM (ES): m/z (M+H)⁺ 430. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,29 (t, *J* = 7,2, 3H), 2,34 (t, *J* = 7,5, 2H), 2,76 (s, 3H), 3,00 (t, *J* = 7,5, 2H), 4,02-4,13 (m, 4H), 4,28 (q, *J* = 7,2, 2H), 6,86 (s, 1H), 7,24-7,38 (m, 6H).

Ejemplo 168: Síntesis de etil 5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletíl)-3-[2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)etil]-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato (I-61).

[0810]

5

10



15

[0811] El Compuesto **1-61** se preparó a partir de **1-55** de manera análoga a la Síntesis del compuesto **1-45** a partir de **136,3** (Ejemplo 136). Se aislaron 16,7 mg de un sólido blanco con un rendimiento global del 10 %. EM (ES): m/z (M+H)⁺ 455, (M+H+CH₃CN)⁺ 496. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,38 (t, $J = 7,2$, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,05 (t, $J = 7,2$, 2H), 3,27 (t, $J = 7,2$, 2H), 4,13 (t, $J = 7,2$, 3H), 4,31-4,39 (m, 4H), 7,23-7,32 (m, 5H).

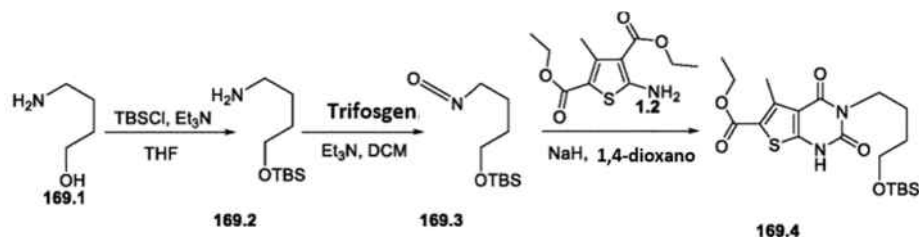
20

Ejemplo 169: Síntesis de etil 3-(4-hidroxibutil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletíl)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato (I-34).

[0812]

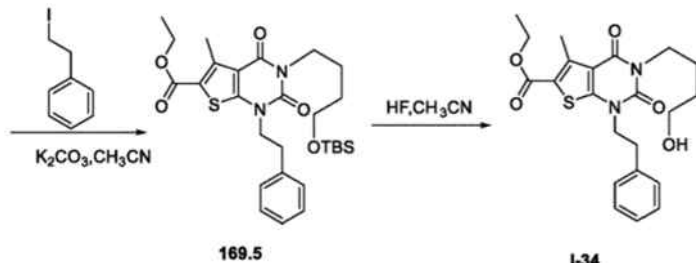
25

30



35

40



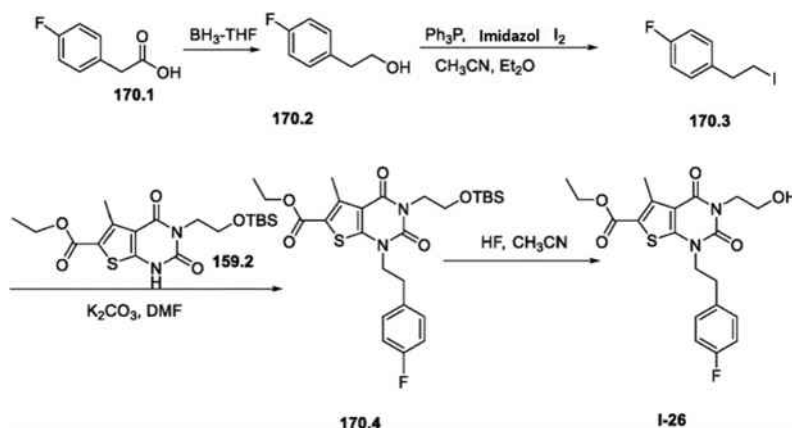
45

[0813] El Compuesto **I-34** se preparó a partir de **169,1** y **1,2** de manera análoga al Compuesto **I-19** (Ejemplo 162). Se aislaron 26 mg de un aceite incoloro con un rendimiento global del 1,4 %. EM (ES): m/z (M+H)⁺ 431. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 1,38 (t, $J = 7,5$, 2H), 1,52-1,64 (m, 2H), 1,66-1,78 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 3,10 (t, $J = 7,2$, 2H), 3,60 (t, $J = 6,3$, 2H), 3,99 (t, $J = 7,2$, 2H), 4,19 (t, $J = 7,5$, 2H), 4,34 (q, $J = 7,2$, 2H), 7,19-7,31 (m, 2H).

50

Ejemplo 170: Síntesis de etil 1-[2-(4-fluorofenil)etil]-3-(2-hidroxietil)-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato (I-26).

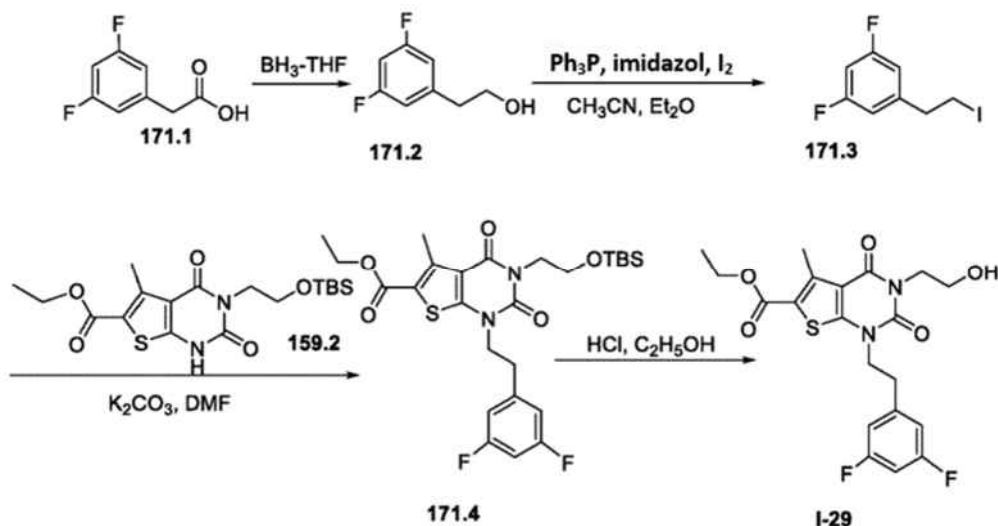
[0814]



[0815] El Compuesto **I-26** se preparó a partir de **170,1** y **159,2** de manera análoga a la Síntesis del compuesto **I-30** (Ejemplo 161). Se aislaron 80 mg de un sólido blanco con un rendimiento global del 60 %. EM (ES): m/z (M+H)⁺ 421. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,40 (t, $J=7,2$, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 3,06 (t, $J=7,5$, 2H), 3,89 (s, 2H), 4,12 (t, $J=7,8$, 2H), 4,27 (t, $J=5,1$, 3H), 4,37 (q, $J=7,2$, 3H), 6,91- 7,26 (m, 4H).

Ejemplo 171: Síntesis de etil 1-[2-(3,5-difluorofenil)etil]-3-(2-hidroxi-etil)-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato (**I-29**).

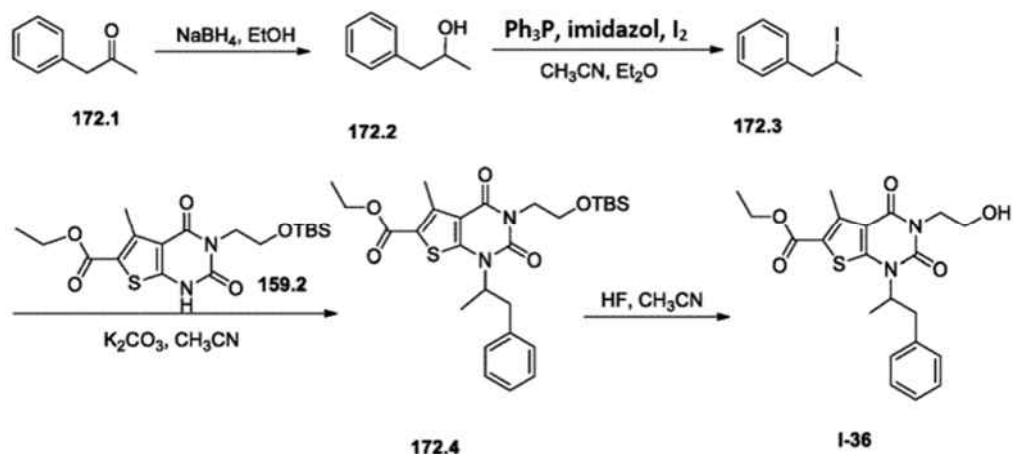
[0816]



[0817] El Compuesto **I-29** se preparó a partir de **171,1** y **159,2** de manera análoga al Compuesto **I-30** (Ejemplo 161), excepto que se usó HCl/etanol en el último paso en lugar de HF/acetonitrilo. Se aislaron 60 mg de un sólido blanquecino con un rendimiento global del 39 %. EM (ES, m/z): (M+H)⁺ 439. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,41 (t, $J=7,2$, 3H), 2,87 (s, 3H), 3,06 (t, $J=7,8$, 2H), 3,90 (t, $J=5,4$, 2H), 4,14 (t, $J=8,1$, 2H), 4,28 (t, $J=8,1$, 2H), 4,38 (q, $J=7,2$, 2H), 6,69-6,84 (m, 3H).

Ejemplo 172: Síntesis de etil 3-(2-hidroxi-etil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(1-fenilpropan-2-il)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato (**I-36**).

[0818]

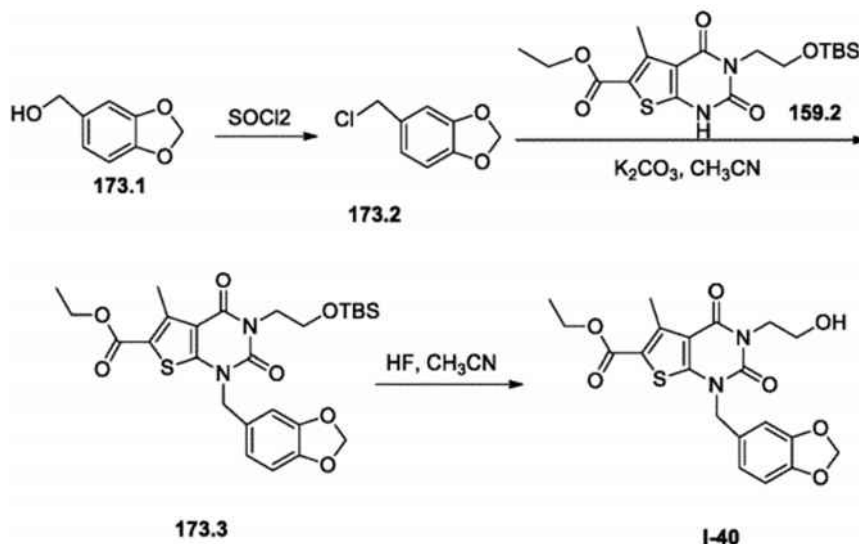


[0819] Síntesis del compuesto **172,2**. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml, mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 1-fenilpropan-2-ona (3 g, 22,36 mmol, 1,00 equiv) y etanol (50 mL). A esto le siguió la adición de NaBH₄ (1,7 g, 44,94 mmol, 2,01 equivalentes) a 5 °C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 10 ml de cloruro de amonio (sat.). La solución resultante se extrajo con 2x50 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). Esto dio como resultado 2,8 g (92 %) de 1-fenilpropan-2-ol como un aceite incoloro.

5 [0820] **Síntesis del compuesto I-36.** El compuesto **I-36** se preparó a partir de **172,2** y **159,2** de manera análoga a la síntesis de **I-30** (Ejemplo 161). Se aislaron 23,4 mg de un sólido blanco con un rendimiento global del 45 %. EM (ES): m/z 417 (M+H)⁺, 439 (M+Na)⁺, 480 (M+Na+CH₃CN)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 1,36 (t, J = 7,2, 3H), 1,70 (t, J = 6,6, 3H), 2,75 (s, 3H), 3,10-3,17 (m, 1H), 3,56-3,63 (m, 4H), 4,13 (s, 2H), 4,32 (q, J = 6,6, 2H), 7,12-7,21 (m, 5H).

Ejemplo 173: Síntesis de 1-(2H-1,3-benzodioxol-4-ilmetil)-3-(2-hidroxietyl)-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato (I-40).

10 [0821]

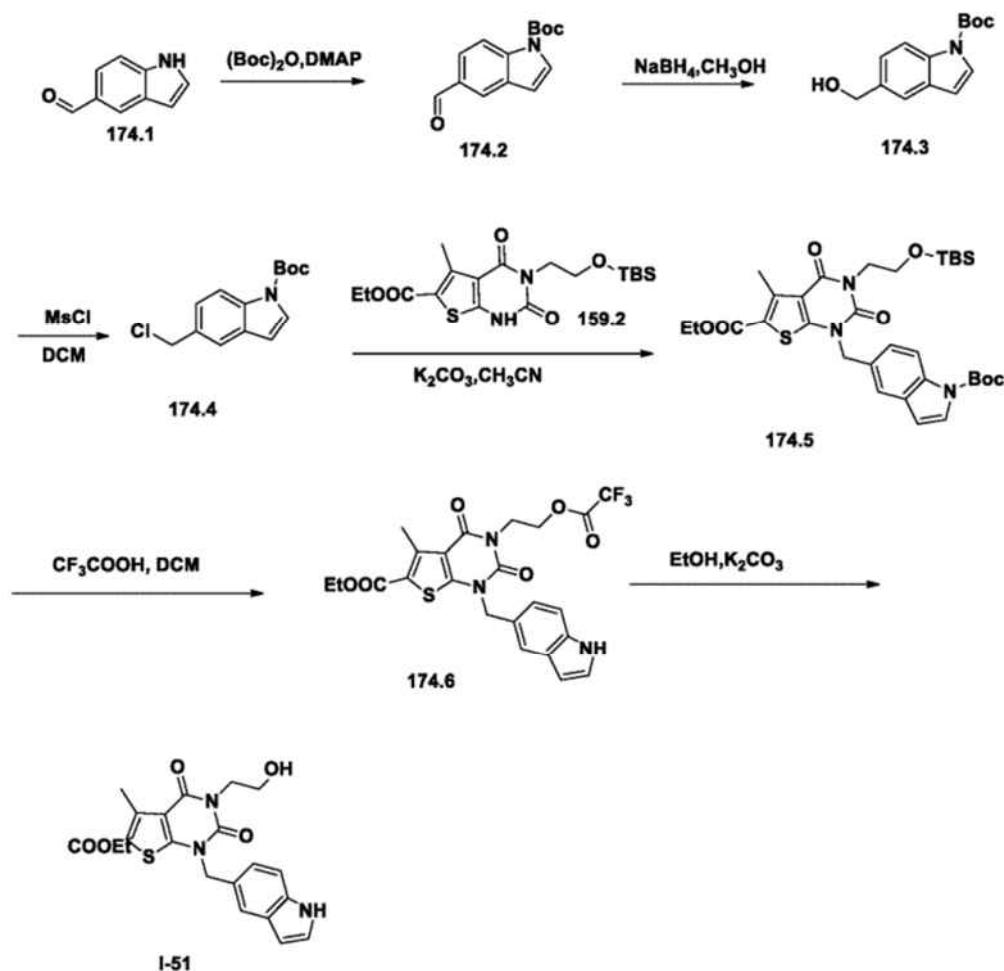


35 [0822] **Síntesis del compuesto 173,2.** En un matraz de fondo redondo de 50 mL, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó **173,1** (400 mg, 2,63 mmol, 1,00 equiv), cloruro de tionilo (626 mg, 5,26 mmol, 2,00 equiv) y diclorometano (20 mL). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto dio como resultado 460 mg (97 %) de **173,2** como un aceite amarillo.

40 [0823] **Síntesis del compuesto I-40.** **I-40** se sintetizó a partir de **173,2** y **159,2** de manera consistente con la Síntesis del compuesto **I-30** (Ejemplo 161). Se aislaron 27,5 mg de un sólido blanco con un rendimiento global del 39 %. EM (ES): m/z 433 (M+H)⁺, 455 (M+Na)⁺, 496 (M+Na+CH₃CN)⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,26 (t, J = 7,2, 3H), 2,77 (s, 3H), 3,59 (t, J = 6,0, 2H), 4,01 (t, J = 6,6, 2H), 4,25 (q, J = 7,2, 3H), 4,79 (t, J = 6,0, 1H), 5,10 (s, 2H), 6,01 (s, 2H), 6,85-6,95 (m, 3H).

Ejemplo 174: Síntesis de etil 3-(2-hidroxietyl)-1-(1H-indol-5-ilmetil)-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato (I-51).

45 [0824]



[0825] **Síntesis del compuesto 174,2.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó tetrahidrofurano (20 mL), 4-dimetilaminopiridina (1,32 g, 10,80 mmol, 1,08 equiv), 1H-indol-5-carbaldehído (1,45 g, 9,99 mmol, 1,00 equiv) y $(\text{Boc})_2\text{O}$ (2,18 g, 9,99 mmol, 1,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 10 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. Esto dio como resultado 2,1 g (86 %) de **174,2** como un sólido amarillo.

[0826] **Síntesis del compuesto 174,3.** En un matraz de fondo redondo de 50 mL se colocó una solución de **174,2** (2,1 g, 8,56 mmol, 1,00 equiv) en metanol (20 mL). A continuación se añadió NaBH_4 (740 mg, 19,56 mmol, 2,28 equiv) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 4 h a 0 °C en un baño de agua/hielo. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 10 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3x50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. Esto dio como resultado 1,85 g (87 %) de **174,3** como un sólido amarillo.

[0827] **Síntesis del compuesto 174,4.** En un matraz de fondo redondo de 50 mL se colocó una solución de **174,3** (320 mg, 1,29 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (20 mL). Luego se añadieron Et_3N (0,223 g, 2,21 mmol, 1,70 equiv) y cloruro de metanosulfonilo (222 mg, 1,94 mmol, 1,50 equiv) a la mezcla anterior a 0°C. La solución resultante se agitó durante 5 horas a 0°C en un baño de agua/hielo. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 15 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3x40 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:4). La purificación proporcionó 0,112 g (33 %) de **174,4** como un aceite amarillo.

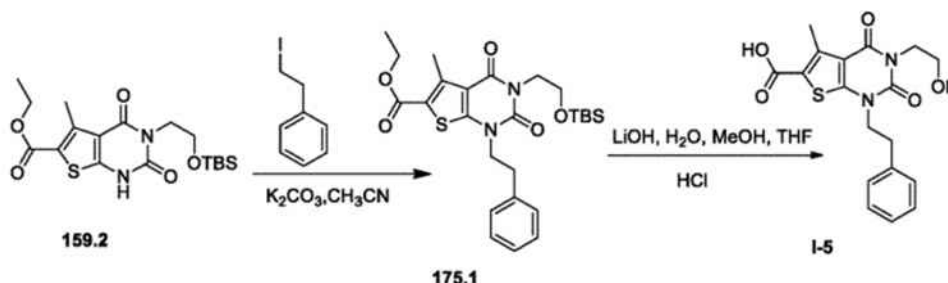
[0828] **Síntesis del compuesto 174,5.** En un matraz de fondo redondo de 25 ml se colocó CH_3CN (5 mL), NaI (0,005 g), carbonato de potasio (105 mg, 0,76 mmol, 2,02 equiv), **159,2** (155 mg, 0,38 mmol, 1,00 equiv) y **174,4** (100 mg, 0,38 mmol, 1,00 equivalente). La solución resultante se agitó durante la noche a 50°C en un baño de aceite. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 40 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3x60 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación proporcionó 0,143 g (59 %) de **174,5** como un sólido blanco.

[0829] Síntesis del compuesto 174.6. En un matraz de fondo redondo de 25 mL se colocó diclorometano (10 mL), **174,5** (143 mg, 0,22 mmol, 1,00 equiv) y CF_3COOH (2 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. Esto dio como resultado 0,126 g (crudo) de **174,6** crudo como un sólido amarillo.

[0830] Síntesis del compuesto I-51. En un matraz de fondo redondo de 25 mL se colocó etanol (5 mL), carbonato de potasio (276 mg, 2,00 mmol, 8,30 equiv) e **I-51** (126 mg, 0,24 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se diluyó con 50 ml de H_2O . La solución resultante se extrajo con 3x50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por recristalización en acetato de etilo:hexano (1/10). Esto dio como resultado 0,043 g (42 %) de **I-51** como un sólido blanco. EM (ES): m/z 428 (M+H)⁺. ¹H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,27 (t, 3H), 2,85 (s, 3H), 3,96 (m, 2H), 4,34 (m, 4H), 5,29 (s, 2H), 6,56 (s, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,23 (s, 1H).

Ejemplo 175: Síntesis de ácido 3-[2-[(terc-butildimetilsilil)oxi]etil]-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletíl)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (I-5).

[0831]

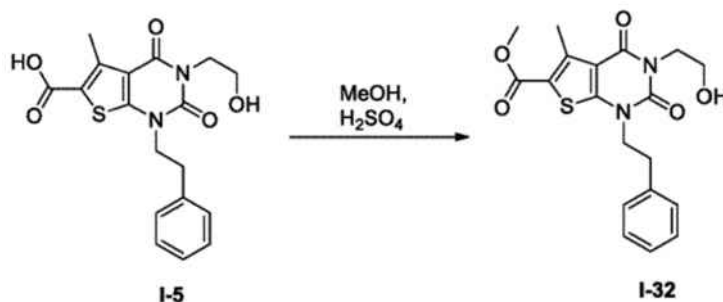


[0832] Síntesis del compuesto 175,1. En un matraz de fondo redondo de 100 mL se colocó una solución de **159,2** (1,2 g, 2,91 mmol, 1,00 equiv) en CH_3CN (50 mL), (2-yodoetil)benzene (1,35 g, 5,82 mmol, 2,00 equiv) y potasio carbonato (1,2 g). La solución resultante se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20). La purificación proporcionó 1,5 g (95 %) de **175,1** como un sólido blanco.

[0833] Síntesis del compuesto I-5. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó **175,1** (500 mg, 0,9676 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (5 mL), metanol (5 mL), agua (5 mL) y LiOH (0,07 g). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El valor de pH de la solución se ajustó a 1 con cloruro de hidrógeno. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron por filtración. La torta del filtro se lavó con etanol. Se obtuvieron 300 mg (63 %) de **I-5** como un sólido blanco. EM (ES): m/z 375 (M+1)⁺. ¹H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2,74 (s, 3H), 3,00 (t, $J=7,2$, 2H), 3,51 (t, $J=6,3$, 2H), 3,96 (t, $J=6,6$, 2H), 4,09 (t, $J=7,2$, 2H), 4,78 (s, 1H), 7,20-7,33 (m, 5H).

Ejemplo 176: Síntesis de metil 3-(2-hidroxietyl)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletíl)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato (I-37).

[0834]

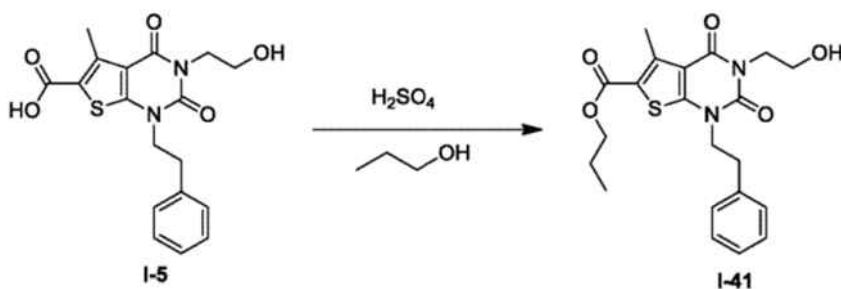


[0835] En un matraz de fondo redondo de 100 mL se colocó **I-5** (200 mg, 0,53 mmol, 1,00 equiv), metanol (20 mL) y ácido sulfúrico (0,1 mL). La solución resultante se agitó durante 4 días a 50 °C. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 5 ml de agua. El valor de pH de la solución se ajustó a >7 con carbonato de sodio (ac.). La solución resultante se extrajo con 3 x 20 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El producto bruto (200 mg) se purificó mediante HPLC preparativa en las siguientes condiciones (SHIMADZU): columna: SunFire Prep

C18, 19×150 mm 5 μm; fase móvil: agua con 0,05 % NH₄HCO₃ y CH₃CN (8,0 % CH₃CN hasta 55,0 % en 20 min); detector: 254/220 nm. Se obtuvieron 20,2 mg (10 %) de **I-32** en forma de un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 389 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 2,83(s, 3H), 3,10 (t, *J*=7,5, 2H), 3,74 (t, *J*=6,3, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,14-4,20 (m, 4H), 7,22-7,30 (m, 5H).

5 **Ejemplo 177: Síntesis de propil 3-(2-hidroxietil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletíl)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato (I-41).**

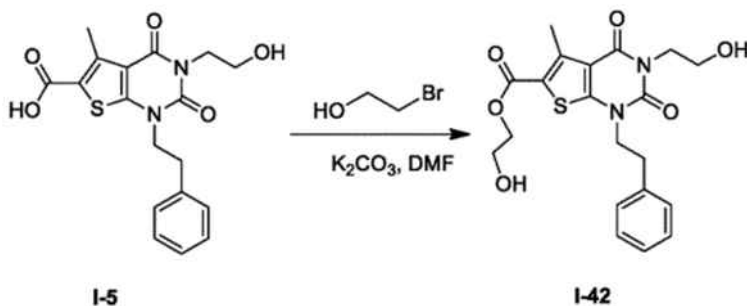
[0836]



25 **[0837]** El Compuesto **I-41** se preparó a partir de **I-5** y 1-propanol de manera análoga a la Síntesis del compuesto **I-32** (Ejemplo 176). Esto dio como resultado 4,7 mg (2 %) de **I-41** como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 417 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,05 (t, *J*=7,6, 3H), 1,78 (m, *J*=7,2, 2H), 2,83 (s, 3H), 3,11 (t, *J*=7,6, 2H), 3,75 (t, *J*=6,8, 2H), 4,15-4,21 (m, 4H), 4,25 (t, *J*=6,4, 2H), 7,23-7,32 (m, 5H).

30 **Ejemplo 178: Síntesis de 2-hidroxietil 3-(2-hidroxietil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletíl)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato (I-42).**

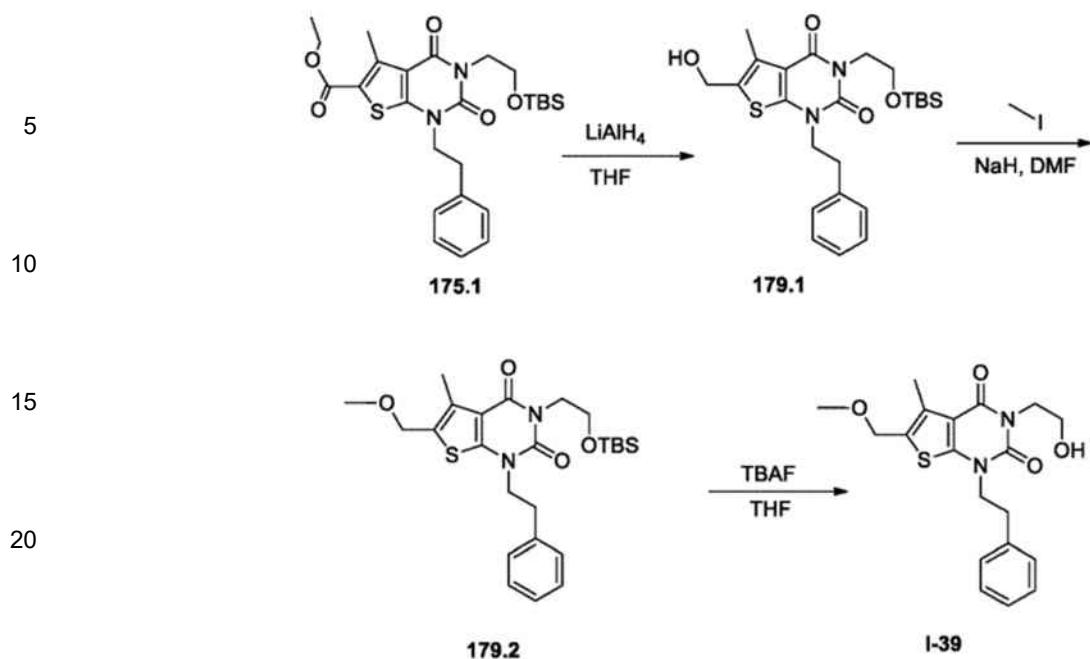
[0838]



45 **[0839]** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml se colocó **I-5** (200 mg, 0,53 mmol, 1,00 equiv), carbonato de potasio (221 mg, 1,60 mmol, 2,99 equiv), 2-bromoetano-1-ol (100 mg, 0,80 mmol, 1,50 equiv) y N,N-dimetilformamida (10 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto bruto (200 mg) se purificó por HPLC preparativa en las siguientes condiciones (SHIMADZU): columna: SunFire Prep C18, 19×150 mm 5 μm; fase móvil: agua con 0,05 % NH₄HCO₃ y CH₃CN (6,0 % CH₃CN hasta 60,0 % en 14 min); detector: 254/220 nm. Esto dio como resultado 30,7 mg (14 %) de **I-42** como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 419 (M+H)⁺, 441 (M+Na)⁺, 482 (M+Na⁺ CH₃CN)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,77 (s, 3H), 3,01 (t, *J*=7,6, 2H), 3,52 (t, *J*=6,0, 2H), 3,68 (t, *J*=4,8, 2H), 4,11 (t, *J*=7,6, 2H), 3,02 (t, *J*=7,6, 2H), 4,26 (t, *J*=4,8, 2H), 3,02 (t, *J*=7,6, 2H), 4,78 (t, 1H), 4,92 (t, 1H), 7,24-7,33 (m, 5H).

55 **Ejemplo 179: Síntesis de 3-(2-hidroxietil)-6-(metoximetil)-5-metil-1-(2-feniletíl)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidina-2,4-diona (I-39).**

[0840]



[0841] Síntesis del compuesto 179,1. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución **175,1** (1 g, 1,94 mmol, 1,00 equiv) en tetrahidrofurano (20 mL). A esto le siguió la adición de LiAlH_4 (100 mg, 2,63 mmol, 1,36 equiv) a -78°C . La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 50 ml de NH_4Cl (ac.). La solución resultante **192** se extrajo con 3x50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). Esto dio como resultado 0,5 g (54 %) de **179,1** como un sólido amarillo claro.

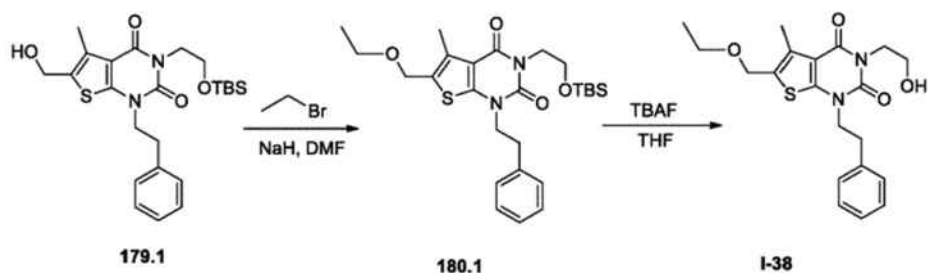
[0842] Síntesis del compuesto 179,2. En un tubo sellado de 10 mL se colocó una solución de **179,1** (150 mg, 0,31 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (5 mL) e hidruro de sodio (19 mg, 0,55 mmol, 1,76 equiv, 70 %). La solución resultante se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Esto fue seguido por la adición de yodometano (67 mg, 0,47 mmol, 1,50 equiv) gota a gota con agitación. La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante 2 h más a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 5 ml de NH_4Cl (ac.). La solución resultante se extrajo con 3x10 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). La purificación proporcionó 90 mg (59 %) de **179,2** como un sólido blanco.

[0843] Síntesis del compuesto I-39. En un tubo sellado de 10 mL se colocó una solución de **179,2** (90 mg, 0,18 mmol, 1,00 equiv) en tetrahidrofurano (2,5 mL) y TBAF (200 mg). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). La purificación proporcionó 34,7 mg (50 %) de **I-39** como un sólido blanco. EM (ES): m/z 375 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 397 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

[0844] ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2,37 (s, 3H), 2,98 (t, $J=7,5$, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,50 (q, $J=6,6$, 2H), 3,96 (t, $J=6,6$, 2H), 4,06 (t, $J=7,5$, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,76 (t, $J=6,0$, 1H), 7,20-7,33 (m, 5H).

Ejemplo 180: Síntesis de 6-(etoximetil)-3-(2-hidroxiethyl)-5-metil-1-(2-feniletill)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diona (I-38).

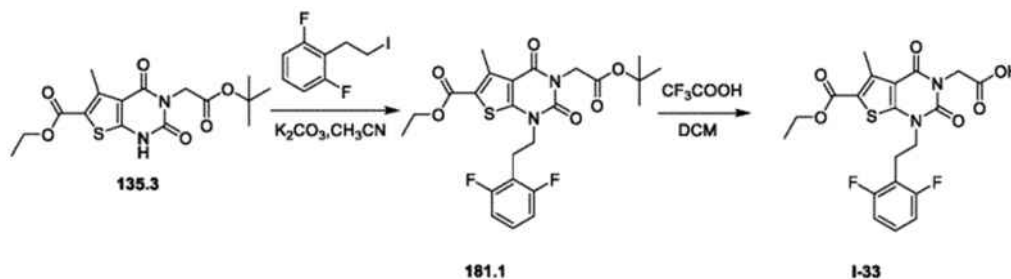
[0845]



[0846] El Compuesto **I-38** se preparó a partir de **179,1** y bromuro de etilo de manera análoga a la Síntesis del compuesto **I-39** (Ejemplo 179). Se aislaron 50,5 mg de un sólido blanco con un rendimiento global del 42 %. EM (ES): m/z 389 (M+H)⁺, 411 (M+Na)⁺, 452 (M+Na+CH₃CN)⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,13 (t, *J*=7,2, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,98 (t, *J*=7,5, 2H), 3,42-3,51 (m, 4H), 4,14-4,20 (m, 4H), 4,54 (s, 2H), 4,74 (s, 1H), 7,20-7,32 (m, 5H).

Ejemplo 181: Síntesis de ácido 2-[1-[2-(2,6-difluorofenil)etil]-6-(etoxicarbonil)-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3-il]acético (I-33).

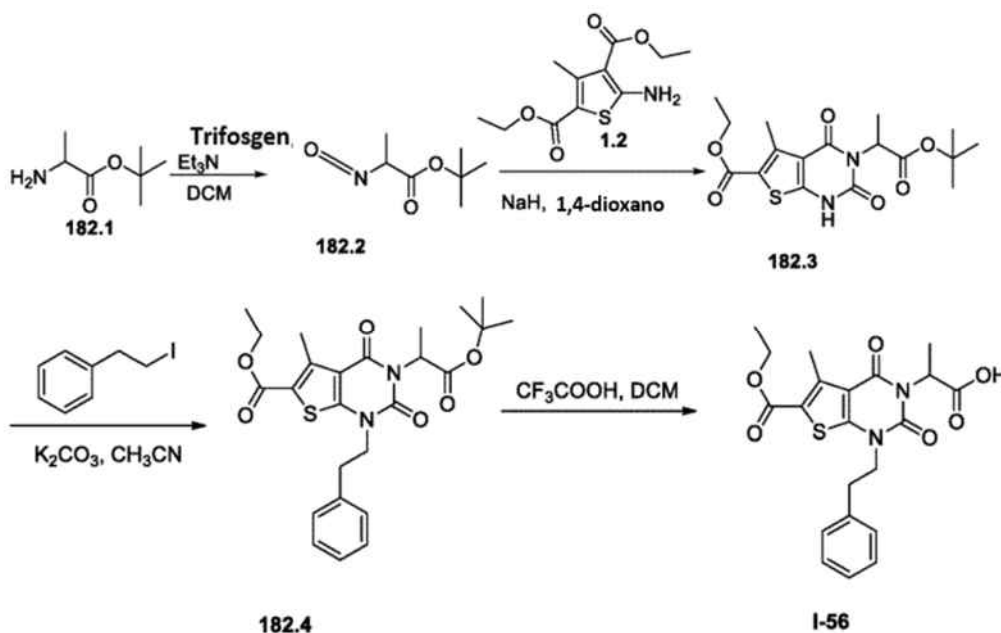
[0847]



[0848] El compuesto **I-33** se preparó a partir de **135,3** y 1,3-difluoro-2-(2-yodoetil)benzene de manera análoga a la síntesis de **136,2**. Se aislaron 36 mg de un sólido blanco con un rendimiento global del 30 %. EM (ES): m/z 453 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 1,32-1,40 (t, 3H), 2,82 (s, 3H), 3,21-3,26 (t, 2H), 4,22-4,27 (t, 2H), 4,31-4,38 (q, 2H), 4,67 (s, 2H), 6,91-6,96 (t, 2H), 7,26-7,31 (m, 1H). ¹⁹F-RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 117,76.

Ejemplo 182: Síntesis de ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletíl)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3-il]propanoico (I-56).

[0849]



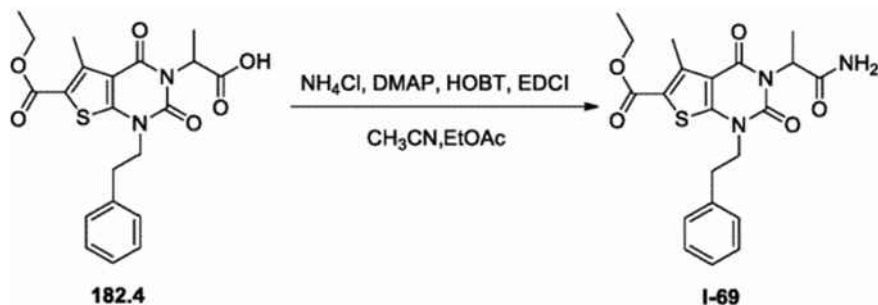
[0850] El compuesto **I-56** se preparó a partir de **182,1** y **1,2** de manera análoga al compuesto **136,2** (Ejemplos 135 y 136). Se aislaron 1,4 g de un sólido blanco con un rendimiento global del 42 %. EM (ES): m/z 431 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,30 (t, *J*=7,2, 3H), 1,41 (d, *J*=6,8, 3H), 2,75 (s, 3H), 3,01 (t, *J*=7,2, 2H), 4,13 (t, *J*=7,2, 2H), 4,29 (q, *J*=7,2, 2H), 5,39 (q, *J*=6,8, 1H), 7,20-7,30 (m, 5H), 12,70 (s, 1H).

Ejemplo 183: Síntesis de etil 3-(1-carbamoil)etil-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletíl)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato (I-69).

[0851]

5

10



15

20

[0852] En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó 4-dimetilaminopiridina (82 mg, 0,67 mmol, 1,44 equiv), **182,4** (200 mg, 0,46 mmol, 1,00 equiv), NH_4Cl (1 g, 18,70 mmol, 40,24 equiv), EDCI (130 mg, 0,68 mmol, 1,46 equiv), CH_3CN (10 mL), acetato de etilo (10 mL) y HOBT (100 mg, 0,74 mmol, 1,59 equiv.). La solución resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 20 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (20:1). Esto dio como resultado 0,12 g (60 %) de **I-69** como un sólido blanco. EM (ES): m/z 430 (M+H)⁺. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,36 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,97 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,07 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,23 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 5,30 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,15-7,24 (m, 5H).

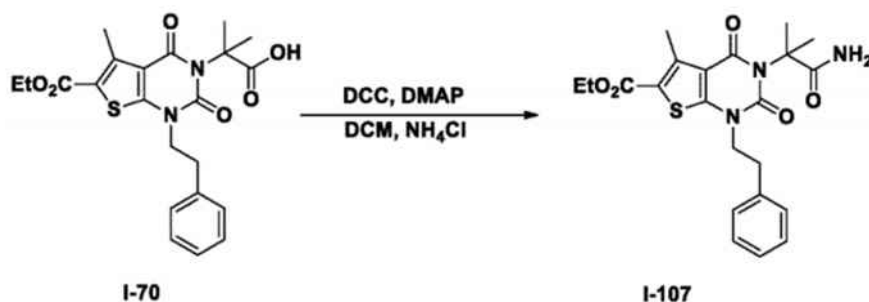
25

Ejemplo 184: Síntesis de etil 3-(1-carbamoil-1-metiletil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletíl)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato (I-107).

[0853]

30

35



40

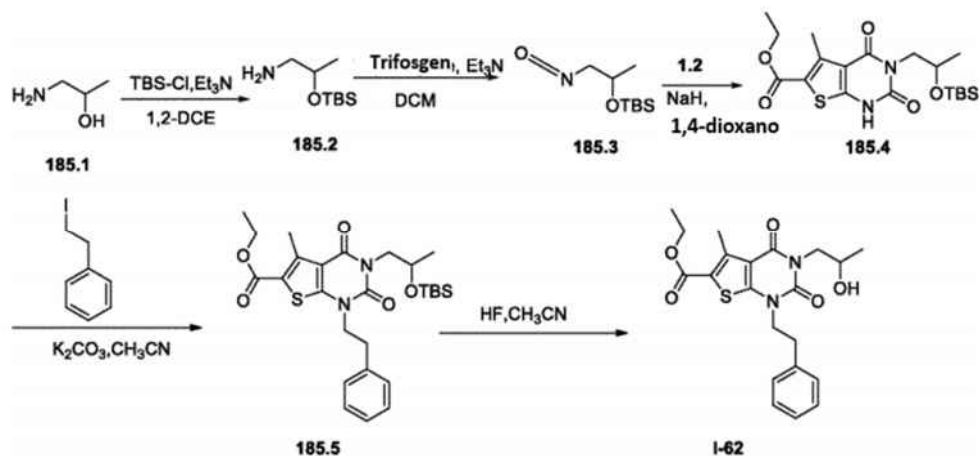
[0854] El Compuesto **I-107** se preparó a partir de **I-70** (Ejemplo 120) y cloruro de amonio de manera análoga a la Síntesis del compuesto **I-121** (Ejemplo 4). Se aislaron 70 mg de un sólido blanco con un rendimiento del 70 %. EM (ES): m/z 466 (M+Na)⁺. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 1,37 (t, $J = 7,2$, 3H), 1,80 (s, 6H), 2,76 (s, 3H), 3,07 (t, $J = 7,2$, 2H), 4,12 (t, $J = 7,2$, 2H), 4,33 (q, $J = 7,2$, 2H), 7,22-7,34 (m, 5H).

45

Ejemplo 185: Síntesis de etil 3-(2-hidroxipropil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletíl)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato (I-62).

[0855]

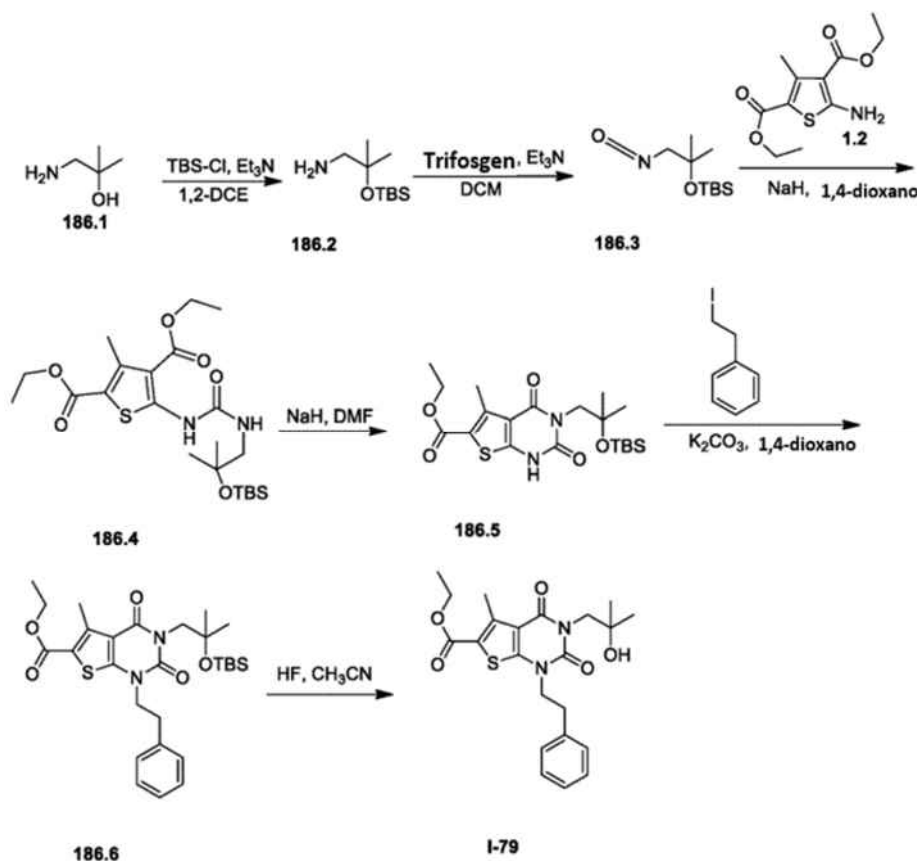
50



[0856] El Compuesto **I-62** se preparó a partir de **185,1** y **1,2** de manera análoga a la Síntesis del compuesto **1-34** (Ejemplo 169). Se aislaron 0,34 g de un sólido blanco con un rendimiento global del 8 %. EM (ES): m/z 417 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,02 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 1,29 (t, J = 9,6 Hz, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,99 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 3,69 (q, J = 10,8 Hz, 1H), 3,94 (m, J = 7,2 Hz, 2H), 4,27 (q, J = 9,2 Hz, 2H), 4,15 (t, J = 10,0 Hz, 2H), 4,77 (s, 1H), 7,19-7,32 (m, 5H).

Ejemplo 186: Síntesis de etil 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato (I-79).

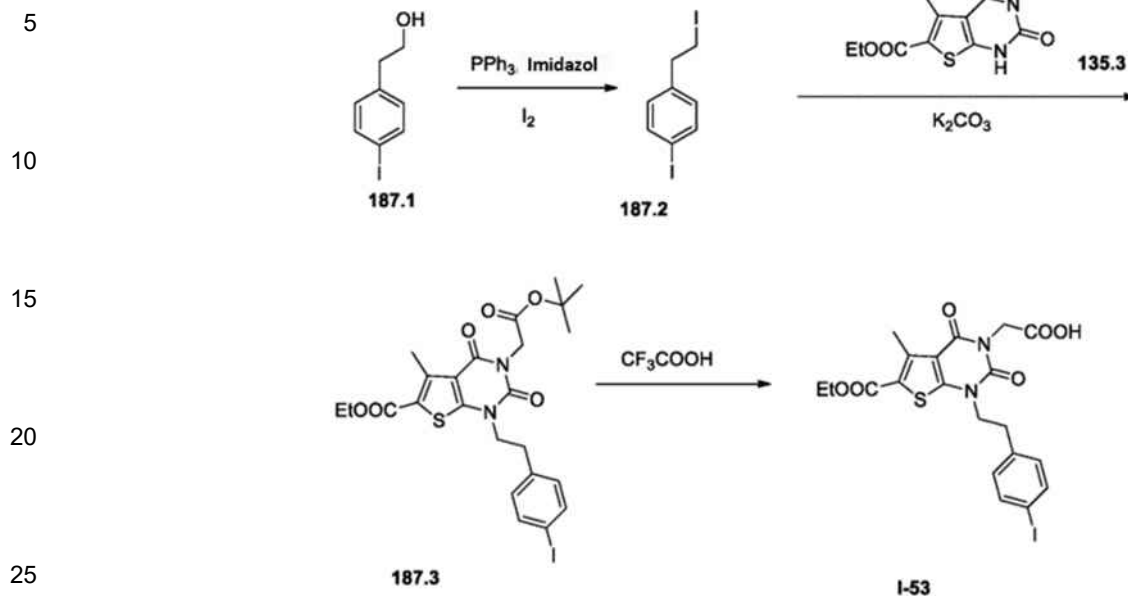
[0857]



[0858] Se preparó el Compuesto **I-79** a partir de **186,1** y **1,2** de manera análoga a la Síntesis del compuesto **I-34** (Ejemplo 169). Se aislaron 80 mg de un sólido blanco con un rendimiento global del 10 %. EM (ES): m/z 431 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,07(s, 6H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,76 (s, 3H), 3,01 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 4,13 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,29 (q, 2H), 4,41 (s, 1H), 7,20-7,32 (m, 5H).

Ejemplo 187: Síntesis de ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-1-[2-(4-yodofenil)etil]-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético (I-53).

[0859]

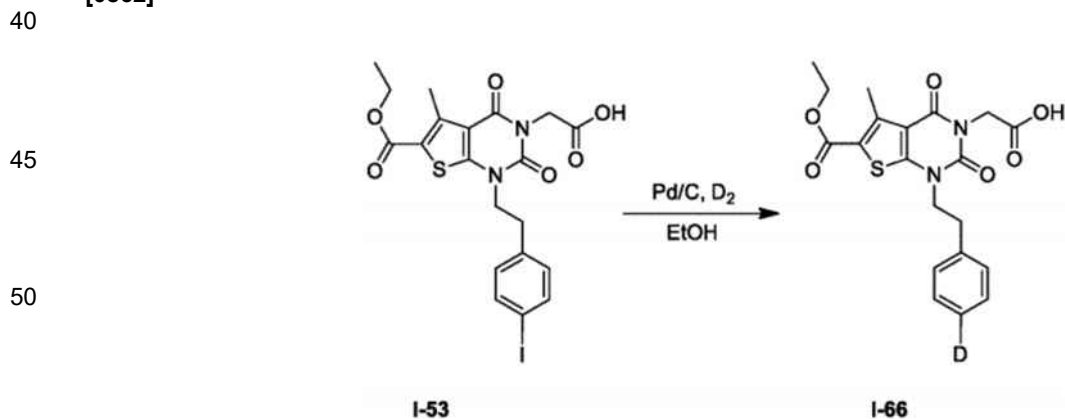


[0860] **Síntesis del compuesto 187,2.** **187,2** se preparó a partir de **187,1** de manera análoga a la síntesis de **160,2**. Se aislaron 2,23 g de un sólido blanco con un rendimiento del 78 %.

[0861] **Síntesis del compuesto I-53.** **I-53** se preparó a partir de **187,2** y **135,3** de manera análoga a la síntesis de **136,2**. Se aislaron 0,134 g de un sólido blanquecino con un rendimiento global del 57 % a partir de **135,3**. EM (ES): m/z 543 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,43 (t, 3H), 2,88 (s, 3H), 3,04 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 4,85 (s, 2H), 7,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,66 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H).

Ejemplo 188: Síntesis de ácido 2-(1-(4-deuteriofenetil)-6-(etoxicarbonil)-5-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)acético (**I-66**).

[0862]



[0863] En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó etanol (20 mL), **I-53** (Ejemplo 187; 73 mg, 0,13 mmol, 1,00 equivalente). Esto fue seguido por la adición de paladio al 10 % sobre carbón (100 mg) bajo nitrógeno. Se evacuó el matraz y se lavó tres veces con nitrógeno, seguido de gas de deuterio. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente en atmósfera de gas deuterio. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto bruto (80 mg) se purificó por HPLC preparativa en las siguientes condiciones (SHIMADZU): columna: SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 μm ; fase móvil: agua con 0,05 % NH_4HCO_3 y CH_3CN (5,0 % CH_3CN hasta 53,0 % en 16 min); detector: 254/220 nm. Esto dio como resultado 0,04 g (71 %) de **I-66** como un sólido blanco. EM (ES): m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 418. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,41 (t, $J = 7,2$, 3H), 2,87 (s, 3H), 3,09 (t, $J = 8,1$, 2H), 4,16 (t, 2H), 4,38 (q, $J = 7,2$, 2H), 4,82 (s, 2H), 7,26-7,35 (m, 4H).

Ejemplo 189: Síntesis de ácido 2-[1-[2-(2-bromofenil)etil]-6-(etoxicarbonil)-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético (I-54).

[0864]

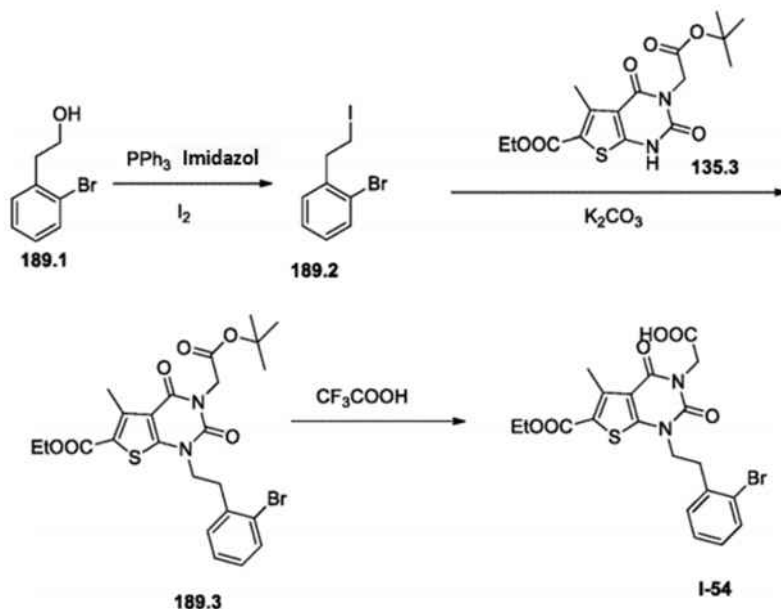
5

10

15

20

25



[0865] El compuesto I-54 se preparó a partir de 189,1 y 135,3 de manera análoga a la síntesis de I-53 (Ejemplo 187). Se aislaron 0,2 g de un sólido blanco con un rendimiento global del 38 % de 135,3. EM (ES): m/z 495 (M+H)⁺. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,38 (t, 3H), 2,85 (s, 3H), 3,24 (t, 2H), 4,24 (t, 2H), 4,37 (t, 2H), 4,81 (s, 2H), 7,11 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,54 (m, 1H).

30

35

Ejemplo 190: Síntesis de ácido 2-[1-[2-(1,3-benzotiazol-2-il)etil]1]-6-(etoxicarbonil)-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético (I-84).

[0866]

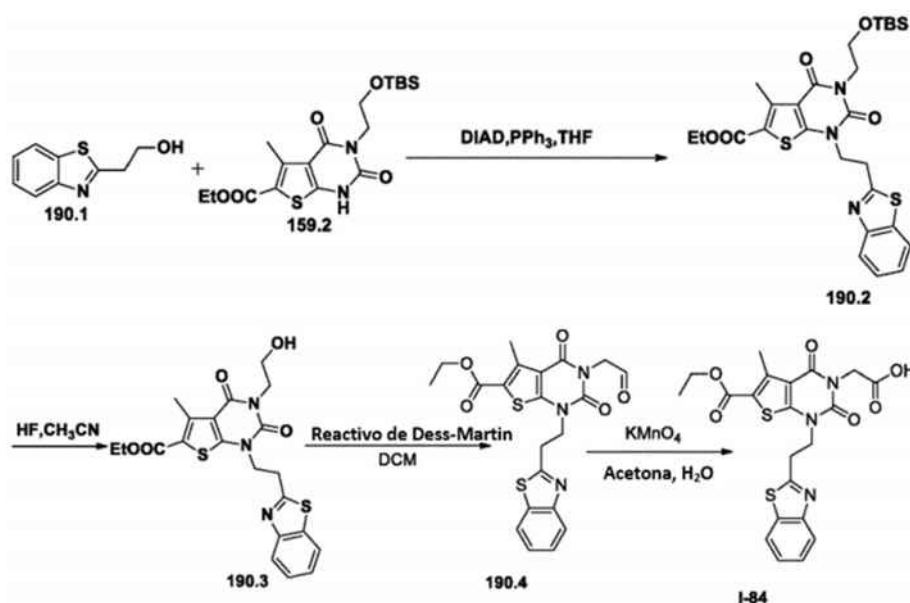
40

45

50

55

60



[0867] Síntesis del compuesto 190,2. En un matraz de fondo redondo de 25 ml lavado con N₂ se colocó tetrahidrofurano (5 mL), 2-(1,3-benzotiazol-2-il)etano-1-ol (358 mg, 2,00 mmol, 2,00 equiv), PPh₃ (524 mg, 2,00 mmol, 2,00 equiv), DIAD (292 mg, 1,44 mmol, 1,45 equiv) y 159,2 (412 mg, 1,00 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 50 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3x50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de

65

sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto dio como resultado 0,350 g (61 %) de **190,2** como un sólido blanco.

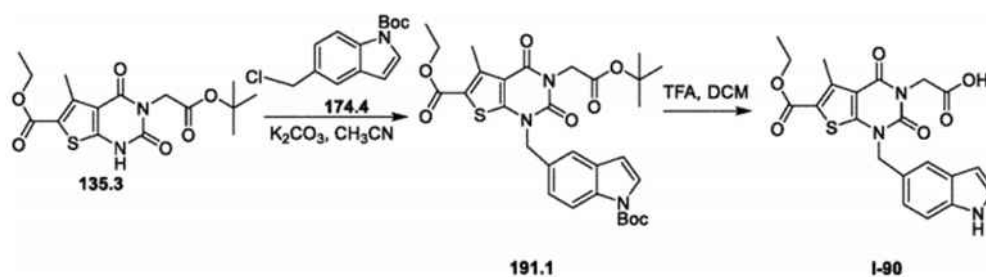
[0868] Síntesis del compuesto 190,3. En un matraz de fondo redondo de 50 mL se colocó CH₃CN (15 mL), **190,2** (352 mg, 0,61 mmol, 1,00 equiv) y HF (5 mL). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 20 ml de bicarbonato sódico (sat.). La solución resultante se extrajo con 3x50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El producto bruto (50 mg) se purificó mediante HPLC preparativa en las siguientes condiciones (SHIMADZU): columna: SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 μm; fase móvil: agua con 0,05 % TFA y CH₃CN (12,0 % CH₃CN hasta 58,0 % en 10 min); detector: 254/220 nm. Se obtuvieron 142 mg de producto. Esto dio como resultado 14,7 mg (5 %) de **190,3** como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 460 (M+H)⁺. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,39 (m, 3H), 2,89 (s, 3H), 3,62 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 4,36 (m, 2H), 4,53 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H).

[0869] Síntesis del compuesto 190,4. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó **190,3** (74 mg, 0,16 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (10 mL) y reactivo de Dess-Martin (740 mg, 1,75 mmol, 10,84 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 40 °C en un baño de aceite. Los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). Esto dio como resultado 87 mg (crudo) de **190,4** como un sólido blanco.

[0870] Síntesis del compuesto 1-84. En un matraz de fondo redondo de 10 mL se colocó **190,4** (87 mg, 0,19 mmol, 1,00 equiv), acetona (3 mL), H₂O (2 mL) y tetraoxo(potasio)manganeso (25,4 mg, 0,16 mmol, 0,85 equiv). La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). Esto dio como resultado 16 mg (18 %) de **1-84** como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 474 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,27 (t, *J* = 7,2, 3H), 2,76 (s, 3H), 3,57 (t, *J* = 7,2, 2H), 4,27 (q, *J* = 7,2, 2H), 4,44 (t, *J* = 7,2, 2H), 4,53 (s, 3H), 7,43 (t, *J* = 7,6, 1H), 7,51 (t, *J* = 7,2, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,0, 1H), 8,08 (d, *J* = 7,6, 1H).

Ejemplo 191: Síntesis de ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-1-(1H-indol-5-ilmetil)-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3-il]acético (I-90).

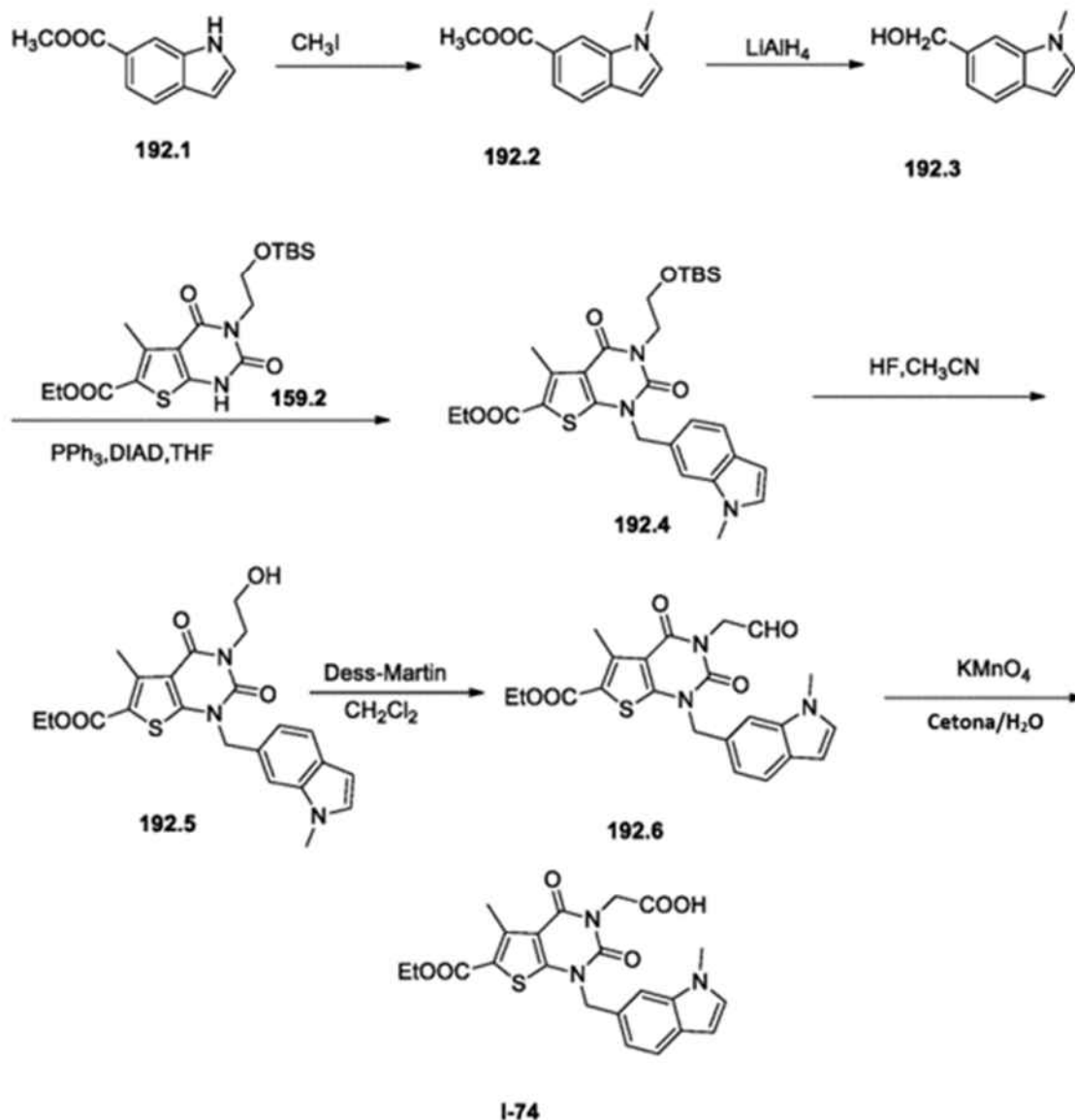
[0871]



[0872] El compuesto **I-90** se preparó a partir de **135,3** y **174,4** de manera análoga a la síntesis de **136,2**. Se aislaron 11 mg de un sólido blanquecino con un rendimiento del 12 % de **135,3**. EM (ES): *m/z* 442 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,25 (t, *J* = 7,2, 3H), 2,75 (s, 3H), 4,23 (q, *J* = 7,2, 2H), 4,46 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 6,6, 1H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 11,14 (s, 3H).

Ejemplo 192: Síntesis de ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-5-metil-1-[(1-metil-1H-indol-6-il)metil]-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3-il]acético (I-74).

[0873]



45 **[0874] Síntesis del compuesto 192.2.** En un matraz de fondo redondo de 500 ml se colocó N,N-dimetilformamida (200
 mL) y 1H-indol-6-carboxilato de metilo (7 g, 39,96 mmol, 1,00 equiv). Se añadió hidruro de sodio (1,9 g, 47,50 mmol, 1,19
 50 equiv, 60 %) a 0 °C y se continuó agitando durante 30 min a esta temperatura, después de lo cual se añadió CH₃I (6,8 g,
 47,91 mmol, 1,20 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 horas a 0 °C en un baño de agua/hielo. A continuación,
 la reacción se inactivó mediante la adición de 120 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3x150 mL de acetato
 de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El
 residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación proporcionó 7,2
 g (95 %) de **192.2** como un sólido amarillo.

55 **[0875] Síntesis del compuesto 192.3.** En un matraz de fondo redondo de 500 ml se colocó tetrahidrofurano (300 mL) y
192.2 (5,67 g, 29,97 mmol, 1,00 equiv). A esta solución se le añadió LiAlH₄ (2,28 g, 60,08 mmol, 2,00 equiv) a -5°C. La
 solución resultante se agitó durante 2 horas a -5°C en un baño de hielo/sal. A continuación, la reacción se inactivó
 mediante la adición de 10 ml de acetato de etilo y 150 ml de NH₄Cl (ac). La solución resultante se extrajo con 3x150 mL
 60 de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al
 vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). La purificación
 proporcionó 5,0 g (98 %) de **192.3** como un aceite de color amarillo claro.

65 **[0876] Síntesis del compuesto 192.4.** En un matraz de fondo redondo de 25 mL se colocó una solución de **192.3** (322
 mg, 2,00 mmol, 2,00 equiv) en tetrahidrofurano (5 mL), PPh₃ (524 mg, 2,00 mmol, 2,00 equiv), DIAD (292 mg, 1,44 mmol,
 1,45 equivalentes) y **159.2** (412 mg, 1,00 mmol, 1,00 equivalentes). La solución resultante se agitó durante la noche a
 temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 50 ml de agua. La solución resultante
 se extrajo con 3 x 50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro

y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto dio como resultado 0,12 g (22 %) de **192,4** como un sólido blanco.

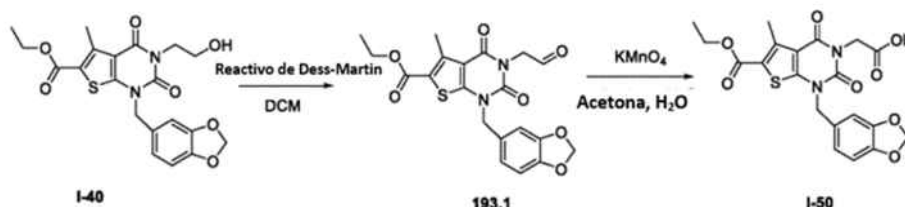
[0877] Síntesis del compuesto 192,5. En un matraz de fondo redondo de 50 mL se colocó CH₃CN (15 mL), **192,4** (120 mg, 0,22 mmol, 1,00 equiv) y HF (3 mL). La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 10 ml de NaHCO₃ (sat.). La solución resultante se extrajo con 3x50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con carbonato de sodio (acuoso) y salmuera, se secaron y concentraron al vacío. El producto bruto (80 mg) se purificó por HPLC preparativa en las siguientes condiciones (SHIMADZU): columna: SunFire Prep C18, 19x150 mm 5 µm; fase móvil: agua con 0,05 % NH₄HCO₃ y CH₃CN (7,0 % CH₃CN hasta 63,0 % en 18 min); detector: 254/220nm. Esto dio como resultado 0,075 g (79 %) de **192,5** como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 442 (M+H)⁺. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,38 (t, 3H), 2,86 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,97 (m, 2H), 4,36 (m, 4H), 5,34 (s, 2H), 6,48 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H).

[0878] Síntesis del compuesto 192,6. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó diclorometano (20 mL), **192,5** (61 mg, 0,14 mmol, 1,00 equiv) y reactivo de Dess-Martin (157 mg, 0,37 mmol, 2,68 equiv). La solución resultante se calentó a reflujo durante la noche en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). Esto dio como resultado 0,035 g (58 %) de **192,6** como un sólido blanco.

[0879] Síntesis del compuesto 1-74. En un matraz de fondo redondo de 50 mL se colocó agua (4 mL), acetona (20 mL) y **192,6** (35 mg, 0,08 mmol, 1,00 equiv). Esto fue seguido por la adición de KMnO₄ (13 mg, 0,08 mmol, 1,03 equiv). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 2 ml de acetato de etilo. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto bruto (50 mg) se purificó por HPLC preparativa en las siguientes condiciones (SHIMADZU): columna: SunFire Prep C18, 19x150 mm 5 µm; fase móvil: agua con 0,05 % TFA y CH₃CN (8,0 % CH₃CN hasta 57,0 % en 16 min); detector: 254/220 nm. Esto dio como resultado 0,011 g (30 %) de **1-74** como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 456 (M+H)⁺ ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 1,25 (t, 3H), 2,76 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 4,23 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 5,36 (s, 2H), 6,41 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H).

Ejemplo 193: Síntesis de ácido 2-[1-(2H-1,3-benzodioxo-1-5-ilmetil)-6-(etoxicarbonil)-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3-il]acético (I-50).

[0880]



[0881] El Compuesto **I-50** se preparó a partir del Compuesto **I-40** (Ejemplo 173) de manera análoga a la Síntesis del compuesto **I-74** (Ejemplo 192). Se aislaron 7,6 mg de un sólido blanco con un rendimiento del 6 % de **I-40**. EM (ES): *m/z* 447 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 1,35 (t, *J* = 7,2, 3H), 2,81 (s, 3H), 4,32 (q, *J* = 7,2, 3H), 4,76 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 5,94 (s, 3H), 6,79-6,91 (m, 3H).

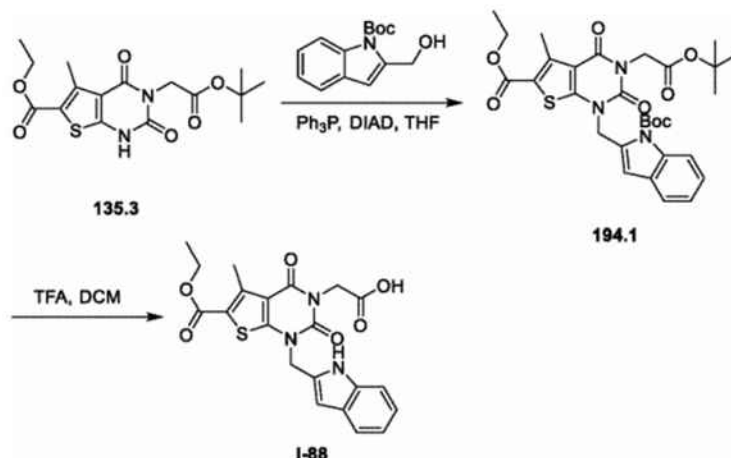
Ejemplo 194: Síntesis de ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-1-(1H-indol-2-ilmetil)-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3-il]acético (I-88).

[0882]

5

10

15



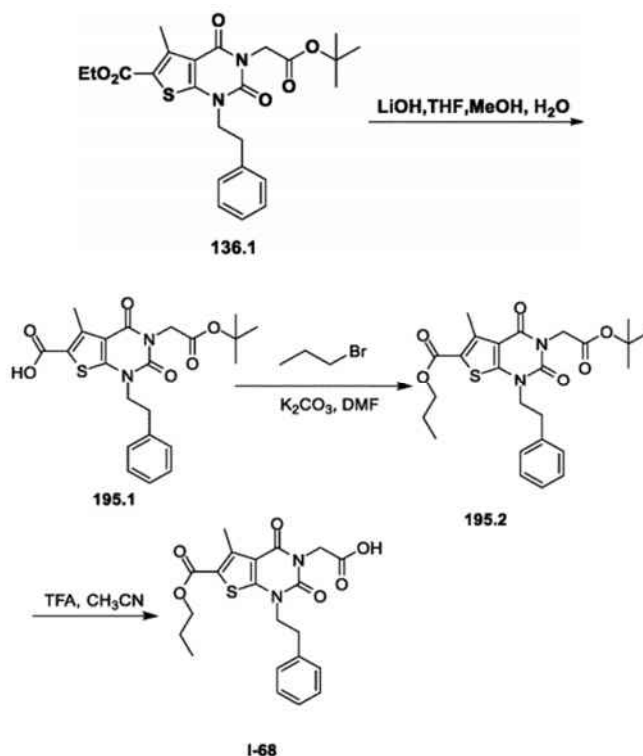
[0883] **Síntesis del compuesto 194.1.** En un matraz de fondo redondo de 25 mL se colocó una solución de **174.4** (322 mg, 1,30 mmol, 1,30 equiv) en tetrahidrofurano (5 mL), PPh_3 (524 mg, 2,00 mmol, 2,00 equiv), DIAD (292 mg, 1,44 mmol, 1,45 equiv) y **135.3** (368 mg, 1,00 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:15). La purificación proporcionó 0,244 g (41 %) de **194.1** como un sólido blanco.

[0884] **Síntesis del compuesto I-88.** En un matraz de fondo redondo de 25 mL se colocó diclorometano (10 mL), **194.1** (20 mg, 0,03 mmol, 1,00 equivalentes) y CF_3COOH (4 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto bruto (30 mg) se purificó por HPLC preparativa en las siguientes condiciones (SHIMADZU): columna: SunFire Prep C18, 19×150 mm 5 μm ; fase móvil: agua con 0,05 % NH_4HCO_3 y CH_3CN (6,0 % CH_3CN hasta 55,0 % en 13 min); detector: 254/220 nm. Esto dio como resultado 0,0065 g (44 %) de **I-88** como un sólido blanco. EM (ES): m/z 442 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,44 (t, $J=7,2$, 3H), 2,85 (s, 3H), 4,40 (q, $J=7,2$, 2H), 4,89 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 6,71 (s, 1H), 7,11 (t, $J=7,2$, 1H), 7,20 (t, $J=7,6$, 1H), 7,36 (d, $J=8,4$, 1H), 7,60 (d, $J=8,0$, 1H), 8,79 (s, 1H).

Ejemplo 195: Síntesis de ácido 2-[5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletíl)-6-(propoxycarbonil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético (I-68).

[0885]

40



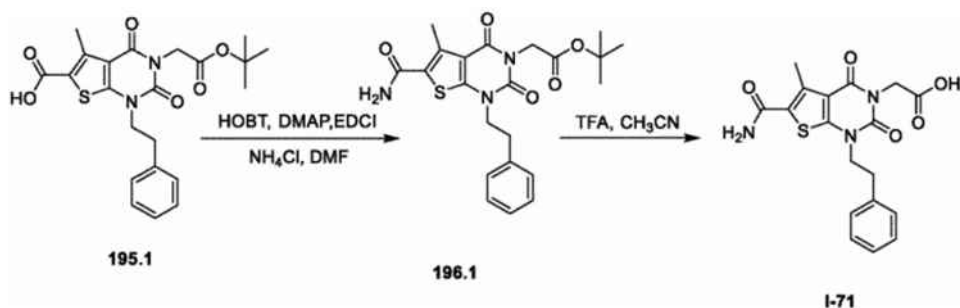
[0886] **Síntesis del compuesto 195,1.** En un matraz de fondo redondo de 100 mL se colocó **136,1** (5,1 g, 10,79 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (5 mL), metanol (10 mL), agua (10 mL) y LiOH (770 mg, 32,15 mmol, 2,98 equivalente). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con 100 mL de H₂O. El valor de pH de la solución se ajustó a 3 con cloruro de hidrógeno (10 %). La solución resultante se extrajo con 3x100 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (100:1). Esto dio como resultado 2,3 g (48 %) de **195,1** como un sólido blanco.

[0887] **Síntesis del compuesto 195,2.** En un matraz de fondo redondo de 50 mL se colocó **195,1** (150 mg, 0,34 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (10 mL), carbonato de potasio (140 mg, 1,01 mmol, 3,00 equiv) y 1-bromopropano (83 mg, 0,67 mmol, 2,00 equivalentes). La solución resultante se agitó durante la noche a 50 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Esto dio como resultado 130 mg (79 %) de **195,2** como un sólido blanco.

[0888] **Síntesis del compuesto I-68.** En un matraz de fondo redondo de 25 mL se colocó **195,2** (130 mg, 0,27 mmol, 1,00 equiv), CF₃COOH (2 mL) y CH₃CN (5 mL). La solución resultante se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El producto bruto se recrystalizó en EA:n-hexano en una proporción de 1:5. Esto dio como resultado 40,9 mg (36 %) de **I-68** como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 431 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,87 (t, *J* = 6,4, 3H), 1,65-1,74 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 3,01 (t, *J* = 7,2, 2H), 4,14 (t, *J* = 7,2, 2H), 4,21 (t, *J* = 6,8, 3H), 2,75 (s, 2H), 7,20-7,31 (m, 5H).

Ejemplo 196: Síntesis de ácido 2-[6-carbamoil-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletíl)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3-acético (I-71).

[0889]

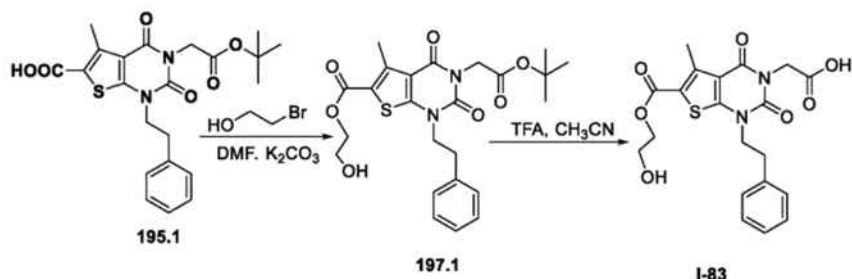


[0890] **Síntesis del compuesto 196,1.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó HOBT (50 mg, 0,37 mmol, 1,10 equiv), **195,1** (150 mg, 0,34 mmol, 1,00 equiv), 4-dimetilaminopiridina (45 mg, 0,37 mmol, 1,09 equiv), NH₄Cl (72 mg, 1,35 mmol, 3,99 equiv), N,N-dimetilformamida (10 mL) y EDC (71 mg, 0,46 mmol, 1,36 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 20 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 20 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron, secaron y concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Esto dio como resultado 500 mg (crudo) de **196,1** como un sólido blanco.

[0891] **Síntesis del compuesto I-71.** El Compuesto **I-71** se preparó a partir de **196,1** de manera análoga a la Síntesis del compuesto **I-68** (Ejemplo 195). Se aislaron 27 mg de un sólido blanco con un rendimiento del 6 %. EM (ES): *m/z* 388 (M+H)⁺, 410 (M+Na)⁺ 429 (M+H+CH₃CN)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,66 (s, 3H), 2,99 (t, *J* = 8,0, 2H), 4,07 (t, *J* = 7,6, 2H), 4,37 (s, 2H), 7,22- 7,34 (m, 5H), 7,55 (s, 2H).

Ejemplo 197: Síntesis de ácido 2-[6-[(2-hidroxietoxi)carbonil]-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletíl)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3-il]acético (I-83).

[0892]

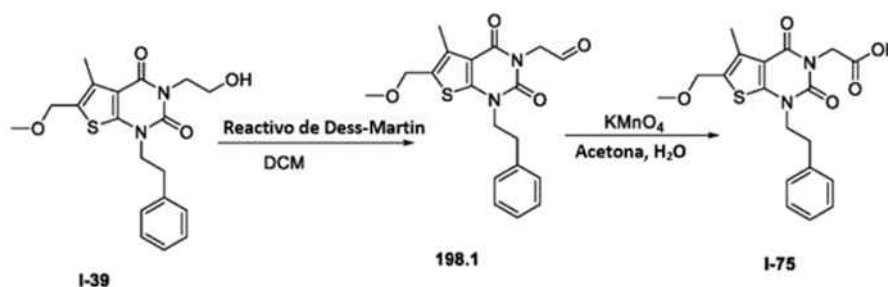


[0893] **Síntesis del compuesto 197,1.** 197,1 se preparó a partir de 195,1 de manera análoga a la síntesis de I-42 (Ejemplo 178). Se aisló 140 mg (85 %) de un sólido blanco.

[0894] **Síntesis del compuesto I-83.** El Compuesto I-83 se preparó a partir de 197,1 de manera análoga al Compuesto I-68 (Ejemplo 195). Se aislaron 35,2 mg de un sólido blanco con un rendimiento del 28 %. EM (ES): m/z 433 (M+H)⁺, 455 (M+Na)⁺, 496 (M+H+CH₃CN)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,76 (s, 3H), 3,02 (t, *J* = 7,6, 2H), 3,68 (t, *J* = 4,8, 2H), 4,14 (t, *J* = 7,6, 2H), 4,27 (t, *J* = 4,8, 2H), 4,56 (s, 2H), 7,21-7,32 (m, 5H).

Ejemplo 198: Síntesis de ácido 2-[6-(metoximetil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletíl)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético (I-75).

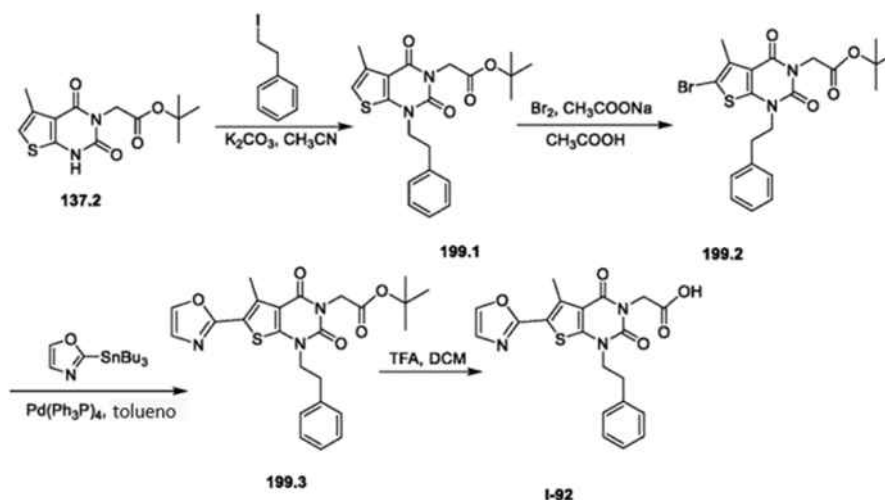
[0895]



[0896] El Compuesto I-75 se preparó a partir de I-39 (Ejemplo 179) de manera análoga a la Síntesis del compuesto I-84 (Ejemplo 190). Se aisló 49,5 mg de un sólido blanco con un rendimiento del 40 % a partir de I-39. EM (ES): m/z 389 (M+H)⁺, 411 (M+Na)⁺, 452 (M+Na+CH₃CN)⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,35 (s, 3H), 2,99 (t, *J* = 7,5, 2H), 3,32 (s, 3H), 4,08 (t, *J* = 7,2, 2H), 4,51 (s, 2H), 7,19-7,32 (m, 5H), 12,94 (s, 1H).

Ejemplo 199: Síntesis de ácido 2-[5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1-(2-feniletíl)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético (I-92).

[0897]



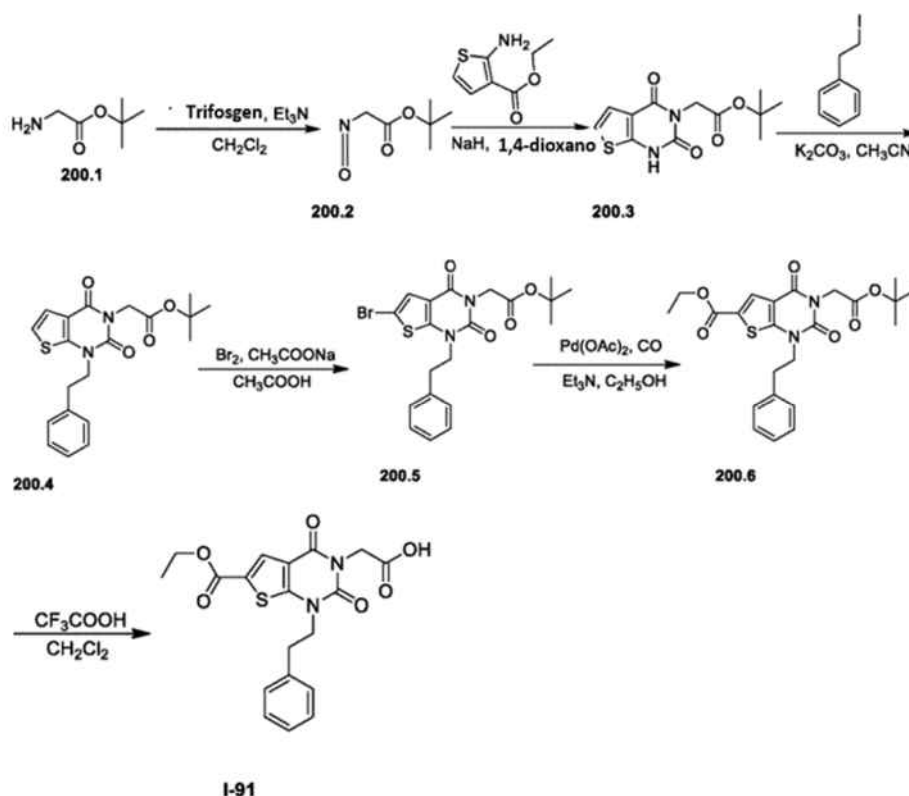
[0898] **Síntesis del compuesto 199,1.** El compuesto 199,1 se preparó a partir de 137,2 de manera análoga a la síntesis de 136,1. Se aislaron 0,87 g de un sólido amarillo con un rendimiento del 64 %.

[0899] **Síntesis del compuesto 199,2.** El compuesto 199,2 se preparó a partir de 199,1 de manera análoga a la Síntesis del compuesto 137,3. Se aislaron 0,56 g de un sólido blanco con un rendimiento del 94 %.

[0900] **Síntesis del compuesto I-92.** El Compuesto I-92 se preparó a partir de 199,2 de manera análoga al Compuesto I-141 (Ejemplo 7). Se aislaron 24 mg (52 %) de un sólido blanco.

Ejemplo 200: Síntesis de ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-2,4-dioxo-1-(2-feniletíl)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético (I-91).

[0901]



[0902] Síntesis del compuesto 200.4. El compuesto 200.4 se preparó a partir de 200.1 y 2-aminiofeno-3-carboxilato de etilo de manera análoga a la síntesis de 136.1 (Ejemplos 135 y 136). Se aisló 1,1 g de un sólido amarillo con un rendimiento global del 12 %.

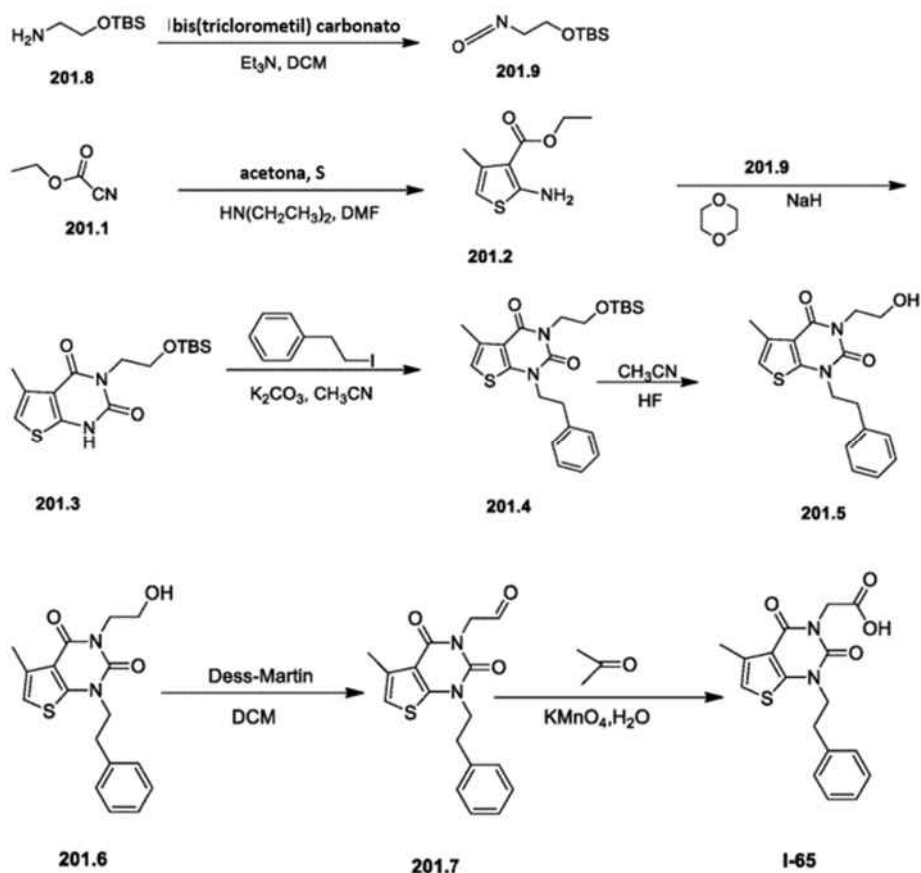
[0903] Síntesis del compuesto 200.5. El compuesto 200.5 se preparó a partir de 200.4 de manera coherente con la síntesis de 137.3. Se aisló 1,1 g de un sólido blanco con un rendimiento del 83 %.

[0904] Síntesis del compuesto 200.6. En un reactor de tanque a presión de 100 mL (7 atm) se colocó Pd(OAc)₂ (100 mg, 0,45 mmol, 0,41 equiv), 200.5 (500 mg, 1,07 mmol, 1,00 equiv), etanol (50 mL) y trietilamina (220 mg, 2,17 mmol, 2,02 equivalentes). Luego se introdujo CO (gas) para mantener la presión a 7 atm. La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C. Después de enfriar, la mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20). La purificación proporcionó 130 mg (26 %) de 200.6 como un sólido blanco.

[0905] Síntesis del compuesto I-91. El compuesto I-91 se preparó a partir de 200.6 de manera análoga a la Síntesis del compuesto 2.5. EM (ES): *m/z* 403 (M+H)⁺, 425 (M+Na)⁺, 444 (M+H+CH₃CN)⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,29 (t, *J* =6,9, 3H), 3,02 (t, *J* =7,2, 2H), 4,15 (t, *J* =7,2, 2H), 4,30 (q, *J* =6,9, 2H), 4,56 (s, 2H), 7,18-7,30 (m, 5H), 7,81 (s, 1H), 13,09 (s, 1H).

Ejemplo 201: Síntesis de ácido 2-[2,4-dioxo-1-(2-feniletíl)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3-il]acético (I-65).

[0906]



[0907] Síntesis del compuesto 201,9. El compuesto 201,9 se preparó a partir de (2-aminoetoxi)(terc-butil)dimetilsilano de manera análoga al compuesto 169,3. Aislado 13 g (crudo) de un líquido amarillo.

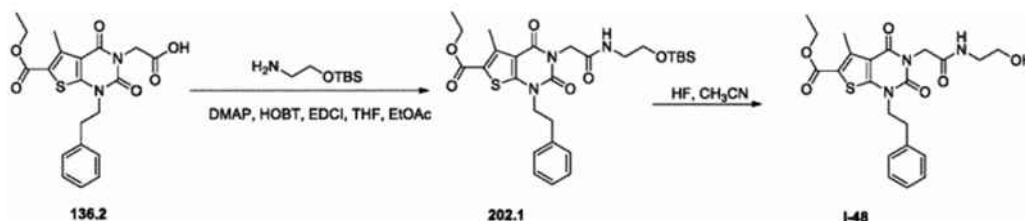
[0908] Síntesis del compuesto 201,2. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 mL, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 2-cianoacetato de etilo (22,6 g, 199,80 mmol, 1,00 equiv), etanol (200 mL), propan-2-ona (11,6 g, 199,73 mmol, 1,00 equiv), dietilamina (14,6 g) y S (6,4 g). La solución resultante se agitó durante la noche a 50 °C. Los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/PE (1:100-1:20). Esto dio como resultado 6,47 g (17 %) de 201,2 como un sólido blanco.

[0909] Síntesis del compuesto 201,5. El Compuesto 201,5 se preparó a partir de 201,2 de manera análoga al Compuesto I-34 (Ejemplo 169). Se aislaron 12,6 mg de un sólido blanco con un rendimiento global del 0,003 %. EM (ES): *m/z* 331,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,37 (s, 3H), 2,96-3,01 (t, 2H), 3,58-3,62 (t, 2H), 3,92-3,96 (t, 2H), 4,04-4,09 (t, 2H), 6,81 (s, 1H), 7,21-7,32 (m, 5H).

[0910] Síntesis del compuesto I-65. El compuesto I-65 se preparó a partir de 201,5 de manera análoga al compuesto I-84 (Ejemplo 190). Se aislaron 30,8 mg de un sólido blanco con un rendimiento del 29 % de 201,5. EM (ES): *m/z* 367,1 (M+Na)⁺. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 2,36 (s, 3H), 2,97-3,02 (t, 2H), 4,06-4,11 (t, 2H), 4,55 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,19-7,32 (m, 5H).

Ejemplo 202: Síntesis de etil 3-[[[2-hidroxietyl)carbamoil]metil]-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato (I-48).

[0911]



[0912] **Síntesis del compuesto 202,1.** El compuesto **202,1** se preparó a partir de **136,2** y (2-aminoetoxi)(tercbutil)dimetilsilano de manera análoga a **136,3**. Se aislaron 0,7 g de un sólido blanco con un rendimiento del 98 %.

5 [0913] **Síntesis del compuesto 1-48.** El Compuesto **1-48** se preparó a partir de **202,1** de manera análoga al Compuesto **1-20** (Ejemplo 160). Se aislaron 0,46 g de un sólido blanco con un rendimiento del 80 %. EM (ES): m/z 460 (M+H)⁺.

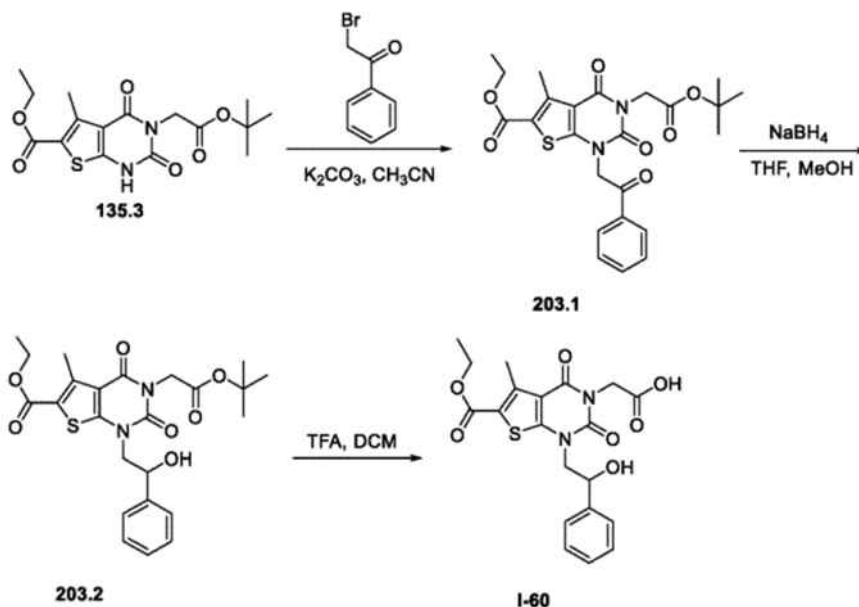
[0914] ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 1,38 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 2,82 (s, 3H), 3,10 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,37 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,64 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,18 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,34 (q, 2H), 4,69 (s, 2H), 7,23-7,33 (m, 5H).

10

Ejemplo 203: Síntesis de ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-1-(2-hidroxi-2-feniletíl)-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3-il]acético (I-60).

[0915]

15



40

[0916] **Síntesis de 203,1.** El compuesto **203,1** se preparó a partir de **135,3** y 2-bromo-1-feniletan-1-ona de manera análoga a **136,1**. Se aislaron 0,34 g de un sólido amarillo claro con un rendimiento del 51 %.

45

[0917] **Síntesis de 203,2.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó **203,1** (300 mg, 0,62 mmol, 1,00 equiv), metanol (5 mL), tetrahidrofurano (5 mL) y NaBH₄ (25 mg, 0,66 mmol, 1,07 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 5 ml de NH₄Cl (ac.). La solución resultante se extrajo con 2 x 5 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Esto dio como resultado 160 mg (53 %) de **203,2** como un sólido blanco.

50

[0918] **Síntesis del compuesto I-60.** El compuesto **I-60** se preparó a partir de **203,2** de manera coherente con la Síntesis del compuesto **2,5**. Se aislaron 20,4 mg de un sólido blanco con un rendimiento del 38 %. EM (ES): m/z 433 (M+H)⁺, 455 (M+Na)⁺, 496 (M+Na+CH₃CN)⁺.

55

[0919] ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,31 (t, $J = 7,2$, 3H), 2,76 (s, 3H), 3,77-3,85 (m, 1H), 4,12-4,15 (m, 1H), 4,29 (q, $J = 6,9$, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,99 (d, $J = 7,2$, 1H), 5,89 (s, 1H), 7,30-7,43 (m, 5H).

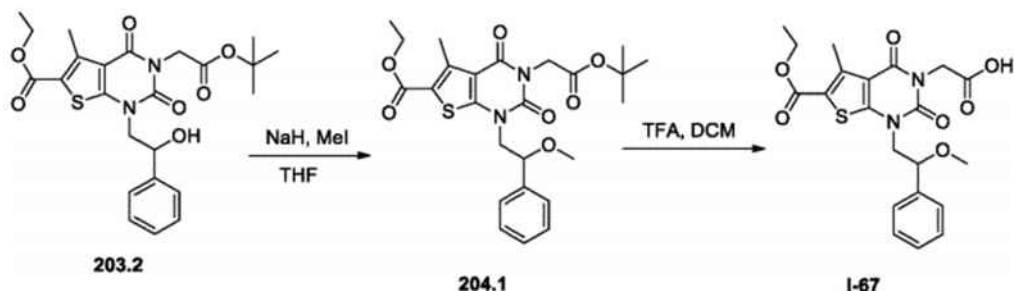
60

Ejemplo 204: Síntesis de ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-1-(2-metoxi-2-feniletíl)-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3-il]acético (I-67).

[0920]

5

10



15

20

[0921] Síntesis del compuesto 204,1. En un matraz de fondo redondo de 50 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó **203,2** (100 mg, 0,20 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (10 mL). Esto fue seguido por la adición de hidruro de sodio (8,2 mg, 0,20 mmol, 1,00 equiv). La mezcla se agitó durante 15 min a 0°C. A esto se le añadió CH₃I (43,6 mg, 0,31 mmol, 1,50 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 5 ml de NH₄Cl (ac.). La solución resultante se extrajo con 2X₅ ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/PE (1:10). Esto dio como resultado 70 mg (68 %) de **204,1** como un sólido blanco.

25

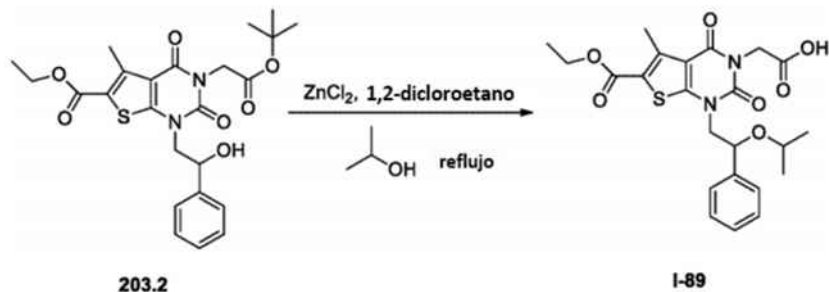
30

[0922] Síntesis del compuesto I-67. El compuesto **I-67** se preparó a partir de **204,1** de manera coherente con la Síntesis del compuesto **2,5**. Se aislaron 30,5 mg de un sólido blanco con un rendimiento del 49 %. EM (ES): *m/z* 447 (M+H)⁺, 469 (M+Na)⁺, 469 (M+Na+CH₃CN)⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,31 (t, *J*=7,2, 3H), 2,76 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,94-4,15 (m, 2H), 4,30 (q, *J*=6,6, 2H), 4,56-4,65 (m, 3H), 7,34-7,46 (m, 5H), 12,98 (s, 1H).

Ejemplo 205: Síntesis de ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-5-metil-2,4-dioxo-1-[2-fenil-2-(propan-2-iloxi)etil]-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3-il]acético (I-89).

35

40



45

50

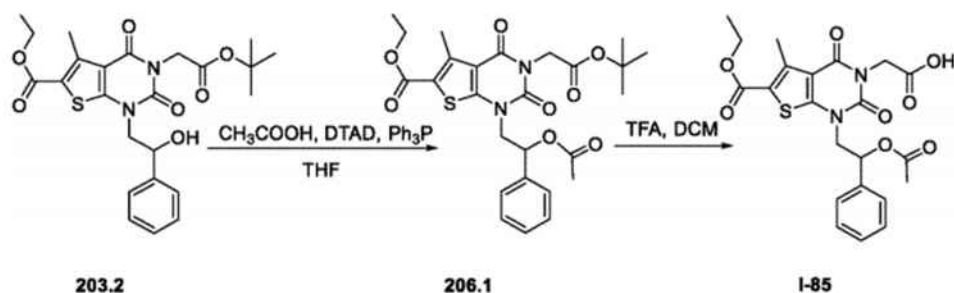
[0924] En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó **203,2** (100 mg, 0,20 mmol, 1,00 equiv), 1,2-dicloroetano (20 mL), ZnCl₂ (33 mg, 0,24 mmol, 1,18 equiv) y propan-2-ol (25 mg, 0,42 mmol, 2,03 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 50°C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). El producto bruto (110 mg) se purificó por HPLC preparativa en las siguientes condiciones (SHIMADZU): columna: SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 μm; fase móvil: agua con 0,05 % NH₄HCO₃ y CH₃CN (6,0 % CH₃CN hasta 49,0 % en 19 min); detector: 254/220 nm. La purificación proporcionó 23,8 mg (25 %) de **I-89** como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 475 (M+H)⁺, 497 (M+Na)⁺, 538 (M+Na+CH₃CN)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,85 (d, 3H), 0,95 (d, 3H), 1,33 (t, 3H), 2,77 (s, 3H), 3,46 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,34 (m, 2H), 4,61 (m, 2H), 4,81 (m, 1H), 7,34-7,42 (m, 5H).

55

Ejemplo 206: Síntesis de ácido 2-[1-[2-(acetiloxi)-2-feniletíl]-6-(etoxicarbonil)-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3-il]acético (I-85).

60

[0925]

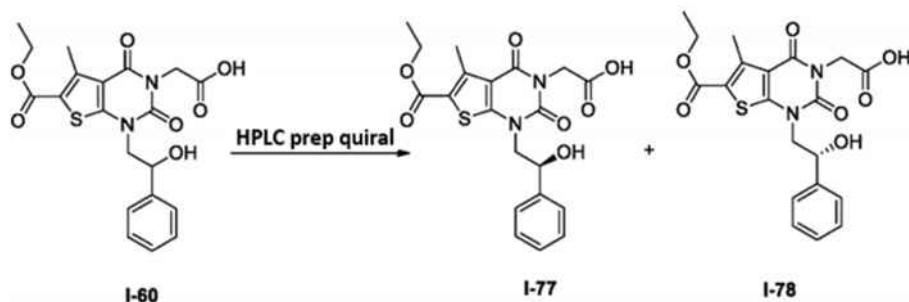


[0926] Síntesis del compuesto 206,1. En un tubo sellado de 10 mL, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó **203,2** (200 mg, 0,41 mmol, 1,00 equiv), DTAD (188 mg, 0,82 mmol, 2,00 equiv), tetrahidrofurano (5 mL), PPh₃ (214 mg, 0,82 mmol, 2,00 equiv) y ácido acético (49 mg, 0,82 mmol, 2,00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/PE (1:15). Esto dio como resultado 76 mg (35 %) de **206,1** como un sólido blanco.

[0927] Síntesis del compuesto I-85. El compuesto **I-85** se preparó a partir de **206,1** de manera análoga a 2,5. Se aislaron 23,1 mg (34 %) de un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 475 (M+H)⁺ 415 (M+H-CH₃COOH)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 1,40 (t, *J* = 7,2, 3H), 2,00 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 4,33-4,40 (m, 4H), 4,72 (t, *J* = 5,1, 2H), 6,25 (t, *J* = 7,2, 1H), 7,37-7,50 (m, 5H).

Ejemplo 207: Síntesis de ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-1-[(2S)-2-hidroxi-2-feniletil]-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3-il]acético (I-77) y Ejemplo 208: ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-1-[(2R)-2-hidroxi-2-feniletil]-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3-il]acético (I-78)

[0928]



[0929] I-60 (120 mg, 0,28 mmol, 1,00 equiv) se purificó mediante HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): columna: Chiralpak IC (SFC), 2*25 cm, 5 μm; fase móvil: hexanos y etanol (TFA al 0,1 %) (mantener en etanol al 20,0 % (TFA al 0,1 %) en 18 min); detector: UV 220/254 nm. Esto dio como resultado 24,6 mg (*t*_R = 10,1 min, 21 %) de **I-77** como un sólido blanco y 15,2 mg (12,5 min, 13 %) de **I-78** como un sólido blanco.

[0930] Datos analíticos para I-77: EM (ES): *m/z* 433 (M+H)⁺, 496 (M+Na+CH₃CN)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,32 (t, *J* = 7,2, 3H), 2,77 (s, 3H), 3,80-3,86 (m, 1H), 4,13-4,18 (m, 1H), 4,29 (q, *J* = 6,9, 2H), 4,57 (d, *J* = 6,0, 2H), 4,99 (t, *J* = 4,8, 1H), 5,90 (d, *J* = 4,4, 1H), 7,29-7,44 (m, 5H).

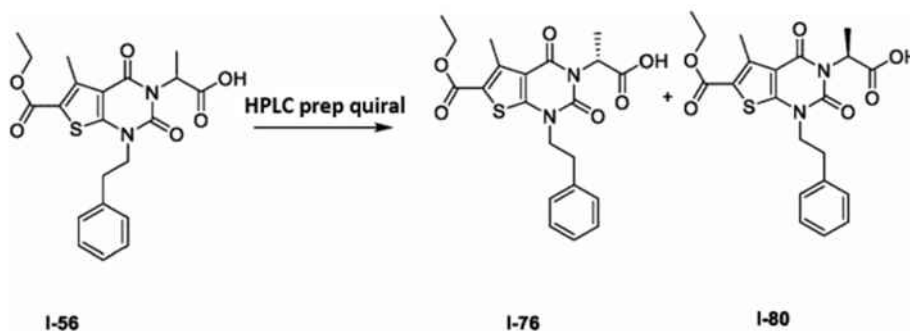
[0931] Datos analíticos para I-78: EM (ES): *m/z* 433 (M+H)⁺, 496 (M+Na+CH₃CN)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,32 (t, *J* = 7,2, 3H), 2,77 (s, 3H), 3,80-3,86 (m, 1H), 4,13-4,18 (m, 1H), 4,29 (q, *J* = 6,9, 2H), 4,57 (d, *J* = 6,0, 2H), 4,99 (t, *J* = 4,8, 1H), 5,90 (d, *J* = 4,4, 1H), 7,29-7,44 (m, 5H).

Ejemplo 209: Síntesis de ácido (2R)-2-[6-(etoxicarbonil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3-il]propanoico (I-76) y Ejemplo 210: Síntesis de (2S)-2-[6-(etoxicarbonil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3-il]propanoico (I-80).

[0932]

5

10



15 **[0933]** Los enantiómeros de **I-56** se separaron por HPLC quiral en las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): columna: Chiralpak IA, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos y etanol (0,1 % DEA) (mantener al 40,0 % de etanol (0,1 % DEA) en 20 min); detector: UV 220/254 nm. Esto dio como resultado 20 mg (tR = 5,27 min, 31 %) de **I-76** como un sólido blanco y 20 mg (tR = 10,4 min, 27 %) de **I-80** como un sólido blanco.

20 **[0934]** Datos analíticos para **I-76**: EM (ES): m/z 431 (M+H)⁺. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,29 (t, J = 9,6 Hz, 3H), 1,48 (d, J = 10,0 Hz, 3H), 2,74 (s, 3H), 3,00 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 4,12 (t, J = 10,0 Hz, 2H), 4,28 (q, J = 9,6 Hz, 2H), 5,37 (q, 1H), 7,18-7,30 (m, 5H), 12,72 (s, 1H).

25 **[0935]** Datos analíticos para **I-80**: EM (ES): m/z 431 (M+H)⁺. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,29 (t, J = 9,6 Hz, 3H), 1,42 (d, J = 9,6 Hz, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,98 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 4,12 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,27 (q, 2H), 4,96 (q, 1H), 7,19-7,32 (m, 5H).

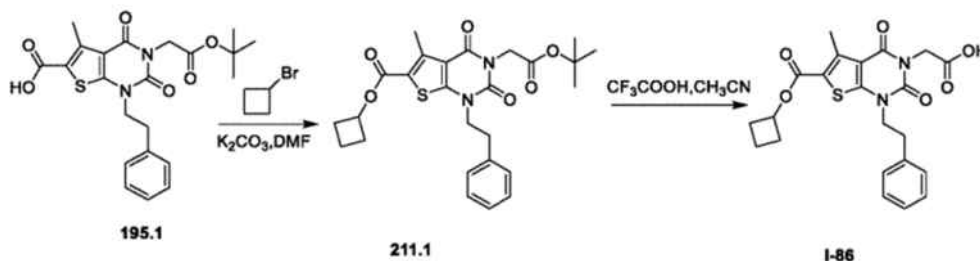
30 **Ejemplo 211: Síntesis de ácido 2-[6-(ciclobutoxicarbonil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletíl)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético (I-86).**

30

[0936]

35

40

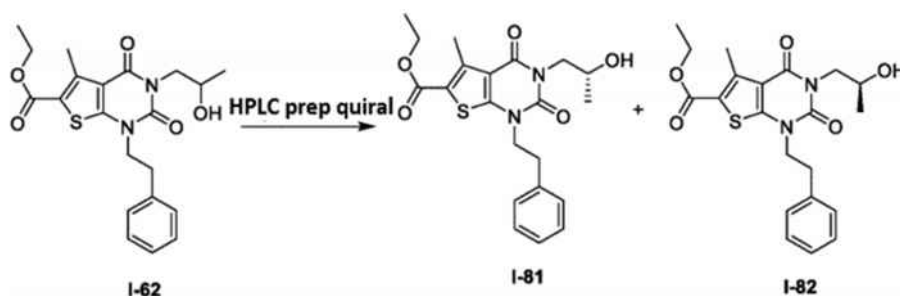


45 **[0937]** El Compuesto **I-86** se preparó a partir de **195,1** y bromociclobutano de manera análoga a la Síntesis del compuesto **I-68** (Ejemplo 195). Se aislaron 93 mg (55 %) de un sólido amarillo oscuro. EM (ES): m/z 443 (M+H)⁺. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 1,69-1,95 (m, 2H), 2,14-2,28 (m, 2H), 2,39-2,48 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 3,08-3,13 (t, 2H), 4,17-4,22 (t, 2H), 4,71 (s, 2H), 5,12-5,22 (m, 1H), 7,22-7,32 (m, 5H).

50 **Ejemplo 212: Síntesis de etil 3-[(2R)-2-hidroxiopropil]-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletíl)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]-6-carboxilato de pirimidina (I-81) y Ejemplo 213: Síntesis de etil 3-[(2S)-2-hidroxiopropil]-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletíl)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato (I-82).**

[0938]

55



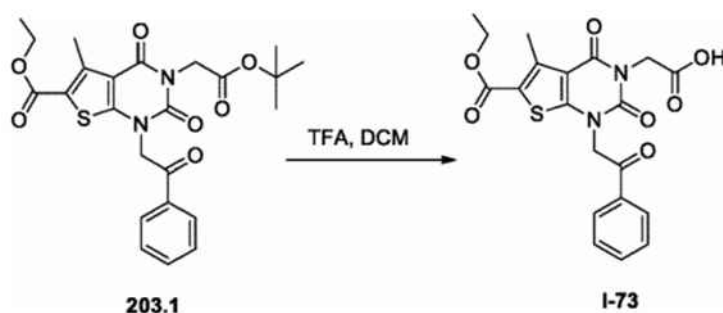
[0939] Los enantiómeros de **I-62** (250 mg) se separaron mediante HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): columna: Chiralpak IB, 2 x 25 cm, 5 μ m; fase móvil: hexanos y etanol (mantener 5,0 % de etanol en 12 min); detector: UV 220/254 nm. Esto dio como resultado 100 mg (tR = 15,2 min, 80 %) de **I-81** como un sólido blanco y 100 mg (tR = 17,6 min, 80 %) de **I-82** como un sólido blanco.

[0940] Datos analíticos para **I-81**: EM (ES): m/z 417 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,03(d, J = 5,2 Hz, 3H), 1,30 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 2,76 (s, 3H), 3,00 (m, J = 7,2 Hz, 2H), 3,70 (q, 1H), 3,95 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 4,12 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 4,28 (m, J = 7,2 Hz, 2H), 4,77 (s, 1H), 7,19-7,32 (m, 5H).

[0941] Datos analíticos para **I-82**: EM (ES): m/z 417 (M+H)⁺. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 1,03 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 1,30 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 2,76 (s, 3H), 3,00 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,70 (q, 1H), 3,95 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 4,12 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 4,28 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,77 (s, 1H), 7,19-7,32 (m, 5H).

Ejemplo 214: Síntesis de ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3-il]acético (I-73).

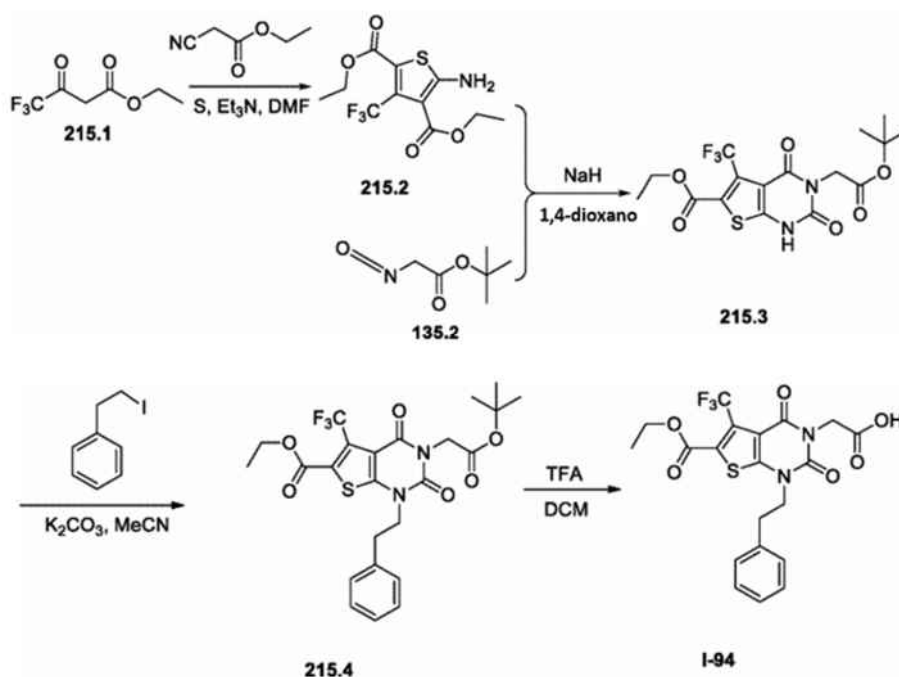
[0942]



[0943] El compuesto **I-73** se preparó a partir de **203,1** de manera análoga a la síntesis de **2,5**. Se aisló 69,2 mg (78 %) de un sólido blanco. EM (ES): m/z 431 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,26 (t, J = 7,2, 3H), 2,80 (s, 3H), 4,26 (q, J = 7,2, 2H), 4,57 (s, 2H), 5,73 (s, 2H), 7,63 (t, J = 7,6, 2H), 7,78 (t, J = 7,6, 1H), 8,12 (d, J = 7,6, 2H).

Ejemplo 215: Síntesis de ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-2,4-dioxo-1-(2-feniletíl)-5-(trifluorometil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3-il]acético (I-94).

[0944]

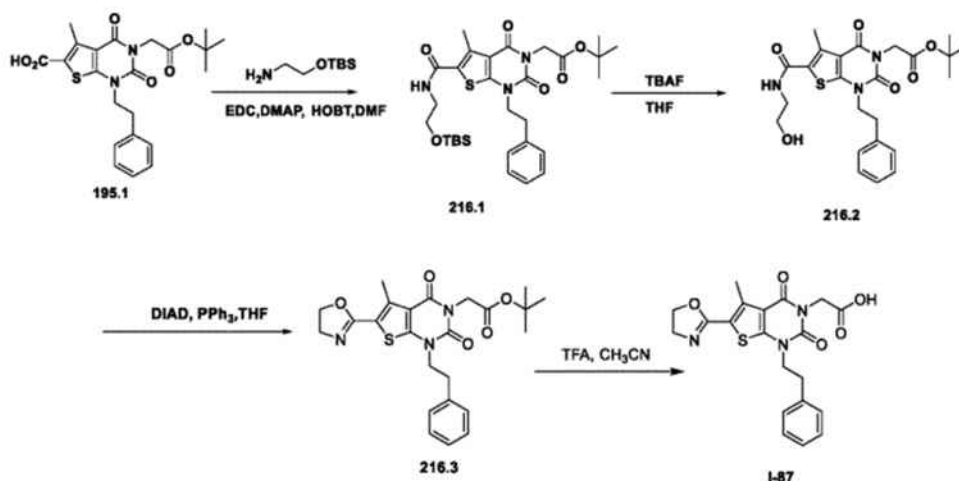


[0945] Síntesis del compuesto 215,2. En un matraz de fondo redondo de 1 L y 3 bocas se colocó S (8,84 g, 276,25 mmol, 1,00 equiv), 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo (50,8 g, 275,92 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (300 mL) y 2-cianoacetato de etilo (31,2 g, 275,83 mmol, 1,00 equiv). Esto fue seguido por la adición de trietilamina (28 g, 276,71 mmol, 1,00 equiv) gota a gota con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante 1 día adicional mientras la temperatura se mantenía a 40°C en un baño de aceite. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 500 ml de agua. La solución resultante fue **213** se extrajo con 33500 ml de éter y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:12). Esto dio como resultado 5,8 g (7 %) de **215,2** como un sólido amarillo.

[0946] Síntesis del compuesto 1-94. El compuesto **1-94** se preparó a partir de **215,2** y **135,2** de manera análoga a la Síntesis del compuesto **136,2**. Se aislaron 0,4 g de un sólido blanco con un rendimiento del 53 %. EM (ES): m/z 471 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,30 (t, *J* = 6,8, 3H), 3,02 (t, *J* = 7,2, 2H), 4,17 (t, *J* = 7,2, 2H), 4,34 (t, *J* = 7,2, 2H), 4,58 (s, 2H), 7,21-7,32 (m, 5H), 13,11 (s, 1H).

Ejemplo 216: Síntesis de ácido 2-[6-(4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletíl)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3-il]acético (I-87).

[0947]



[0948] Síntesis del compuesto 216,1. El compuesto **216,1** se preparó a partir de **195,1** de manera análoga al compuesto **136,3**. Se aisló 600 mg (89 %) de un sólido blanco.

[0949] Síntesis del compuesto 216,2. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó **216,1** (600 mg, 1,00 mmol, 1,00 equiv), oxolano (10 mL) y TBAF (300 mg, 1,15 mmol, 1,15 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/PE (1:5). La purificación proporcionó 205 mg (42 %) de **216,2** como un sólido blanco.

[0950] Síntesis del compuesto 216,3. En un matraz de fondo redondo de 10 ml se colocó **216,2** (100 mg, 0,21 mmol, 1,00 equiv), DIAD (94 mg, 0,46 mmol, 1,99 equiv), PPh₃ (107 mg, 0,41 mmol, 2,00 equiv) y tetrahydrofurano (5 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20). La purificación proporcionó 70 mg (73 %) de **216,3** como un sólido blanco.

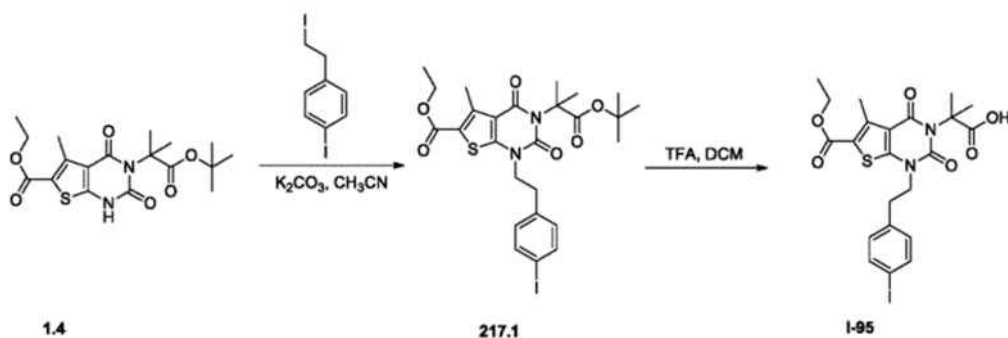
[0951] Síntesis del compuesto I-87. El compuesto **I-87** se preparó a partir de **216,3** de manera análoga a la síntesis de **2,5**. Se aislaron 2,8 mg (9 %) de **I-87** como un sólido blanco. EM (ES): m/z 414 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 2,76 (s, 1H), 3,11 (t, *J* = 8,0, 2H), 3,99 (t, *J* = 9,6, 2H), 4,17 (t, *J* = 7,6, 2H), 4,49 (t, *J* = 9,6, 2H), 4,62 (s, 2H), 7,22-7,30 (m, 5H).

Ejemplo 217: Síntesis de 2-[6-(etoxicarbonil)-1-[2-(4-yodofenil)etil]-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-95).

[0952]

5

10



15

[0953] Síntesis del compuesto 1-95. El compuesto 1-95 se preparó a partir de 1,4 y 1-yodo-4-(2-yodoetil)benceno de manera análoga a la síntesis de 136,2. EM (ES): m/z 571 (M+H)⁺, 612 (M+H+CH₃CN)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN): δ 1,32 (t, $J=7,2$, 3H), 1,67 (s, 6H), 2,71 (s, 3H), 2,98 (t, $J=7,2$, 2H), 4,05 (t, $J=7,2$, 2H), 4,28 (q, $J=7,2$, 2H), 7,01 (d, $J=8,4$, 2H), 7,62 (d, $J=8,0$, 2H).

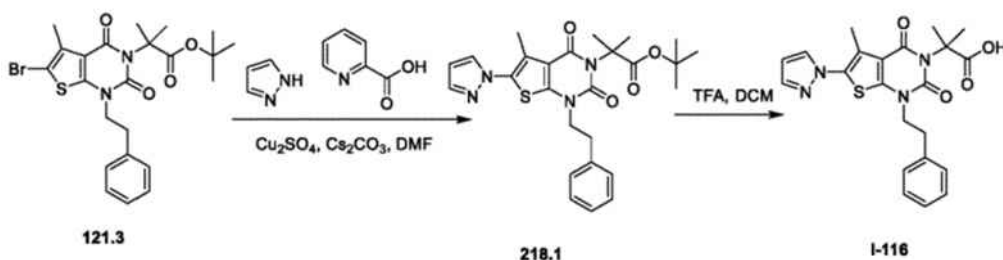
20

Ejemplo 218: Síntesis de ácido 2-metil-2-[5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletíl)-6-(1H-pirazol-1-il)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]propanoico (I-116).

[0954]

25

30



35

[0955] El Compuesto I-116 se preparó a partir de 121,3 y pirazol de manera análoga al Compuesto I-157. Se aislaron 150 mg de un sólido blanco con un rendimiento global del 30 %. EM (ES): m/z 439 (M+H)⁺, 480 (M+H+CH₃CN)⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,62 (s, 6H), 2,27 (s, 3H), 2,95 (t, $J=7,2$, 2H), 4,00 (t, $J=7,2$, 2H), 6,52 (t, $J=2,1$, 1H), 7,15-7,28 (m, 5H), 7,73 (d, $J=2,1$, 1H), 8,10 (d, $J=2,4$, 1H), 12,40 (s, 1H).

40

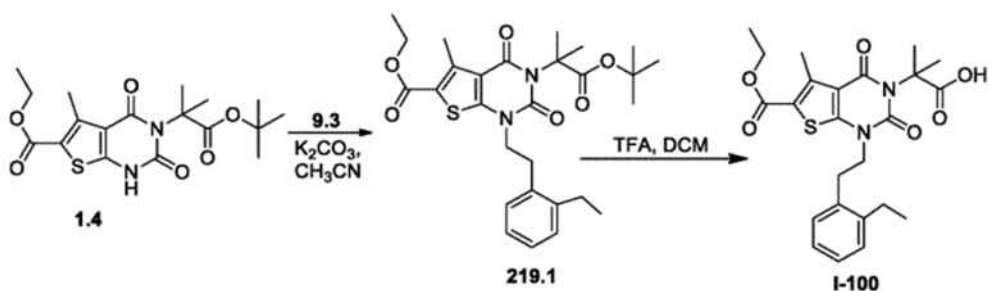
Ejemplo 219: Síntesis de ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-1-[2-(2-etilfenil)etil]-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-100).

[0956]

45

50

55



60

[0957] El compuesto I-100 se preparó a partir de 1,4 y 9,3 de manera análoga a la síntesis de 136,2. Se aislaron 0,041 g de un sólido blanco con un rendimiento global del 59 % a partir de 1,4. EM (ES): m/z 473 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 1,25 (t, $J=7,5$, 3H), 1,36 (t, $J=7,5$, 3H), 1,25 (s, 6H), 2,76 (q, $J=7,5$, 5H), 3,12 (t, $J=7,5$, 2H), 4,10 (t, $J=7,5$, 2H), 4,32 (q, $J=7,2$, 3H), 7,08-7,20 (m, 4H).

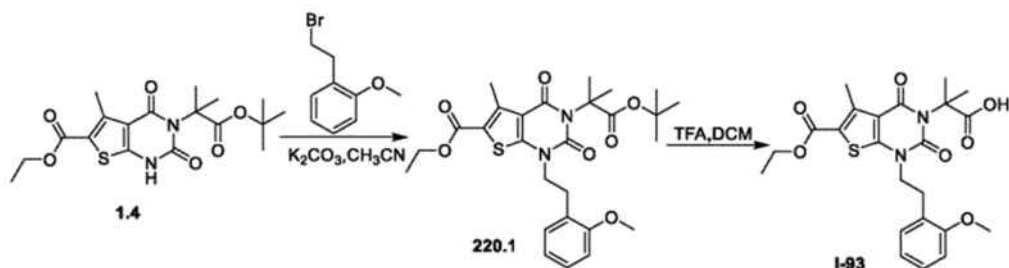
65

Ejemplo 220: Síntesis de ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-1-[2-(2-metoxifenil)etil]-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-yl]-2-metilpropanoico (I-93)

[0958]

5

10



15

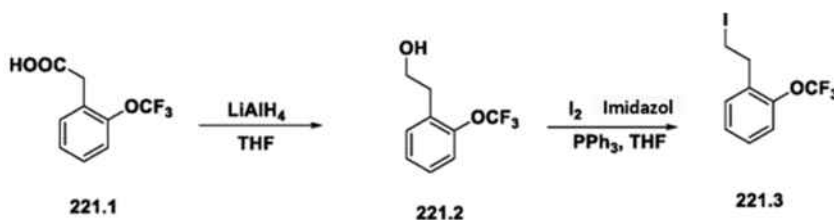
[0959] El compuesto **1-93** se preparó a partir de **1,4** y 1-(2-bromoetil)-2-metoxibenceno comercialmente disponible de manera análoga a la síntesis de **136,2**. EM (ES): m/z 475 (M+H)⁺. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 1,29~1,32 (t, 3H), 1,64 (s, 6H), 2,70 (s, 3H), 2,96~2,95 (t, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,03 ~ 4,07 (t, 2H), 4,25~4,30 (q, 2H), 6,84~6,87 (t, 1H), 6,91~6,93 (d, 1H), 7,12~7,14 (d, 1H), 7,19~7,23 (t, 1H).

Ejemplo 221: Síntesis de ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-5-metil-2,4-dioxo-1-[2-[2-(trifluorometoxi)fenil]etil]-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-106).

20

[0960]

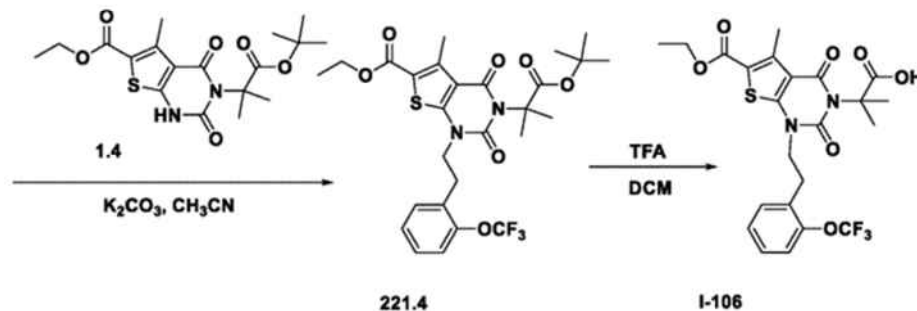
25



30

35

40



45

[0961] Síntesis del compuesto 221,2. En un matraz de fondo redondo de 100 mL se colocó ácido 2-[2-(trifluorometoxi)fenil]acético (1 g, 4,54 mmol, 1,00 equiv), THF (30 mL) y aluminio de litio (173 mg, 4,55 mmol, 1,00 equivalente). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 40 ml de NH₄Cl (ac). La solución resultante se extrajo con 3x50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20). Esto dio como resultado 300 mg (32 %) de **221,2** como un aceite incoloro.

50

55

[0962] Síntesis del compuesto 221,3. **221,3** se preparó a partir de **221,2** de manera análoga a la Síntesis del compuesto **9,3**. Se aislaron 300 mg de un aceite incoloro con un rendimiento del 65 %.

60

[0963] Síntesis del compuesto I-106. El compuesto **I-106** se preparó a partir de **221,3** y **1,4** de manera análoga a la síntesis de **136,2**. Se aisló 80 mg (rendimiento total del 60 %) como un sólido blanco. EM (ES): m/z 528,8 (M+H)⁺, 591,8 (M+Na+CH₃CN)⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,26 (t, 3H), 1,56 (s, 6H), 2,67 (s, 3H), 3,05 (t, 2H), 4,04 (t, 2H), 4,26 (q, 2H), 7,24-7,40 (m, 4H).

65

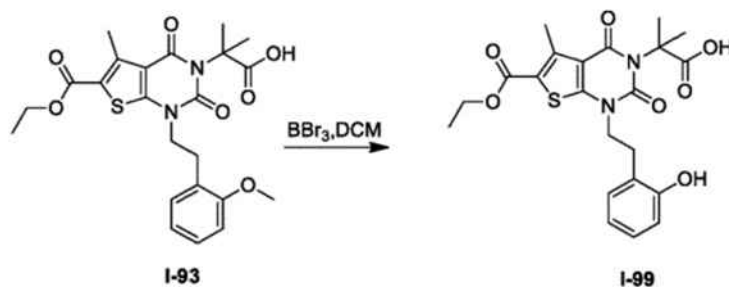
Ejemplo 222: Síntesis de ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-1-[2-(2-hidroxifenil)etil]-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (1-99).

[0964]

65

5

10



15

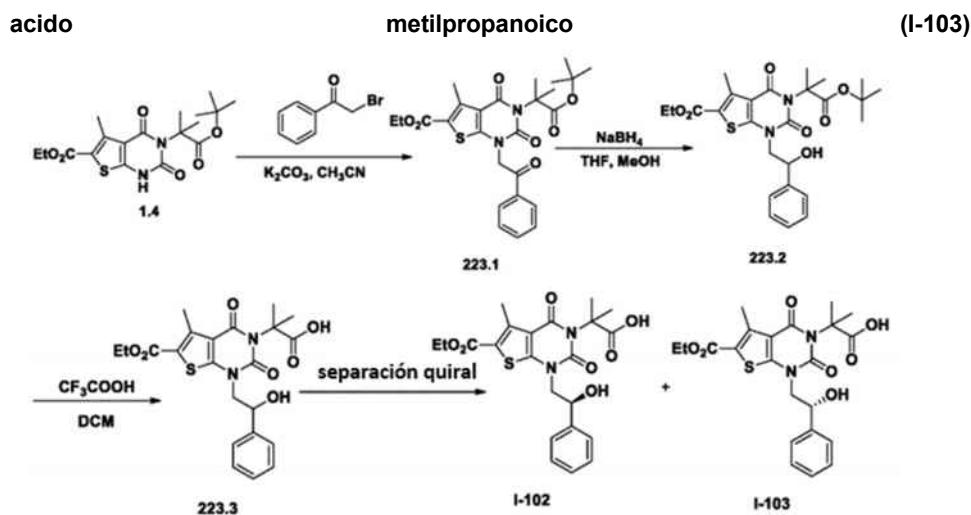
20

[0965] En un matraz de fondo redondo de 10 ml se colocó **I-93** (50 mg, 0,11 mmol, 1,00 equiv), BBr_3 (105 mg) y diclorometano (5 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 2 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 5 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/hexano (1:2). Esto dio como resultado 4,6 mg (9 %) de **I-99** como un aceite incoloro. EM (ES): m/z 461 (M+H)⁺. ¹H RMN (CD_3OD , 300Mz): δ 1,29~1,37 (t, 3H), 1,77 (s, 6H), 2,73 (s, 3H), 3,04 ~ 3,09 (t, 2H), 4,13 ~ 4,17 (t, 2H), 4,26 ~ 4,33 (q, 2H), 6,68 ~ 6,72 (m, 2H), 6,98~7,03 (m, 2H).

25

Ejemplo 223: Síntesis de ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-1-[(2S)-2-hidroxi-2-feniletíl]-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-102) y Ejemplo 224: Síntesis de ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-1-[(2S)-2-hidroxi-2-feniletíl]-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-103).

30

[0966]

35

40

45

50

[0967] Síntesis del compuesto 223,3. El compuesto **223,3** se preparó a partir de **1,4** y 2-bromo-1-feniletan-1-ona de manera análoga a la síntesis de **1-60** (Ejemplo 203). Se aislaron 140 mg de un sólido blanco con un rendimiento total del 60 % de **1,4**.

55

[0968] Síntesis del compuesto I-102 y I-103. Los enantiómeros de **223,3** (140 mg) se aislaron mediante HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): columna: Chiralpak IC (SFC), 2·25 cm, 5 μm ; fase móvil: hexanos (TFA al 0,1 %) y etanol (mantener al 10,0 % de etanol en 16 min); detector: UV 220/254 nm. Esto dio como resultado 15,9 mg (11 %) de **I-102** como un sólido blanco y 15,2 mg (11 %) de **I-103** como un sólido blanco.

60

[0969] Datos analíticos para 1-102: EM (ES): m/z 461 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,30 (t, 3H), 1,66 (s, 6H), 2,71 (s, 3H), 3,73 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,27 (m, 2H), 4,98 (q, 1H), 5,88 (d, 1H), 7,28-7,41 (m, 5H), 12,3 (s, 1H).

65

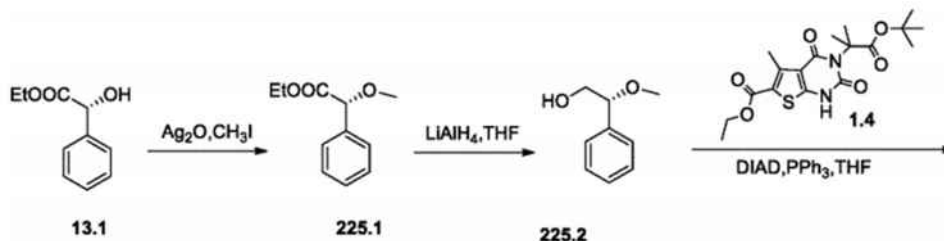
[0970] Datos analíticos para 1-103: EM (ES): m/z 461 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,30 (t, 3H), 1,66 (s, 6H), 2,71 (s, 3H), 3,73 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,27 (q, 2H), 4,98 (d, 1H), 5,88 (m, 1H), 7,28-7,41 (m, 5H), 12,3 (br s, 1H).

Ejemplo 225: Síntesis de ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-1-[(2R)-2-metoxi-2-feniletíl]-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (1-110).

[0971]

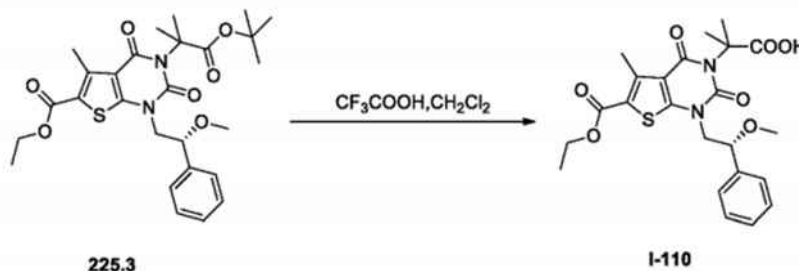
65

5



10

15



20

25

[0972] **Síntesis del compuesto 225,1.** 225,1 se preparó a partir de 13,1 de manera análoga a la síntesis de 13,2. Se aisló 1,26 g (22 %) de un aceite incoloro.

30

35

[0973] **Síntesis del compuesto 225,2.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml se colocó tetrahidrofurano (50 mL) y 225,1 (1,26 g, 6,49 mmol, 1,00 equiv). Esto fue seguido por la adición de LiAlH_4 (247 mg, 6,51 mmol, 1,00 equiv) en porciones a 0°C. La solución resultante se agitó durante 2 horas a 0°C. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 20 ml de NH_4Cl (ac.). La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/hexano (1:5). Esto dio como resultado 610 mg (62 %) de 225,2 como un aceite incoloro.

40

45

[0974] **Síntesis del compuesto I-110.** El compuesto I-110 se preparó a partir de 225,2 de manera análoga a la síntesis de 2,5. Aislado 70 mg (78 %) de un sólido blanco. EM (ES): m/z 475 (M+H)⁺. ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 1,34 (m, 3H), 1,75 (s, 6H), 2,74 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,92 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 4,66 (m, 1H), 7,37 (m, 5H).

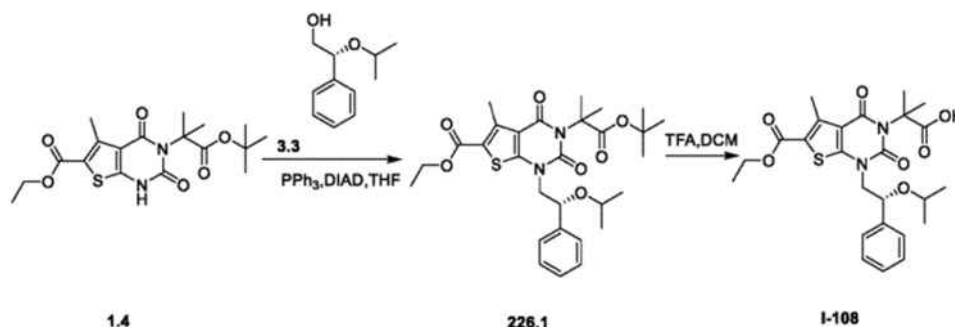
50

Ejemplo 226: Síntesis de ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-5-metil-2,4-dioxo-1-[(2R)-2-fenil-2-(propan-2-iloxi)etil]-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-108).

55

[0975]

45



50

55

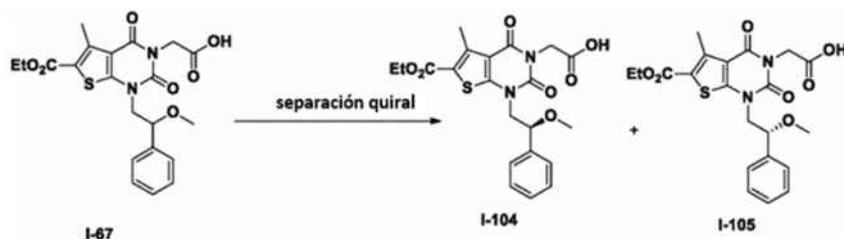
[0976] El compuesto I-108 se preparó a partir de 1,4 y 3,3 de manera análoga a la síntesis de 2,5. Se aisló 51,6 mg (22 % total) de un sólido blanco. EM (ES): m/z 503 (M+H)⁺. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,85 (d, 3H), 0,89 (d, 3H), 1,25~1,33 (t, 3H), 1,67 ~ 1,71 (d, 6H), 2,73 (s, 3H), 3,41 ~ 3,47 (m, 1H), 3,81~3,85 (m, 1H), 4,02 ~ 4,11 (m, 1H), 4,27 ~ 4,34 (m, 2H), 4,80~4,82 (m, 1H), 7,32 ~ 7,37 (m, 1H), 7,41 ~ 7,42 (d, 4H), 12,45 (s, 1H).

60

Ejemplo 227: Síntesis de ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-1-[(2S)-2-metoxi-2-feniletíl]-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético (I-104) y Ejemplo 228: Síntesis de ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-1-[(2S)-2-metoxi-2-feniletíl]-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético (I-105).

65

[0977]



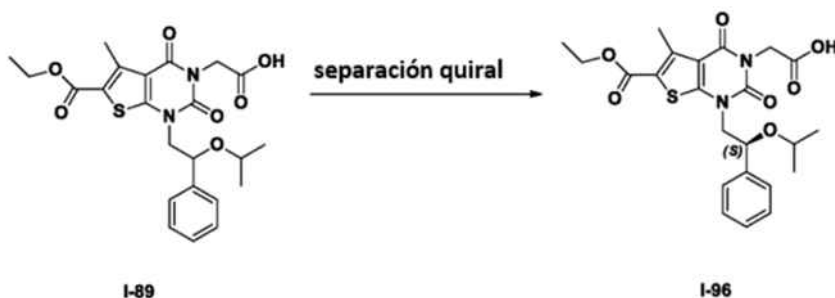
[0978] Síntesis de los compuestos I-104 y I-105. Los enantiómeros de I-67 se aislaron mediante HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): columna: Chiralpak IC (SFC), 2·25 cm, 5 μm; fase móvil: hexanos (TFA al 0,1 %) y etanol (mantener al 30,0 % de etanol durante 15 min); detector: UV 220/254 nm. Esto dio como resultado 4,4 mg de I-104 como un sólido blanco (tR = 11,52 min) y 3,7 mg de I-105 como un sólido blanco (tR = 14,07 min).

[0979] Datos analíticos para I-104: EM (ES): m/z 446,9 (M+H)⁺, 509,8 (M+Na+CH₃CN)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 1,39 (t, 3H), 2,83 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 4,02 (m, 2H), 4,16 (q, 2H), 4,70 (m, 3H), 7,33-7,46 (m, 5H).

[0980] Datos analíticos para I-105: EM (ES): m/z 446,9 (M+H)⁺, 509,8 (M+Na+CH₃CN)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 1,39 (t, 3H), 2,83 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 4,02 (m, 2H), 4,16 (q, 2H), 4,70 (m, 3H), 7,33-7,46 (m, 5H).

Ejemplo 229: Síntesis de ácido (S)-2-(6-(etoxicarbonil)-1-(2-isopropoxi-2-feniletíl)-5-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)acético (I-96).

[0981]



[0982] El enantiómero (S) de I-89 se aisló mediante HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): columna: Chiralpak IC (SFC), 2·25 cm, 5 μm; fase móvil: hexanos y etanol (0,1 % DEA) (mantener a 10,0 % de etanol (0,1 % DEA) en 25 min); detector; ultravioleta 220/254nm. Se obtuvieron 1,7 mg (tR = 14,9 min, 9 %) de producto en forma de un sólido blanco. EM (ES): m/z 475 (M+H)⁺, 497 (M+Na)⁺, 538 (M+Na+CH₃CN)⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,98 (d, 3H), 1,03 (d, 3H), 1,42 (t, 3H), 2,84 (s, 3H), 3,51 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,40 (m, 2H), 4,75 (m, 2H), 4,92 (m, 1H), 7,33-7,49 (m, 5H).

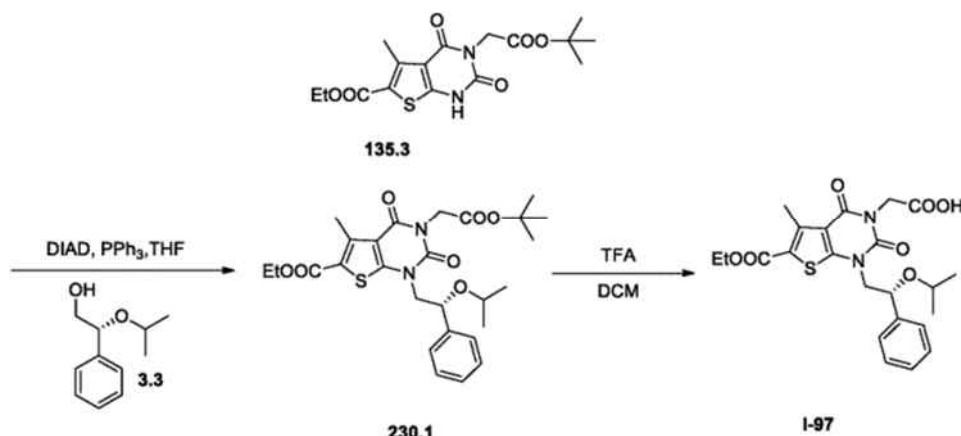
Ejemplo 230: Síntesis de ácido (R)-2-(6-(etoxicarbonil)-1-(2-isopropoxi-2-feniletíl)-5-metilo-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)acético (I-97).

[0983]

5

10

15



[0984] El compuesto **I-97** se preparó a partir de **135,3** y **3,3** de manera análoga a la Síntesis del compuesto **2,5**. Se aislaron 180 mg de un sólido blanco ($t_R = 17,8$ min) con un rendimiento global del 21 %. EM (ES): m/z (M+H)⁺ 475. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 0,90(d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 0,97(d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,35 (t, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,32 (m, 2H), 4,68 (m, 2H), 4,89 (m, 1H), 7,25-7,44 (m, 5H).

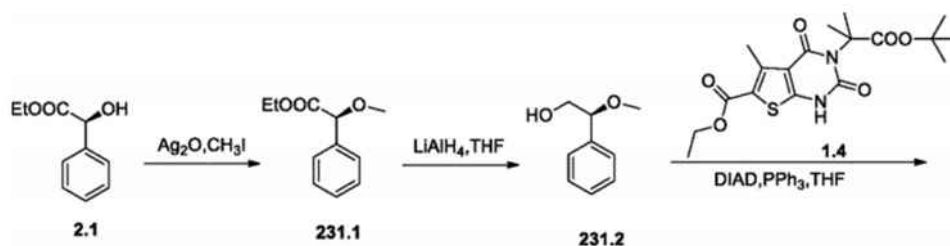
25

Ejemplo 231: Ácido 2-[6-(etoxicarbono)-1-[(2S)-2-metoxi-2-feniletíl]-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-111).

[0985]

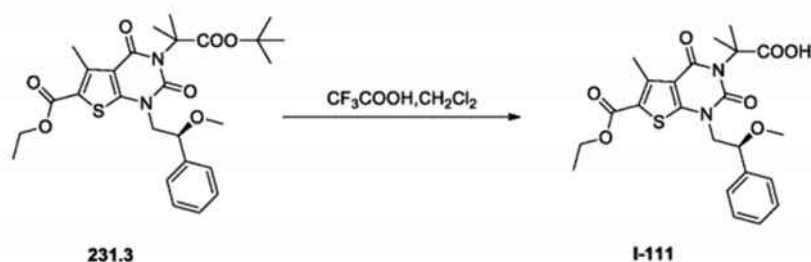
30

35



40

45



[0986] El Compuesto **I-111** se preparó a partir de **2,1** y **1,4** de manera análoga a la Síntesis del compuesto **I-110** (Ejemplo 225). Se aislaron 65 mg de un sólido blanco con un rendimiento del 11 % de **2,1**. EM (ES): m/z 475 (M+H)⁺. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 1,34 (t, 3H), 2,00 (s, 6H), 2,74 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,93 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,28 (q, 2H), 4,65 (m, 1H), 7,34 (m, 5H).

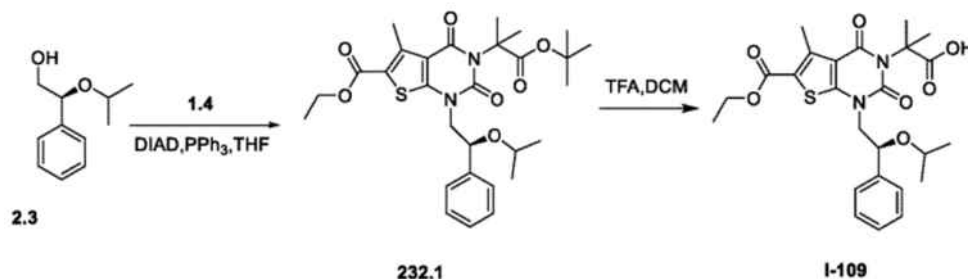
Ejemplo 232: Síntesis de ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-5-metil-2,4-dioxo-1-[(2S)-2-fenil-2-(propan-2-iloxi)etil]-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-109).

[0987]

60

5

10



15

[0988] El compuesto **1-109** se preparó a partir de **2,3** y **1,4** de manera análoga a la síntesis de **2,5**. Se aislaron 11,3 mg de un sólido blanco con un rendimiento global del 10 % de **1,4**. EM (ES): m/z 503 (M+H)⁺. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,97~1,04 (m, 6H), 1,37~1,41 (t, 3H), 1,79~1,81 (d, 6H), 2,79 (s, 3H), 3,48~3,51 (m, 1H), 3,82~3,87 (m, 1H), 4,14~4,17 (m, 1H), 4,32~4,38 (m, 2H), 4,87~4,92 (m, 1H), 7,31~7,34 (m, 1H), 7,38~7,42 (t, 2H), 7,45~7,47 (d, 2H).

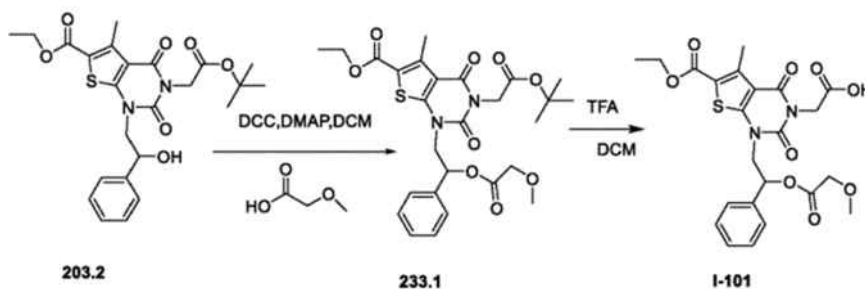
20

Ejemplo 233: Síntesis de ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-1-[2-[(2-metoxiacetil)oxi]-2-feniletil]-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético (I-101).

[0989]

25

30



35

[0990] **Síntesis del compuesto 233,1** En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó **203,2** (200 mg, 0,41 mmol, 1,00 equiv), DCC (101 mg, 0,49 mmol, 1,20 equiv), 4-dimetilaminopiridina (90 mg, 0,74 mmol, 1,80 equiv), diclorometano (10 mL) y ácido 2-metoxiacético (73 mg, 0,81 mmol, 1,98 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto resultó en 190 mg (85 %) de **233,1**.

40

45

[0991] **Síntesis del compuesto I-101.** El compuesto **1-101** se preparó a partir de **233,1** de manera análoga a la Síntesis del compuesto **2,5**. Se aisló 60,4 mg (67 %) de un sólido blanco. EM (ES): m/z 527 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,33 (t, 3H), 2,74 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,91 (d, 1H), 4,09 (d, 1H), 4,34 (m, 4H), 4,53 (s, 2H), 6,18 (m, 1H), 7,35-7,44 (m, 5H) 13,05 (br s, 1H).

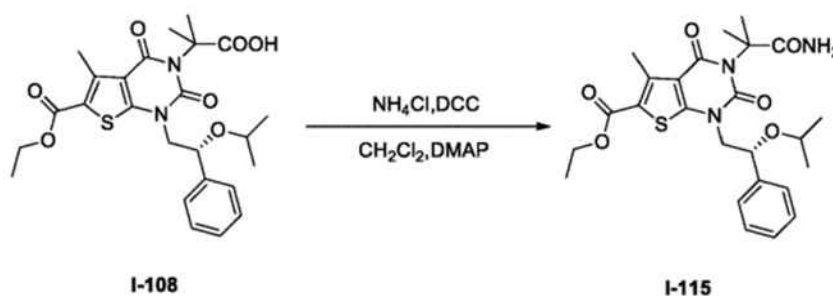
Ejemplo 234: Síntesis de 3-(1-carbamoil-1-metiletil)-5-metil-2,4-dioxo-1-[(2R) de etilo]-2-fenil-2-(propan-2-iloxi)etil]-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato (I-115).

50

[0992]

55

60



65

[0993] Se preparó el compuesto **I-115** a partir de **I-108** (Ejemplo 226) y cloruro de amonio de manera análoga a la síntesis de **I-121** (Ejemplo 4). Se aisló 0,059 g (42 %) de un sólido blanco. EM (ES): m/z 524 (M+Na)⁺. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 0,90 (m, 6H), 1,26 (t, 3H), 1,63 (d, $J = 8,1$ Hz, 6H), 3,29 (s, 3H), 3,40 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 4,74 (m, 1H), 7,23 (m, 5H).

Ejemplo 235: Síntesis de etil 3-(carbamoilmetil)-5-metil-2,4-dioxo-1-[(2R)-2-fenil-2-(propan-2-iloxi)etil]-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato (1-112).

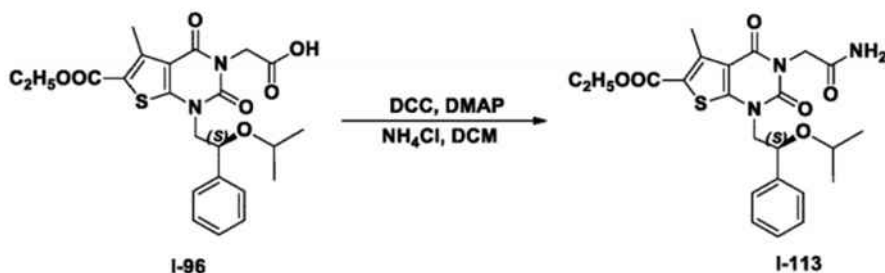
5 [0994]



20 [0995] Se preparó el compuesto **I-112** a partir de **I-97** (Ejemplo 230) y cloruro de amonio de manera análoga a la síntesis de **I-121** (Ejemplo 4). Se aisló 53,7 mg (41 %) de un sólido blanco. EM (ES): m/z 474 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 0,97 (d, 3H), 0,99 (d, 3H), 1,37 (t, 3H), 2,78 (s, 3H), 3,49 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 4,15 (dd, 1H), 4,32 (q, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,87 (m, 1H), 7,25-7,44 (m, 5H).

25 **Ejemplo 236: Síntesis de etil 3-(carbamoilmetil)-5-metil-2,4-dioxo-1-[(2S)-2-fenil-2-(propan-2-iloxi)etil]-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato (1-113).**

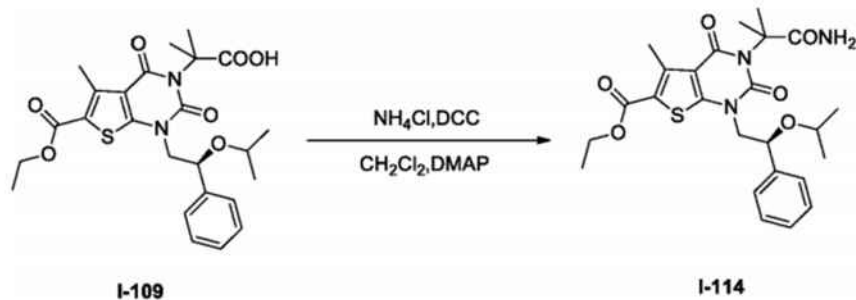
[0996]



40 [0997] El compuesto **1-113** se preparó a partir de **I-96** (Ejemplo 229) y cloruro de amonio de manera análoga a la síntesis de **1-121** (Ejemplo 4). EM (ES): m/z 474 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 0,97 (d, 3H), 0,99 (d, 3H), 1,37 (t, 3H), 2,78 (s, 3H), 3,49 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 4,15 (dd, 1H), 4,32 (q, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,87 (m, 1H), 7,25-7,44 (m, 5H).

45 **Ejemplo 237: Síntesis de etil 3-(1-carbamoil-1-metiletil)-5-metil-2,4-dioxo-1-[(2S)-2-fenil-2-(propan-2-iloxi)etil]-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato (1-114).**

[0998]



60 [0999] Se preparó el compuesto **I-114** a partir de **I-109** (Ejemplo 232) y cloruro de amonio de manera análoga a la síntesis de **1-121** (Ejemplo 4). Se aisló 0,064 g (64 %) de un sólido blanco. EM (ES): m/z 524 (M+H)⁺. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 0,89 (m, 6H), 1,26 (q, 3H), 1,62 (d, J = 8,7 Hz, 6H), 2,67 (s, 3H), 3,38 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 4,75 (m, 1H), 7,35 (m, 5H).

Ejemplo 238: Síntesis de ácido 2-[1-[(2R)-2-[(4-hidroxiciclohexil)oxi]-2-feniletíl]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-165).

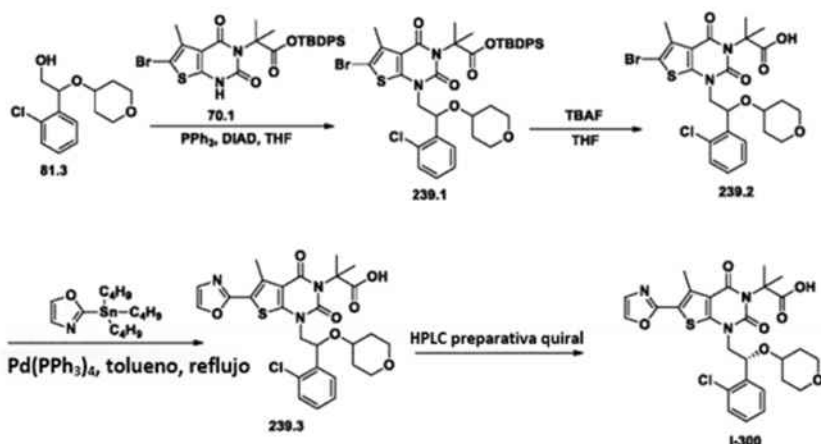
[1000]



[1001] El enantiómero (*R*) del compuesto **46,2** (30 mg) se aisló mediante HPLC preparativa en las siguientes condiciones (Waters): Columna: XBridge Shield RP18 OBD 5 μm , 19 \times 150 mm; fase móvil: agua (50 mM NH_4HCO_3) y CH_3CN (6,0 % CH_3CN hasta 50,0 % en 14 min); detector: UV 254/220 nm. Se obtuvieron 11,1 mg de **I-165** ($t_R = 8,82$) como un sólido blanco. EM (ES): m/z 554 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 576 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 617 ($\text{M}+\text{Na}+\text{CH}_3\text{CN}$)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 1,29-1,38 (m, 6H), 1,44-1,64 (m, 2H), 1,75 (s, 6H), 2,77 (s, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 4,95 (m, 1H), 7,24-7,45 (m, 6H), 7,94 (s, 1H).

Ejemplo 239: Síntesis de 2-[1-[(2R)-2-(2-clorofenil)-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-300).

[1002]



[1003] **Síntesis del compuesto 239,2.** El compuesto **239,2** se preparó a partir de **70,1** y **81,3** de manera análoga a **I-264** (Ejemplo 96). Se aislaron 180 mg de un aceite incoloro con un rendimiento del 36 % de **70,1**.

[1004] **Síntesis del compuesto 239,3.** El compuesto **239,3** se preparó a partir de **239,2** de manera análoga a la síntesis de **1-120** (Ejemplo 2). Aislado a 40 mg (23 %) de un aceite incoloro.

[1005] **Síntesis del compuesto 1-300.** El producto bruto (41 mg) se purificó mediante HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): Columna: Chiralpak IA, 2 x 25 cm, 5 μm ; fase móvil: hexanos e IPA (mantener al 20 % de IPA durante 22 min); detector: UV 220/254 nm. La purificación proporcionó 2,8 mg (7 %) del Compuesto **1-300** como un sólido blanco. EM (ES): m/z 574 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,00 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz), 7,45 (m, 2H), 7,35 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz), 7,29 (s, 1H), 5,49 (q, 1H, $J = 5,1$ Hz), 4,32 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,52 (m, 2H).

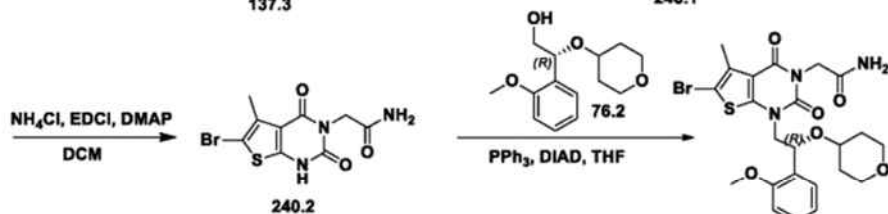
Ejemplo 240: Síntesis de 6-bromo-1-1(2R)-2-(2-metoxifenil)-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-3-(4H-1,2,4-triazol)-3-ilmetil]-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4-diona(I-301).

[1006]

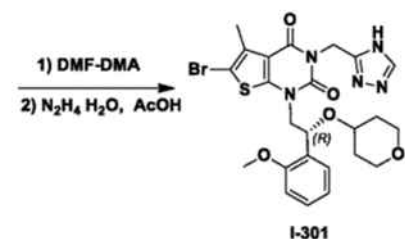
5



10



15



20

25 **[1007] Síntesis del compuesto 240,1.** El compuesto 240,1 se preparó a partir de 137,3 de manera análoga a la síntesis de 136,2 a partir de 136,1. Se aisló 1,9 g de un sólido blanco con un rendimiento del 97 %.

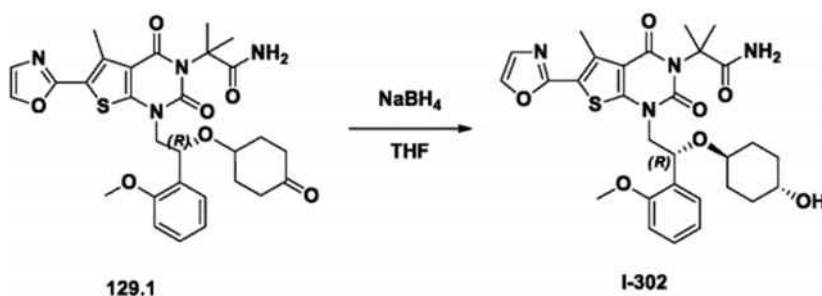
30 **[1008] Síntesis del compuesto 240,3.** El compuesto 240,3 se preparó a partir de 240,1 y 76,2 de manera análoga a la síntesis de I-285 a partir de 141,1 (Ejemplo 141). Se aislaron 106 mg de un sólido blanco con un rendimiento global del 6 %.

35 **[1009] Síntesis del compuesto 1-301.** El compuesto 1-301 se preparó a partir de 240,3 de manera análoga a la síntesis de I-289 a partir de I-285 (Ejemplo 145). Se aislaron 40 mg de un sólido blanco con un rendimiento del 43 %. EM (ES): m/z 576 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, *d*₆-DMSO): δ 13,81 (1H, br s), 8,42 (1H, s), 7,49-7,46 (1H, dd, *J* 1 = 7,2 Hz, *J* 2 = 1,5 Hz), 7,31 (1H, m), 7,05-6,98 (2H, m), 5,23-5,16 (3H, m), 4,15-4,09 (1H, m), 3,77-3,75 (4H, m), 3,53-3,48 (2H, m), 3,29-3,24 (2H, m), 2,36 (3H, s), 1,59 (2H, m), 1,28-1,15 (2H, m).

40 **Ejemplo 241: Síntesis de 2-[1-[(2R)-2-[(4-hidroxiciclohexil)oxi]-2-(2-metoxifenil)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3-il]-2-metilpropanamida (I-302).**

45 **[1010]**

45



50

55 **[1011]** El compuesto 1-302 se preparó a partir de 129,1 de manera análoga a la síntesis de I-279 a partir de 129,1. El enantiómero deseado se aisló mediante HPLC preparativa en las siguientes condiciones (Waters): Columna: HPrepC-012(T) Xbridge Prep Phenyl 5 μm, 19*150 mm; fase móvil: agua (50 mM NH₄HCO₃) y CH₃CN (30,0 % CH₃CN hasta 70,0 % en 15 min); detector: 254/220 nm. Esto dio como resultado 17,4 mg (3 %) de I-302 (9,34 min) como un sólido blanco. EM (ES): 226 m/z 605 (M+Na)⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,02-1,08 (m, 4H), 1,21 (m, 1H), 1,59 (m, 4H), 1,66 (d, 6H), 2,74 (s, 3H), 3,17 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,99 (m, 2H), 4,29 (s, 1H), 5,28 (t, 1H), 6,79-7,28 (m, 4H), 7,30 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 8,21 (s, 1H).

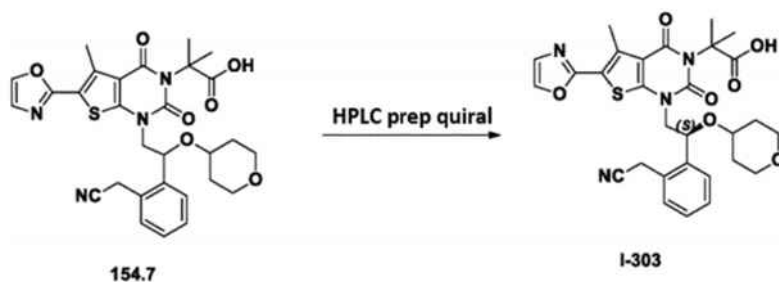
60 **Ejemplo 242: Síntesis de ácido (S)-2-(1-(2-(2-(cianometil)fenil)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)etil)-5-metil-6-(oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-3(4H)-il)-2-metilpropanoico (I-303).**

65

[1012]

5

10



15

[1013] El enantiómero S de **154,7** se aisló mediante HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones: columna: CHIRALPK IC-3; fase móvil: hexanos (0,1 % AcOH):IPA = 70:30; detector: UV 254 nm; tiempo de retención: 23,375 min. Se obtuvieron 11,4 mg (sólido blanco) del producto deseado. EM (ES): m/z 579 (M+H)⁺, 601 (M+Na)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,41 (br s, 1 H), 8,26 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,49-7,42 (m, 4H), 5,12 (d, 1H), 4,31-4,16 (m, 3H), 3,70 (s, 1H), 3,53 (d, 1H), 3,43-3,32 (m, 2H), 3,25-3,20 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 1,72-1,62 (m, 8H), 1,33-1,21 (m, 2H).

20

Ejemplo 243: Síntesis de 2-(1-((R)-2-(((1*r*,4*R*)-4-hidrox ciclohexil)oxi)-2-(2-isopropoxifenil)etil)-5-metil-6-(oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-3(4H)-il)-2-metilpropanamida (I-304) y **Ejemplo 244:** Síntesis de 2-(1-((R)-2-(((1*s*,4*S*)-4-hidrox ciclohexil)oxi)-2-(2-isopropoxifenil)etil)-5-metil-6-(oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-3(4H)-il)-2-metilpropanamida (I-305).

25

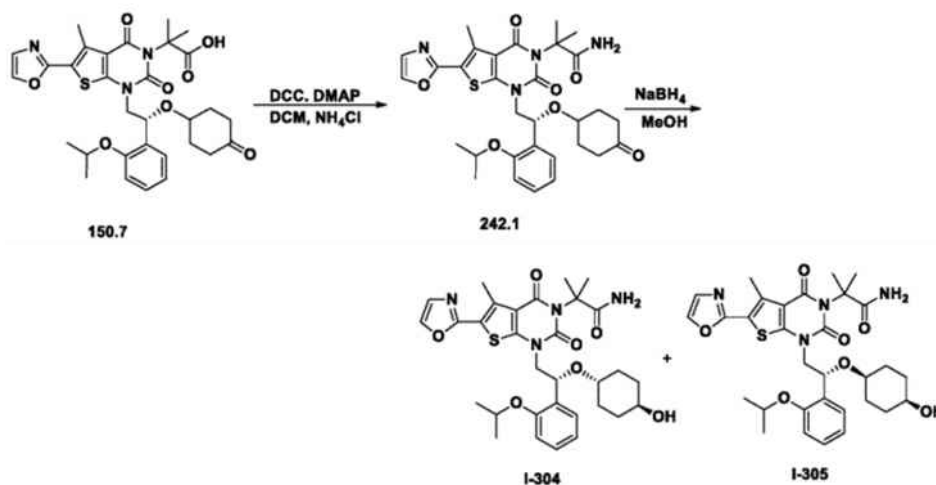
[1014]

30

35

40

45



[1015] Síntesis del compuesto **242,1**. El compuesto **242,1** se preparó a partir de **150,7** de manera análoga a I-121 (Ejemplo 4). Se aisló 1,6 g (84 %) de un sólido blanco.

50

[1016] Síntesis de los compuestos **1-304** y **1-305**. En un matraz de fondo redondo de 50 mL se colocó **242,1** (1,6 g, 2,63 mmol, 1,00 equiv) y metanol (20 mL). A esto le siguió la adición de NaBH₄ (208 mg, 5,50 mmol, 2,09 equivalentes) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina desarrollada con diclorometano/MeOH/HOAc (30:1:0,15). Esto dio como resultado 86,4 mg (5 %) de **1-304** como un sólido blanco y 270 mg (17 %) de **1-305** como un sólido blanco.

55

[1017] Datos analíticos para **1-304**: EM (ES): m/z 633 (M+Na)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,15-1,39 (m, 10H), 1,69-1,80 (m, 10H), 2,82 (s, 3H), 3,17 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 5,42 (t, 1H), 6,99 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 8,01 (s, 1H).

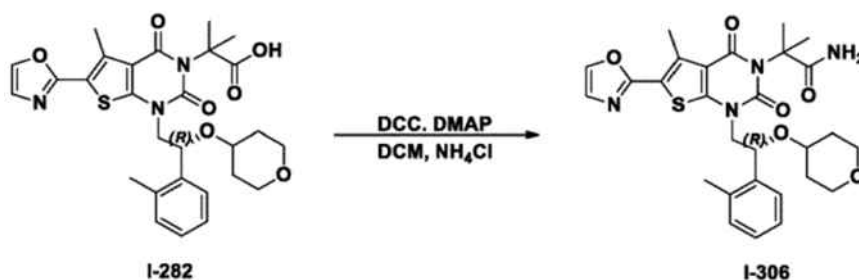
60

[1018] Datos analíticos para **1-305**: EM (ES): m/z 633 (M+Na)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,31-1,49 (m, 12H), 1,70-1,83 (m, 8H), 2,82 (s, 3H), 3,50 (m, 1H), 4,02-4,22 (m, 2H), 4,69 (m, 1H), 5,43 (t, 1H), 6,99 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,98 (s, 1H).

65

Ejemplo 244: Síntesis de 2-[1-[(2*R*)-2-[(4-hidrox ciclohexil)oxi]-2-[2-(propan-2-iloxi)fenil]etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*-tieno[2,3-*d*]pirimidin-3-*il*]-2-metilpropanamida (I-306).

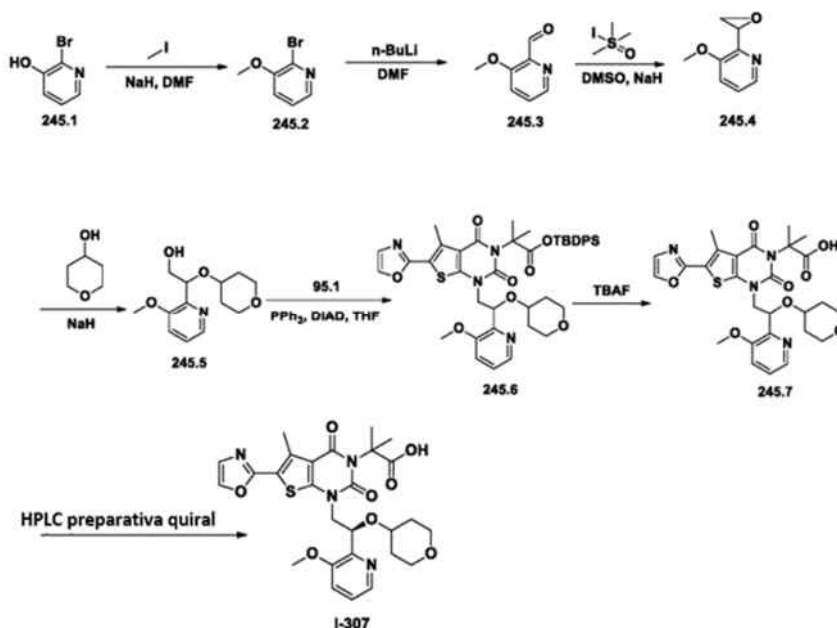
[1019]



[1020] El compuesto **I-306** se preparó a partir de **I-282** de manera análoga a la síntesis de **I-121** (Ejemplo 4). EM (ES): m/z 575 ($M+Na$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,12-1,30 (m, 2H), 1,58-1,71 (m, 8H), 2,43-2,51 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 3,19-3,24 (m, 2H), 3,33-3,49 (m, 2H), 3,51-3,53 (m, 1H), 4,17-4,20 (m, 1H), 5,10-5,13 (m, 1H), 6,80 (br s, 1H), 7,20 (br s, 1H), 7,21-7,31 (m, 3H), 7,40 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 8,24 (s, 1H).

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

[1021]



[1022] **Síntesis del compuesto 245,4.** El compuesto **245,4** se preparó a partir de **245,1** de manera análoga a la síntesis de **149,4** a partir de **149,1**. Se aislaron 500 mg de un aceite amarillo con un rendimiento global del 5 %.

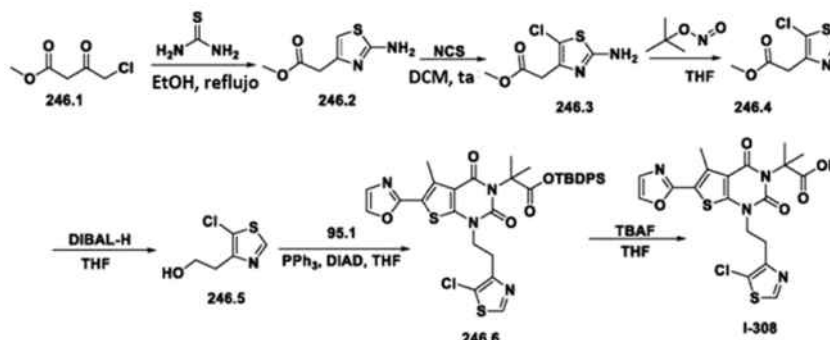
[1023] **Síntesis del compuesto 245,5.** El compuesto **245,5** se preparó a partir de **245,4** de manera análoga a la síntesis de **73,2** a partir de **73,1**. Aislado 200 mg (24 %) de un aceite incoloro.

[1024] **Síntesis del compuesto 1-307.** El Compuesto **1-307** se preparó a partir de **245,4** de manera análoga a la Síntesis del compuesto **1-265** (Ejemplo 97). Purificación: **1-307** (20 mg) se aisló mediante HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): Columna: Chiralpak IC, 2 x 25 cm, 5 μm; fase móvil: hexanos y EtOH (HAC al 0,1 %) (mantener en EtOH al 30,0 % (HAC al 0,1 %) durante 13 min); detector: UV 254/220 nm. Se aislaron 2,4 mg de 1-307 (tiempo de retención 10,9 min) como un sólido blanco. EM (ES): m/z 571 ($M+H$)⁺, 593 ($M+Na$)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 1,33-1,48 (m, 2H), 1,67-1,75 (m, 8H), 2,67 (s, 3H), 3,21 (m, 2H), 3,63-3,70 (m, 6H), 4,32 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 6,20 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,82 (s, 1H), 8,09 (m, 1H).

Ejemplo 246: Síntesis de ácido 2-[1-[2-(5-cloro-1,3-tiazol-4-il)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-

tieno[2,3-*d*]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-308).

[1025]



[1026] **Síntesis de 246,2.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1000 ml se colocó 4-cloro-3-oxobutanoato de metilo (28 g, 185,97 mmol, 1,00 equiv), tiourea (15,2 g, 199,68 mmol, 1,07 equiv) y etanol (400 ml, 46,69 equivalente). La solución resultante se calentó a reflujo durante 4 horas. Los sólidos se recogieron por filtración. Se obtuvieron 20 g (62 %) de **246,2** como un sólido amarillo claro.

[1027] **Síntesis de 246,3.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml se colocó **246,2** (10 g, 58,07 mmol, 1,00 equiv) y diclorometano (40 mL). Esto fue seguido por la adición de NCS (7,76 g, 58,11 mmol, 1,00 equiv) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación proporcionó 1 g (en bruto) de **246,3** como un sólido amarillo.

[1028] **Síntesis de 246,4.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml se colocó **246,3** (1 g, 4,84 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (40 mL) y nitrito de terc-butilo (8,98 g, 87,08 mmol, 18,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). La purificación proporcionó 200 mg (22 %) de **246,4** como un aceite amarillo.

[1029] **Síntesis de 246,5.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó **246,4** (200 mg, 1,04 mmol, 1,00 equiv) y tetrahidrofurano (50 mL). Esto fue seguido por la adición de DIBAL-H (5 ml, 25 % en tolueno) gota a gota con agitación a -78 °C. La solución resultante se agitó durante 0,5 h a -78 °C. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 50 ml de NH₄Cl (ac). La solución resultante se extrajo con 3x100 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación proporcionó 40 mg (23 %) de **246,5** como un aceite amarillo.

[1030] **Síntesis del compuesto I-308.** El Compuesto **I-308** se preparó a partir de **246,5** y **95,1** de manera análoga a la Síntesis del compuesto **1-264** (Ejemplo 96). Se aislaron 11,2 mg (14 % de **95,1**) de **I-308** como un sólido blanco. EM (ES): *m/z* 481 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,67 (s, 6H), 2,75 (s, 3H), 3,09-3,13 (t, 2H), 4,14-4,18 (t, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 8,24 (s, 1H).

[1031] Se prepararon compuestos adicionales de una manera sustancialmente similar a la descrita anteriormente. Los datos de espectroscopia de masas se proporcionan en la Tabla 1, *supra*.

[1032] En ciertas formas de realización, los compuestos de la presente invención se ensayan como inhibidores de ACC utilizando métodos conocidos en la técnica, incluidos los contenidos en Harwood et al. Los inhibidores de acetil-CoA carboxilasa de biperidilcarboxamida N-sustituída no selectiva de isoenzimas reducen las concentraciones de malonil-CoA tisular, inhiben la síntesis de ácidos grasos y aumentan la oxidación de ácidos grasos en células cultivadas y en animales de experimentación, J. Biol. Chem., 2003, vol. 278, 37099-37111. En algunas formas de realización, los ensayos usados se seleccionan de ensayos de inhibición de la enzima ACC *in vitro*, ensayos de cultivo celular *in vitro* y ensayos de eficacia *in vivo* en animales. En algunas formas de realización, los resultados del ensayo para compuestos de la presente invención se comparan con los resultados obtenidos para inhibidores conocidos de ACC o enzimas relacionadas. En algunas formas de realización, el inhibidor de ACC utilizado para la comparación es CP-640186 o sorafenato A.

[1033] Los compuestos de la presente invención se evaluaron en un ensayo de inhibición de ACC *in vitro* como se describe por Harwood, et al, 2003.

Ejemplo 247

Ensayo de inhibición de acetil-CoA carboxilasa (ACC) *in vitro*

[1034] A continuación se muestra un procedimiento ejemplar para el ensayo de inhibición de ACC *in vitro*, que puede usarse para determinar la acción inhibitoria de los compuestos de la invención hacia ACC1 o ACC2. Se utilizó el kit de ensayo de quinasa ADP-Glo™ de Promega. El ensayo de quinasa ADP-Glo™ es un ensayo de detección de ADP luminiscente para medir la actividad enzimática mediante la cuantificación de la cantidad de ADP producido durante una reacción enzimática. El ensayo se realiza en dos pasos; Primero, después de la reacción enzimática, se agrega un volumen igual de reactivo ADP-Glo™ para terminar la reacción y agotar el ATP restante. En segundo lugar, se añade el reactivo de detección de quinasa para convertir simultáneamente ADP en ATP y permitir que se mida el ATP recién sintetizado mediante una reacción de luciferasa/luciferina. La luminiscencia se puede correlacionar con las concentraciones de ADP mediante el uso de una curva de conversión de ATP a ADP. El procedimiento detallado es el siguiente. Se añadieron 50 µl del compuesto que se estaba analizando (600 µM en DMSO) a una placa de dilución de 384 pocillos. El compuesto se diluyó 1:3 sucesivamente en DMSO para cada fila de 11 pocillos. Se añadieron 5 µl de solución de trabajo de ACC2 a la placa de ensayo Optiplate blanca de 384 pocillos. 0,5 µl de solución de compuesto diluido en cada columna desde el paso 2 hasta la placa de ensayo, cada fila contiene 2 réplicas. Para las últimas 2 filas, agregue 0,5 µl de control negativo (DMSO) en una fila y 0,5 µl de control positivo (compuesto 1-97) en la otra. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadieron 5 µl de solución de trabajo de sustrato a cada pocillo para iniciar la reacción. Las concentraciones finales de la reacción de ACC2 consisten en: ACC2 5 nM, ATP 20 µM, acetil-CoA 20 µM, NaHCO₃ 12 µM, Brij35 al 0,01 %, DTT 2 µM, DMSO al 5 %, concentraciones del compuesto de prueba: 30 µM, 10 µM, 3,33 µM, 1,11 µM, 0,37 µM, 0,123 µM, 0,0411 µM, 0,0137 µM, 0,00457 µM, 0,00152 µM y 0,00051 µM. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 60 minutos. Se añadieron 10 µl de reactivo ADP glo. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añadieron 20 µl de reactivo de detección de quinasa. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 40 minutos, luego se leyeron en un lector de placas Perkin Elmer EnVision 2104 para determinar la luminiscencia como unidades de luz relativa (RLU).

[1035] Se promediaron los datos para cada concentración, así como los controles positivo y negativo, y se calculó la desviación estándar. El porcentaje de inhibición se calculó mediante la fórmula: $100 \times (\text{control negativo promedio} - \text{compuesto}) / (\text{control negativo promedio} - \text{control positivo promedio})$. El CI₅₀ para cada compuesto se calculó ajustando los datos con una ecuación de regresión no lineal: $Y = \text{Inferior} + (\text{Superior} - \text{Inferior}) / (1 + 10^{-(\text{LogCI}_{50} - X) \cdot \text{HillSlope}})$, donde X es el logaritmo de la concentración del compuesto e Y es el porcentaje de inhibición.

[1036] Los resultados de los ensayos de inhibición de ACC1 y ACC2 *in vitro* se exponen en la **Tabla 2**. Los números de compuesto corresponden a los números de compuesto en la **Tabla 1**. Los compuestos que tienen una actividad designada como "AAA" proporcionaron una CI₅₀ ≤ 0,1 µM; los compuestos que tienen una actividad designada como "AA" proporcionaron un CI₅₀ ≤ 1 µM; los compuestos que tienen una actividad designada como "A" proporcionaron una CI₅₀ ≤ 5 µM; los compuestos que tienen una actividad designada como "B" proporcionaron una CI₅₀ de 5-20 µM; los compuestos que tienen una actividad designada como "C" proporcionaron una CI₅₀ de 20-50 µM; y los compuestos que tienen una actividad designada como "D" proporcionaron una CI₅₀ ≥ 50 µM. "NA" significa "no analizado". Las curvas de inhibición enzimática del compuesto 1-158 contra ACC1 y ACC2 se muestran en la **Figura 1**. Las curvas de inhibición enzimática del compuesto I-181 frente a ACC1 y ACC2 se muestran en la **Figura 6**.

Tabla 2. Resultados de ensayos de inhibición de ACC1 y ACC2 *in vitro*

Compuesto ID	ACC1	ACC2
I-1	A	B
I-2	NA	D
I-3	NA	C
I-4	NA	C
I-5	NA	D
I-6	NA	C
I-7	NA	D
I-8	NA	B
I-9	NA	D
I-10	NA	D
I-11	NA	D
I-12	NA	D
I-13	A	A
I-14	A	A
I-15	NA	D
I-16	NA	D
I-17	NA	D
I-18	NA	D
I-19	A	B
I-20	B	A
I-21	NA	D
I-22	NA	D
I-23	NA	C
I-24	NA	D

Compuesto ID	ACC1	ACC2
I-25	NA	D
I-26	NA	B
I-27	NA	D
I-28	NA	D
I-29	NA	D
I-30	NA	D
I-31	A	A
I-32	A	A
I-33	B	B
I-34	NA	B
I-35	NA	D
I-36	NA	C
I-37	NA	B
I-38	NA	D
I-39	NA	C
I-40	NA	D
I-41	NA	D
I-42	NA	C
I-43	NA	B
I-44	NA	D
I-45	A	A
I-46	A	A
I-47	NA	D
I-48	NA	B

(Continuación)

Compuesto ID	ACC1	ACC2
I-49	NA	D
I-50	NA	D
I-51	NA	D
I-52	D	D
I-53	NA	B
I-54	NA	B
I-55	A	A
I-56	NA	A
I-57	NA	D
I-58	NA	D
I-59	NA	D
I-60	A	A
I-61	A	A
I-62	NA	B
I-63	NA	C
I-64	NA	D
I-65	NA	D
I-66	NA	A
I-67	NA	A
I-68	NA	B
I-69	NA	A
I-70	AA	AA
I-71	NA	D
I-72	NA	D
I-73	NA	C
I-74	NA	B
I-75	NA	B
I-76	NA	A

Compuesto ID	ACC1	ACC2
I-77	NA	B
I-78	NA	A
I-79	NA	B
I-80	NA	A
I-81	NA	B
I-82	NA	B
I-83	NA	A
I-84	NA	D
I-85	NA	A
I-86	NA	B
I-87	NA	A
I-88	NA	D
I-89	AA	AA
I-90	NA	C
I-91	NA	B
I-92	NA	A
I-93	AA	AA
I-94	NA	A
I-95	NA	C
I-96	AAA	B
I-97	AAA	AA
I-98	NA	C
I-99	NA	A
I-100	AAA	AA
I-101	NA	B
I-102	NA	B
I-103	NA	AA
I-104	NA	C

(Continuación)

Compuesto ID	ACC1	ACC2
I-105	NA	AA
I-106	NA	A
I-107	NA	A
I-108	AAA	AA
I-109	NA	B
I-110	AA	AA
I-111	NA	B
I-112	AAA	AA
I-113	NA	C
I-114	NA	C
I-115	AA	AA
I-116	NA	A
I-117	NA	A
I-118	NA	C
I-119	AAA	AA
I-120	NA	B
I-121	AA	AA
I-122	NA	AA
I-123	AAA	AA
I-124	NA	B
I-125	NA	B
I-126	NA	C
I-127	NA	C
I-128	NA	C
I-129	NA	B
I-130	AAA	AA
I-131	AA	AA
I-132	NA	C

Compuesto ID	ACC1	ACC2
I-133	AAA	AA
I-134	AA	AA
I-135	AAA	AA
I-136	NA	A
I-137	NA	AA
I-138	NA	B
I-139	AA	AA
I-140	AAA	AA
I-141	NA	A
I-142	NA	AA
I-143	AA	AA
I-144	NA	B
I-145	AAA	AA
I-146	NA	AA
I-147	AA	AA
I-148	NA	A
I-149	NA	AA
I-150	NA	B
I-151	NA	AA
I-152	NA	AA
I-153	NA	AA
I-154	NA	AA
I-155	NA	AA
I-156	NA	A
I-157	NA	C
I-158	AAA	AAA
I-159	NA	AA
I-160	AAA	AAA

(Continuación)

Compuesto ID	ACC1	ACC2
I-161	NA	A
I-162	AAA	AA
I-163	AA	AA
I-164	AAA	AAA
I-165	AAA	AAA
I-166	NA	AA
I-167	NA	A
I-168	NA	AA
I-169	NA	AAA
I-170	NA	AA
I-171	NA	AA
I-172	NA	AA
I-173	NA	AA
I-174	AAA	AAA
I-175	NA	AA
I-176	NA	A
I-177	AAA	AAA
I-178	NA	A
I-179	AAA	AAA
I-180	AAA	AAA
I-181	AAA	AAA
I-182	NA	C
I-183	NA	AAA
I-184	NA	AA
I-185	NA	AA
I-186	NA	AA
I-227	NA	
I-229	NA	

Compuesto ID	ACC1	ACC2
I-228	NA	
I-249	AAA	AAA
I-230	NA	A
I-235	AAA	AAA
I-236	AAA	AAA
I-231	NA	A
I-234	NA	A
I-246	AAA	AAA
I-243	AAA	AAA
I-233	NA	A
I-257	NA	A
I-277	AAA	AAA
I-278	AAA	AAA
I-254	AAA	AAA
I-258	AAA	AAA
I-244	AAA	AAA
I-245	AAA	AAA
I-256	AAA	AAA
I-237	AAA	AAA
I-238	AAA	AAA
I-239	AAA	AAA
I-242	AAA	AAA
I-255	AAA	AAA
I-263	NA	AA
I-240	NA	AAA
I-241	AAA	AAA
I-286	AAA	AAA
I-251	NA	A

(Continuación)

Compuesto ID	ACC1	ACC2
I-261	NA	A
I-262	NA	A
I-285	NA	A
I-259	AAA	AAA
I-290	AAA	AAA
I-287	AAA	AAA
I-247	AAA	AAA
I-270	A	NA
I-267	AAA	AAA
I-260	AAA	AAA
I-275	AAA	NA
I-266	AA	NA
I-265	AA	NA
I-271	AAA	AAA
I-253	AA	NA
I-272	AAA	AAA
I-268	AAA	AAA
I-252	AA	NA
I-248	AA	NA

Compuesto ID	ACC1	ACC2
I-264	AAA	AAA
I-276	AAA	NA
I-274	AAA	AAA
I-269	A	NA
I-273	AAA	NA
I-283	AAA	NA
I-284	AAA	NA
I-288	AAA	AAA
I-289	AAA	AAA
I-291	AAA	AAA
I-279	AAA	AAA
I-282	AAA	AAA
I-296	NA	AAA
I-293	NA	AAA
I-297	AAA	AAA
I-303	AAA	AAA
I-292	AAA	AAA
I-294	AAA	AAA
I-295	AAA	AAA

Ejemplo 248**Ensayo de desplazamiento térmico**

[1037] Los compuestos de la presente invención se evaluaron en un ensayo de desplazamiento térmico utilizando métodos sustancialmente similares a los descritos por Vedadi et al. "Chemical screening methods to identify ligands that promote protein stability, protein crystallization, and structure determination." PNAS (2006) vol. 103, 43, 15835-15840.

[1038] Los resultados del ensayo de cambio térmico que muestran la capacidad del compuesto I-97 para unirse de forma eficaz y provocar un cambio conformacional en la proteína que da como resultado su mecanismo de inhibición alostérica se destacan en los datos de la **Figura 2**. La **Figura 2** muestra los resultados de un ensayo de cambio térmico (TSA) que compara I-97 y Sorafeno A ($CI_{50} = 4$ nM), e ilustra la capacidad del compuesto I-97 para cambiar la estructura terciaria de la proteína objetivo, lo que da como resultado un cambio del punto de fusión de temperatura más de 14°C.

[1039] Los resultados del ensayo de cambio térmico que muestran la capacidad del compuesto I-97 para unirse de forma eficaz y provocar un cambio conformacional en la proteína que da como resultado su mecanismo de inhibición alostérica se destacan en los datos de la **Figura 3**. La **Figura 3** muestra los resultados de un ensayo de cambio térmico (TSA) que compara los compuestos I-1, I-158, I-174 y Sorafeno A ($CI_{50} = 4$ nM), e ilustra la capacidad de los compuestos I-158 e I-174 para cambiar la estructura terciaria de la proteína objetivo, lo que resulta en un cambio de punto de fusión térmico equivalente al de Sorafeno A.

Ejemplo 249**Ensayo de incorporación de acetato [¹⁴C]**

5 **[1040]** Los compuestos de la presente invención se evaluaron en un ensayo de incorporación de acetato [¹⁴C]. A continuación se muestra un procedimiento ejemplar para el ensayo, que mide la incorporación de acetato marcado isotópicamente en ácidos grasos. Las células HepG2 se mantuvieron en matraces T-75 que contenían DMEM suplementado con 1-glutamina 2 mM, penicilina G (100 unidades/ml), estreptomina 100 µg/ml con FBS al 10 % y se incubaron en un incubador humidificado con CO₂ al 5 % a 37 °C. Las células se alimentaron cada 2-3 días. El día 1, las células se sembraron en placas de 24 pocillos a una densidad de 1,2 x 10⁵ células/ml/pocillo con el medio de crecimiento. El día 3, el medio se reemplazó con medio nuevo que contenía FBS al 10 %. El día 4, el medio se reemplazó con 0,5 ml de medio fresco que contenía el compuesto de prueba (en DMSO; [DMSO] final es 0,5 %) y las células se incubaron a 37 °C durante 1 hora. A una copia de la placa, se añadieron 4 µl de [²⁻¹⁴C] acetato (56 mCi/mmol; 1 mCi/ml; PerkinElmer) y las células se incubaron a 37°C, CO₂ al 5 % durante 5 horas. A una segunda copia de la placa, se añadieron 4 µl de acetato frío y las células se incubaron a 37°C, CO₂ al 5 % durante 5 horas. Esta placa se usó para medir la concentración de proteínas. Se retiró el medio y se colocó en un tubo de centrifuga de 15 ml (BD, Falcon/352096). Las células se enjuagaron con 1 ml de PBS, luego se aspiraron y se repitieron los pasos de enjuague y aspiración. Se añadieron 0,5 ml de NaOH 0,1 N a cada pocillo y se dejó reposar a temperatura ambiente para disolver la monocapa celular. La suspensión celular restante se combinó con medio. Para la placa de determinación de proteínas, se tomó una alícuota para la determinación de proteínas (25 µl). Se añadieron 1,0 ml de EtOH y 0,17 ml de KOH al 50 % a los tubos que contenían el medio y las suspensiones celulares. Las células se incubaron a 90 °C durante 1 hora y luego se enfriaron a temperatura ambiente. Se agregaron 5 ml de éter de petróleo por tubo, se agitó vigorosamente, se centrifugó a 1000 rpm durante 5 min y se transfirieron 500 µL de la capa de éter de petróleo a tubos para lectura de Microbeta, luego se agregaron 2 ml de Aquasol-2 a cada tubo, los tubos se agitaron y contaron con un contador de centelleo líquido Microbeta (Perkin Elmer).

25 **[1041]** La capa de éter de petróleo restante se descartó y la fase acuosa se reservó para extracciones de ácidos grasos. La fase acuosa se acidificó con 1 ml de HCl concentrado, verificando el pH de uno o dos extractos para asegurarse de que el pH estaba por debajo de 1. Se agregaron 5 ml de éter de petróleo por tubo, se agitó vigorosamente, se centrifugó a 1000 rpm durante 5 min y se transfirieron 4 ml de la capa de éter de petróleo a un tubo de vidrio nuevo (10*18 mm). Se agregaron 5 ml de éter de petróleo por tubo, se agitó vigorosamente, se centrifugó a 1000 rpm durante 5 min y se transfirieron 5 ml de la capa de éter de petróleo al tubo de vidrio y se repitió la extracción nuevamente. Los extractos de éter de petróleo se agruparon y evaporaron hasta sequedad durante la noche. El Día 5, el residuo de las fracciones de éter de petróleo se resuspendió en 120 µL de cloroformo-hexano (1:1) que contenía 200 µg de ácido linoleico como vehículo. Se colocaron 5 µL de esto sobre láminas de gel de sílice, y las placas se revelaron usando heptano-éter dietílico-ácido acético (90:30:1) como eluyente. La banda de ácidos grasos se visualizó con vapor de yodo y las bandas correspondientes se cortaron en viales de centelleo. Se añadieron 2 ml de Aquasol-2 a cada vial, y los viales se agitaron y contaron en un contador de centelleo.

40 **[1042]** Los resultados del Ensayo de Incorporación de Acetato [¹⁴C] se muestran en la **Figura 4** y la **Figura 7**. La **figura 4** ilustra la capacidad de los compuestos I-158 y I-174 para inhibir la incorporación de acetato marcado isotópicamente en ácidos grasos con una CI₅₀ inferior a 100 nM. Otro inhibidor, CP-640186 (a una concentración única de 3 µM) se muestra a modo de comparación. La **Figura 7** ilustra la capacidad del compuesto I-181 para inhibir la incorporación de acetato marcado isotópicamente en ácidos grasos en células Hep-G2.

Ejemplo 250

50 **[1043]** Los compuestos de la presente invención se evaluaron en un ensayo de actividad antifúngica. A continuación se muestra un procedimiento ejemplar para el ensayo, que mide la susceptibilidad de diversas especies de *Candida* a los compuestos antifúngicos. Los compuestos a ensayar (incluidos fluconazol y anfotericina B) se disolvieron en DMSO para obtener una solución con una concentración de 1 mg/ml. Estas soluciones madre se esterilizaron por filtración usando un filtro de jeringa de nailon de 0,22 µm, luego se diluyeron en agua estéril para lograr una concentración final de 128 µg/mL.

55 **[1044]** Todas las especies se cultivaron a partir de stock congelado directamente en placa sobre agar dextrosa Sabouraud recién preparado (BD, Difco) y se incubaron durante la noche en aire ambiente a 35 °C durante 24 h. Se preparó una suspensión directa en RPMI 1640 + MOPS (Lonza, Biowhittaker) tomando colonias individuales de los cultivos durante la noche utilizando hisopos estériles empapados en solución salina estéril. La concentración de la suspensión se determinó usando curvas estándar predeterminadas. A continuación, estas suspensiones se diluyeron a 5 x 10³ UFC/mL para lograr una concentración final de 2,5 x 10³ UFC/mL una vez añadidas a la placa de microtitulación según las pautas de CLSI (M27-A3, Vol. 28 N° 14).

60 **[1045]** Se prepararon placas de exposición de CIM de microtitulación en caldo siguiendo las directrices del CLSI (M27-A3, Vol. 28 N° 14). Las pautas CLSI originales se centraron en la lectura de *Candida* CIM después de 48 horas de incubación. Dado que la lectura después de solo 24 horas ofrece una clara ventaja para la atención del paciente, los límites de control de calidad se establecen para todos los medicamentos a las 24 horas. Dicho esto, no hay puntos de corte interpretativos conocidos para la anfotericina B a las 24 horas y los puntos de corte interpretativos actuales de fluconazol se basan en una lectura de 48 horas. Los puntos de corte de la CIM para los compuestos de ensayo de

Pharmaron se registraron a las 48 h, y para el sorafeno se añadió el punto de tiempo de 24 h. Todas las determinaciones de CIM se lograron comparando visualmente el crecimiento encontrado en los pocillos expuestos al antibiótico del control de crecimiento. El primer pocillo encontrado en el esquema de dilución que no mostró crecimiento (o inhibición completa) se registró como CIM.

[1046] Los resultados del ensayo de actividad antifúngica se muestran en la **Tabla 3**. La **Tabla 3** ilustra que los compuestos **I-158, I-159, I-174, I-235, I-236** e **I-246** tienen CIM de actividad antifúngica en el intervalo bajo de ug/mL.

Tabla 3. Resultados del ensayo de actividad antifúngica

Especies de cándida	CIM (ug/ml; 3 repeticiones)											
	Amp h. B	Flue.	I-158	I-174	I-181	I-235	I-236	I-246	I-159	I-160	I-162	I-165
C. albicans ATCC 90028	0,5	1	2	2	>64	8	8	4	8	>64	>64	>64
	0,5	1	2	2	>64	8	8	4	8	>64	>64	>64
	1	2	2	2	>64	8	8	4	8	>64	>64	>64
C. parapsilosis ATCC 22019	1	2	8	8	>64	8	2	4	>64	>64	>64	>64
	1	2	8	8	>64	8	2	4	>64	>64	>64	>64
	yo	4	8	8	>64	8	2	4	>64	>64	>64	>64
C. krusei ATCC 6258	1	32	2	2	>64	8	8	16	16	>64	>64	>64
	1	32	2	2	>64	8	4	16	16	>64	>64	>64
	1	2	2	2	>64	8	4	16	32	>64	>64	>64

Ejemplo 251

[1047] Los compuestos de la invención también se ensayaron en un ensayo de viabilidad de células cancerosas como describen Beckers et al. "Chemical Inhibition of Acetyl-CoA Carboxylase Induces Growth Arrest and Cytotoxicity Selectively in Cancer Cells" *Cancer Res.* (2007) 67, 8180-8187. A continuación se muestra un procedimiento ejemplar para el ensayo, que mide el porcentaje de células cancerosas que sobreviven después de la administración de compuestos inhibidores.

[1048] Las células LNCaP (línea celular de cáncer de próstata) sembradas en placa a 4×10^5 por plato de 6 cm se incubaron a 37 °C, y al día siguiente se trataron con concentraciones crecientes de compuestos inhibidores y se incubaron. Las células viables y el porcentaje de células muertas se contaron y calcularon todos los días durante 5 días desde el día 0, usando tinción con azul de tripano.

[1049] Los resultados del ensayo de viabilidad de células cancerosas se muestran en la **Figura 5**, que muestra la capacidad del compuesto I-158 para inhibir completamente el crecimiento de la población celular a una concentración de 5 uM.

Ejemplo 252

[1050] Los compuestos de la presente invención también se ensayaron en un estudio de síntesis de ácidos grasos *in vivo* como se describe por Harwood et al. "Isozyme-nonspecific N-Substituted Bipiperidylcarboxamide Acetyl-CoA Carboxylase Inhibitors Reduce Tissue Malonyl-CoA Concentrations, Inhibit Fatty Acid Synthesis, and Increase Fatty Acid Oxidation in Cultured Cells and in Experimental Animals" *Journal of Biological Chemistry* (2008) 278, 37099-37111. A continuación se muestra un procedimiento ejemplar para el ensayo, que mide la cantidad de [C_{14}]-acetato radiactivo incorporado en el tejido hepático de rata.

[1051] Los animales que recibieron alimento y agua *ad libitum* se trataron por vía oral a un volumen de 1,0 ml/200 g de peso corporal (rata) con una solución acuosa que contenía metilcelulosa al 0,5 % (vehículo) o una solución acuosa que contenía metilcelulosa al 0,5 % más compuesto de prueba. De una a cuatro horas después de la administración del compuesto, los animales recibieron una inyección intraperitoneal de 0,5 ml de [C_{14}]-acetato (64 uCi/ml; 56 uCi/ml). Una hora después de la administración de acetato radiomarcado, los animales se sacrificaron por asfixia con CO₂ y se extrajeron dos trozos de hígado de 0,75 g y se saponificaron a 70 grados C durante 120 minutos en 1,5 ml de NaOH 2,5 M. Después de la saponificación, se agregaron 2,5 ml de etanol absoluto a cada muestra y las soluciones se mezclaron y se dejaron reposar durante la noche. A continuación, se añadió éter de petróleo (4,8 mL) a cada muestra y las mezclas primero se agitaron vigorosamente durante 2 minutos y luego se centrifugaron a 1000 x g en una Sorvall de sobremesa durante 5 minutos. Las capas de éter de petróleo resultantes, que contienen lípidos no saponificables, se retiraron y desecharon. La capa acuosa restante se acidificó a pH < 2 mediante la adición de HCl 12 M y se extrajo dos veces con 4,8 ml de éter de petróleo. Las fracciones orgánicas agrupadas se transfirieron a viales de centelleo líquido, se secaron bajo nitrógeno, se disolvieron en 7 ml de fluido de centelleo líquido Aquasol y se evaluó la radioactividad usando un contador de centelleo líquido Beckman 6500. Los resultados se registraron como desintegraciones por minuto (DPM) por miligramo de tejido.

[1052] Los resultados del Estudio de síntesis de ácidos grasos *in vivo* se muestran en la **Figura 8** y la **Figura 16**, que muestran que la DE₅₀ de cada uno de los compuestos I-181 y I-278 es inferior a 0,3 mg/kg de peso corporal.

Ejemplo 253

[1053] Los compuestos de la presente invención también se ensayaron en un ensayo de medición del cociente respiratorio, como describen Harwood et al. "Isozyme-nonselective N-Substituted Bipiperidylcarboxamide Acetyl-CoA Carboxylase Inhibitors Reduce Tissue Malonyl-CoA Concentrations, Inhibit Fatty Acid Synthesis, and Increase Fatty Acid Oxidation in Cultured Cells and in Experimental Animals" *Journal of Biological Chemistry* (2008) 278, 37099-37111. A continuación se muestra un procedimiento ejemplar para el ensayo, que mide la relación entre la producción de dióxido de carbono y el consumo de oxígeno en ratas.

[1054] Ratas macho Sprague-Dawley (350-400 g) alojadas en condiciones estándar de laboratorio, ya sea alimentadas con comida, en ayunas y realimentadas con una dieta alta en sacarosa durante 2 días antes de la experimentación fueron retirados de sus jaulas de origen, pesado y colocado en cámaras selladas (43 " 43 " 10 cm) del calorímetro (una rata por cámara). Las cámaras se colocaron en monitores de actividad. El calorímetro se calibró antes de cada uso, el caudal de aire se ajustó a 1,6 litros/min y los tiempos de sedimentación y muestreo del sistema se establecieron en 60 y 15 s, respectivamente. El consumo de oxígeno inicial, la producción de CO₂ y la actividad ambulatoria se midieron cada 10 min hasta 3 h antes del tratamiento. Después de recopilar los datos de referencia, se abrieron las cámaras y se administró a las ratas un bolo oral de 1,0 ml de una solución acuosa de metilcelulosa al 0,5 % (control del vehículo) o una solución acuosa de metilcelulosa al 0,5 % que contenía el compuesto de prueba y luego se devolvieron a las cámaras Oxymax. Las mediciones se realizaron cada 30 min durante 3-6 h adicionales después de la dosis. Se usaron controles de vehículos alimentados para evaluar los efectos producidos por la administración del vehículo y por la deriva en la medición de RQ durante el curso de la experimentación (si la hubo). Se usaron controles tratados con vehículo en ayunas durante la noche para determinar la reducción potencial máxima de RQ. Los resultados se representaron como su valor RQ absoluto (\pm SEM) a lo largo del tiempo.

[1055] Los resultados del Estudio de síntesis de ácidos grasos *in vivo* se muestran en la **Figura 9** y la **Figura 10**, que muestran que el compuesto I-181 reduce el RQ a aproximadamente un 80-90 % de su valor de referencia y muestra disminuciones dependientes de la dosis en el RQ al tratamiento con I-181.

Ejemplo 254

[1056] Los compuestos de la presente invención también se ensayaron en un ensayo de muerte celular con yoduro de propidio (PI), basado en el procedimiento descrito por van Engeland et al. "A novel assay to measure loss of plasma membrane asymmetry during apoptosis of adherent cells in culture" *Cytometry* (1996) 24 (2), 131-139. A continuación se muestra un procedimiento ejemplar para el ensayo, que mide el número de células mitóticas intactas después de la aplicación del fármaco.

[1057] Se sembraron células de carcinoma hepatocelular (como HepG2 o Hep3B) en una placa de 24 pocillos a una densidad de 1,106/ml en 0,5 ml de medio de cultivo y se incubaron durante 3 horas para dar tiempo a que las células se adhieran. Las células se trataron con compuestos experimentales, doxorubicina 1 μ M (1,2) o control de vehículo (DMSO) durante 120 horas después del tratamiento: a. En primer lugar, extraiga el sobrenadante del cultivo en un tubo de polipropileno de 2 ml y colóquelo en hielo; b. Se lavaron los pocillos con 0,5 ml de PBS y se transfirió el volumen de lavado al tubo de 2 ml que contenía el sobrenadante del cultivo (células flotantes). Células mantenidas en hielo. Cosechado añadiendo a los pocillos 200 μ l de accutase durante 5 min. Inactivado con 300 μ l de medio. Se pipetearon hacia arriba y hacia abajo y se transfirieron las células tripsinizadas del pocillo al tubo de 2 ml con las células flotantes (volumen total: 1,5 mL). Células mantenidas en hielo. Células centrifugadas 0,6 ref durante 10 min a 4 grados. Medio aspirado. Se resuspendió en 500 μ l de Medio mediante agitación vorticial en pulsos durante aproximadamente 15 s. Células mantenidas en hielo.

[1058] Para el recuento de células: se añaden 20 μ l de células a una placa después de agitar en pulsos durante 15 s. Mantuve el plato en hielo. Luego se agregaron 20 μ l de azul tripán justo antes de contar. Células contadas con el contador de células TC10 biorad. Células centrifugadas 0,6 rcf durante 10 min a 4 grados. Aspirar el medio con cuidado. Se resuspendió en 500 μ l de tampón de unión de anexina 1X mediante agitación vorticial. Se transfirió la suspensión celular a un tubo FACS de 5 ml y luego se añadieron 5 μ l de yoduro de propidio. Mezclar suavemente las células e incubar durante 15 min a temperatura ambiente en la oscuridad.

[1059] Para el análisis de citometría de flujo, se usaron muestras no teñidas/no tratadas en cada punto de tiempo como control negativo, y muestras tratadas con doxorubicina se usaron en cada punto de tiempo como control positivo. Se utilizó un citómetro de flujo FACScan y los histogramas FL2-A se analizaron con el software FlowJo. En la **Figura 14** se representan los resultados de un ensayo de muerte celular PI.

Ejemplo 255

[1060] Los compuestos de la presente invención también se ensayaron en estudios de obesidad inducida por una dieta

rica en grasas (DIO). A continuación se muestra un protocolo representativo para el ensayo.

5 **[1061]** Los compuestos de la presente invención se adaptan fácilmente al uso clínico como agentes contra la obesidad, agentes sensibilizantes a la insulina, agentes que revierten la hiperinsulinemia y agentes que revierten la esteatosis hepática. Dicha actividad se determinó evaluando la cantidad de compuesto de prueba que reduce el peso corporal y el porcentaje de grasa corporal, reduce los niveles de insulina en plasma, atenúa el aumento y/o acelera la reducción de los niveles de insulina y glucosa en plasma en respuesta a un desafío de glucosa oral, y reduce contenido de lípidos hepáticos en relación con un vehículo de control sin compuesto de prueba en mamíferos. Se alimentó a ratas Sprague Dawley con comida, una dieta rica en sacarosa (por ejemplo, dieta para roedores AIN76A; Research diets Inc. Cat. N° 10001) o una
10 dieta rica en grasas (por ejemplo, Research diets Inc. Cat. N° 12451), durante 3 a 8 semanas antes y durante la administración de compuestos de prueba.

15 **[1062]** El potencial antiobesidad, de sensibilización a la insulina, de reversión de la hiperinsulinemia y de reversión de la esteatosis hepática de los compuestos de la presente invención se demostró mediante la evaluación de modificaciones en una variedad de parámetros del metabolismo de lípidos y carbohidratos usando métodos basados en procedimientos estándar conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, después de un período de 3 a 8 semanas de alimentación ad libitum con una dieta de pienso, alta en grasas o alta en sacarosa, los animales que continuaron recibiendo la dieta fueron tratados durante 1 a 8 semanas con el compuesto de prueba administrado por vía oral sonda en agua o solución salina o agua o solución salina que contenga metilcelulosa al 0,5 % usando un régimen de dosificación QD, b.i.d. o TID.
20 En varios momentos durante el estudio y en el sacrificio (por asfixia con CO₂), se recogió sangre de la vena de la cola de una rata no anestesiada o de la vena cava de los animales sacrificados en tubos que contenían heparina o EDTA para separación centrífuga para preparar plasma. Los niveles plasmáticos de parámetros del metabolismo de lípidos y carbohidratos que los expertos en la técnica saben que se alteran de forma coincidente con las acciones antiobesidad, sensibilización a la insulina, reversión de la hiperinsulinemia y reversión de la esteatosis hepática, que incluyen, entre
25 otros, colesterol y triglicéridos, glucosa, la insulina, la leptina, la adiponectina, los cuerpos cetónicos, los ácidos grasos libres y el glicerol se miden usando métodos conocidos por los expertos en la técnica.

30 **[1063]** El potencial antiobesidad de los compuestos de la presente invención también se puede demostrar mediante la evaluación de su potencial para producir una reducción del peso corporal, una reducción del porcentaje de grasa corporal (medida, por ejemplo, mediante análisis de absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA)), y una reducción en los niveles de leptina en plasma. El potencial antiobesidad y de reversión de la esteatosis hepática de los compuestos de la presente invención también puede demostrarse evaluando su potencial para reducir la concentración de triglicéridos en el hígado, usando procedimientos de extracción y cuantificación conocidos por los expertos en la técnica. El potencial de sensibilización a la insulina y reversión de la hiperinsulinemia de los compuestos de la presente invención también se
35 puede demostrar mediante la evaluación de su potencial para atenuar el aumento y/o acelerar la reducción de los niveles de insulina y glucosa en plasma en respuesta a una prueba oral de glucosa, usando procedimientos conocidos por los expertos en la materia.

40 **[1064]** El potencial antiobesidad, sensibilización a la insulina, reversión de la hiperinsulinemia y reversión de la esteatosis hepática de los compuestos de la presente invención se ejemplifica a través de las acciones del compuesto de ejemplo I-181. Cuando el compuesto I-181 se administró una vez al día por sonda oral en metilcelulosa al 0,5 % en solución salina en dosis de 0, 3, 10 y 30 mg/kg a ratas Sprague Dawley que habían consumido una dieta rica en grasas durante 4 semanas antes del inicio de la dosificación y continuó consumiendo la misma dieta rica en grasas durante las 2 semanas de administración del compuesto de prueba, el compuesto I-181 produjo una reducción dependiente de la dosis en el peso corporal total en relación con los animales de control tratados con vehículo sin reducción concomitante en el consumo de comida. En la **Figura 11** se muestran los resultados de la reducción en las medidas del peso corporal total después del
45 tratamiento de ratas DIO alimentadas con una dieta rica en grasas con el compuesto I-181. El grado de reducción del peso corporal fue paralelo a los niveles de fármaco en plasma medidos al final del estudio. Los niveles de leptina en plasma, que se sabe que son un indicador de la masa grasa corporal y que aumentaron con la administración de una dieta alta en grasas, se redujeron con todas las dosis evaluadas del compuesto I-181, lo que indica que la reducción del peso corporal fue la más importante resultado de una reducción de la grasa corporal. También se evaluaron los niveles de leptina en plasma de los animales que recibieron la dieta de pienso estándar (controles magros) para determinar el grado de normalización de los parámetros producidos por el compuesto I-181. Los niveles de insulina plasmática, que aumentaron con la dieta rica en grasas, se redujeron a niveles de control casi magros con las tres dosis del compuesto I-181 sin una reducción concomitante en los niveles de glucosa plasmática, lo que indica una mejora en la sensibilidad a la insulina después del tratamiento con el compuesto I-181. En la **Figura 12** se muestran los resultados de la reducción en las mediciones de insulina en plasma después del tratamiento de ratas DIO alimentadas con una dieta rica en grasas con el compuesto I-181. Los triglicéridos hepáticos, que estaban elevados por la dieta alta en grasas, se redujeron de manera dependiente de la dosis después del tratamiento con compuesto I-181 y se normalizaron a niveles de control magros por la dosis más alta evaluada. En la **Figura 13** se muestran los resultados de la reducción en las mediciones de triglicéridos y colesterol hepáticos después del tratamiento de ratas DIO alimentadas con una dieta rica en grasas con el compuesto I-181. El tratamiento con el compuesto I-181 no aumentó ni el peso del hígado ni los marcadores de función hepática, ALT y AST. En estudios en los que se administró el compuesto I-181 una vez al día por sonda oral en metilcelulosa al 0,5 % en solución salina en dosis de 0, 3, 10 y 30 mg/kg a ratas Sprague Dawley que habían consumido una dieta alta en
50 sacarosa durante las 4 semanas previas al inicio de la dosificación y continuaron consumiendo la misma dieta alta en sacarosa durante las dos semanas de administración del compuesto de prueba, el compuesto I-181 produjo una reducción
65

dependiente de la dosis en los niveles de colesterol y triglicéridos en plasma. Los resultados de los estudios de obesidad inducida por la dieta que miden el efecto del compuesto I-181 sobre el colesterol y los triglicéridos en plasma se muestran en la **Tabla 4** a continuación. Los datos mostrados son valores medios para $n = 14$ animales por grupo \pm SEM.

5 **Tabla 4. Reducción del colesterol y triglicéridos en plasma en ratas DIO alimentadas con alto contenido de sacarosa después del tratamiento con I-181.**

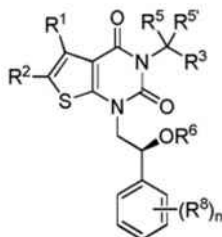
Dosis I-181	Colesterol plasmático*(mg/dL)			Triglicéridos plasmáticos*(mg/dL)		
	Presangrado	Día 7	Día 14	Presangrado	Día 7	Día 14
0 mg/kg	100 \pm 3	106 \pm 3	110 \pm 6	170 \pm 11	226 \pm 16	195 \pm 15
3 mg/kg	96 \pm 2	94 \pm 3	96 \pm 3	144 \pm 12	154 \pm 15	171 \pm 16
10 mg/kg	96 \pm 3	82 \pm 3	87 \pm 3	183 \pm 18	139 \pm 10	165 \pm 15
30 mg/kg	99 \pm 3	78 \pm 3	78 \pm 2	166 \pm 13	116 \pm 9	118 \pm 14
15 Controles alimentados con pienso	109 \pm 2	107 \pm 3	107 \pm 3	61 \pm 5	69 \pm 5	67 \pm 5

20 **[1065]** Si bien hemos descrito varias formas de realización de esta invención, es evidente que nuestros ejemplos básicos pueden modificarse para proporcionar otras formas de realización que utilizan los compuestos y métodos de esta invención. Por lo tanto, se apreciará que el alcance de esta invención se define por las reivindicaciones adjuntas más que por las formas de realización específicas que se han representado a modo de ejemplo.

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula **III**:

**III**

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R¹ es C₁₋₄ alifático;

R² es -C(O)R, -C(O)OR o -OC(O)R;

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C₁₋₆ alifático, un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, fenilo, un anillo carbocíclico aromático bicíclico de 8-10 miembros, un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros, un anillo heterocíclico monocíclico insaturado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros anillo que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde

los sustituyentes monovalentes en un átomo de carbono sustituible del grupo opcionalmente sustituido son independientemente halógeno; -(CH₂)₀₋₄R°; -(CH₂)₀₋₄OR°; -O(CH₂)₀₋₄R°; -O-(CH₂)₀₋₄C(O)OR°; -(CH₂)₀₋₄CH(OR°)₂, o -CN;

los sustituyentes divalentes en un átomo de carbono saturado del grupo opcionalmente sustituido son =O o =S;

los sustituyentes en un nitrógeno sustituible del grupo opcionalmente sustituido son independientemente -R[†], -NR[†]₂, -C(O)R[†], -C(O)OR[†], -C(O)C(O)R[†], -C(O)CH₂C(O)R[†]; y

R° es independientemente hidrógeno o C₁₋₆ alifático; y cada R[†] es independientemente hidrógeno o C₁₋₆ alifático;

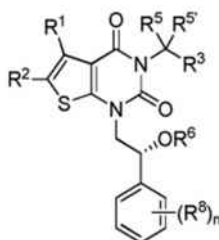
R³ es -C(O)N(R)₂ o -C(O)OR;

cada uno de R⁵ y R^{5'} es independientemente -R;

R⁶ es -R, -C(O)N(R)₂ o -C(O)R;

cada R⁸ se selecciona independientemente de halógeno, -R, -OR, -SR, -N(R)₂ o deuterio; y n es 0-5.

2. Un compuesto de fórmula **IV**:

**IV**

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ es C₁₋₄ alifático;

R² es -C(O)R, -C(O)OR o -OC(O)R;

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C₁₋₆ alifático, un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, fenilo, un anillo carbocíclico aromático bicíclico de 8-10 miembros, un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros anillo heterocíclico monocíclico insaturado que tiene 1-2

- heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros anillo que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde
- 5 los sustituyentes monovalentes en un átomo de carbono sustituible del grupo opcionalmente sustituido son independientemente halógeno; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^\circ$; $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$; $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH}(\text{OR}^\circ)_2$, o $-\text{CN}$;
- 10 los sustituyentes divalentes en un átomo de carbono saturado del grupo opcionalmente sustituido son $=\text{O}$ o $=\text{S}$; los sustituyentes en un nitrógeno sustituible del grupo opcionalmente sustituido son independientemente $-\text{R}^\dagger$, $-\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$; y R° es independientemente hidrógeno o C_{1-6} alifático; y cada R^\dagger es independientemente hidrógeno o C_{1-6} alifático;
- 15 R^3 es $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ o $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$;
- cada uno de R^5 y $\text{R}^{5'}$ es independientemente $-\text{R}$;
- R^6 es $-\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ o $-\text{C}(\text{O})\text{R}$;
- cada R^8 se selecciona independientemente de halógeno, $-\text{R}$, $-\text{OR}$, $-\text{SR}$, $-\text{N}(\text{R})_2$ o deuterio; y n es 0-5.
- 20 3. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde R^2 es $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ y R es C_{1-6} alifático.
4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R^3 es $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, y R es independientemente hidrógeno o C_{1-6} alifático.
- 25 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde R^6 es $-\text{R}$, y R es C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido.
6. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 30 7. Un método *in vitro* para inhibir ACC en una muestra biológica, en donde el método comprende poner en contacto la muestra biológica con el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5.
8. La composición según la reivindicación 6 para uso en un método para tratar un trastorno metabólico en un paciente que lo necesite, en donde el método comprende administrar a dicho paciente dicha composición.
- 35 9. La composición para su uso según la reivindicación 8, en la que el trastorno metabólico es la obesidad.
10. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el trastorno metabólico es dislipidemia o hiperlipidemia.
- 40 11. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la obesidad es un síntoma del síndrome de Prader-Willi, síndrome de Bardet-Biedl, síndrome de Cohen o síndrome MOMO.
- 45 12. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la obesidad es un efecto secundario de la administración de otro medicamento seleccionado de insulina, una sulfonilurea, una tiazolidinediona, un antipsicótico, un antidepresivo, un esteroide, un anticonvulsivo, pizotifeno o un anticonceptivo hormonal.
- 50 13. La composición según la reivindicación 6 para uso en un método para tratar un cáncer u otro trastorno proliferativo en un paciente que lo necesite, que comprende administrar a dicho paciente dicha composición.
14. La composición según la reivindicación 6 para uso en un método de tratamiento de una infección fúngica, parasitaria o bacteriana en un paciente que lo necesite, que comprende administrar a dicho paciente dicha composición.
- 55 15. Un método para inhibir ACC en una planta, que comprende poner en contacto la planta con el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5.

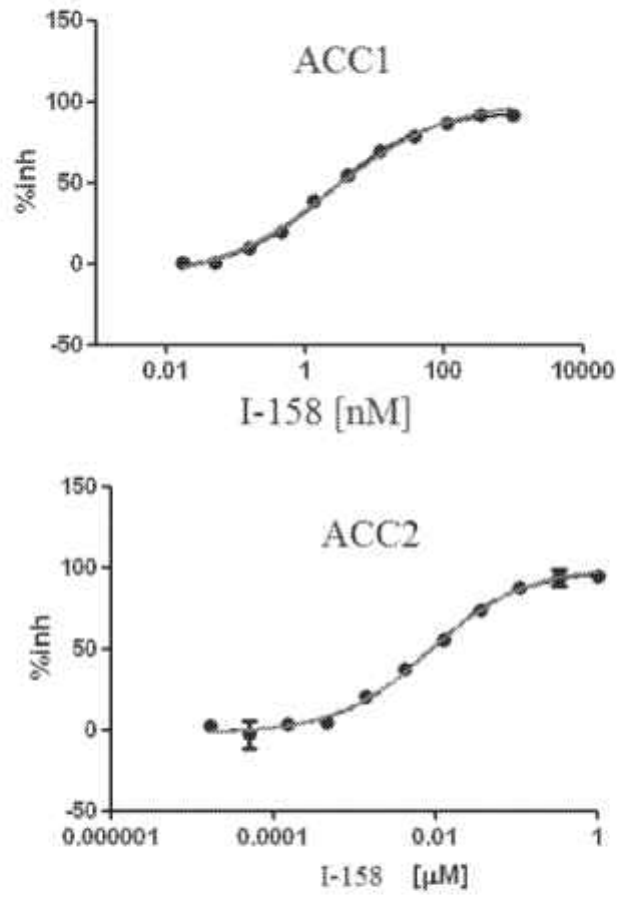


Figura 1. Curvas de inhibición de enzimas ACC1 y ACC2 para el compuesto I-158

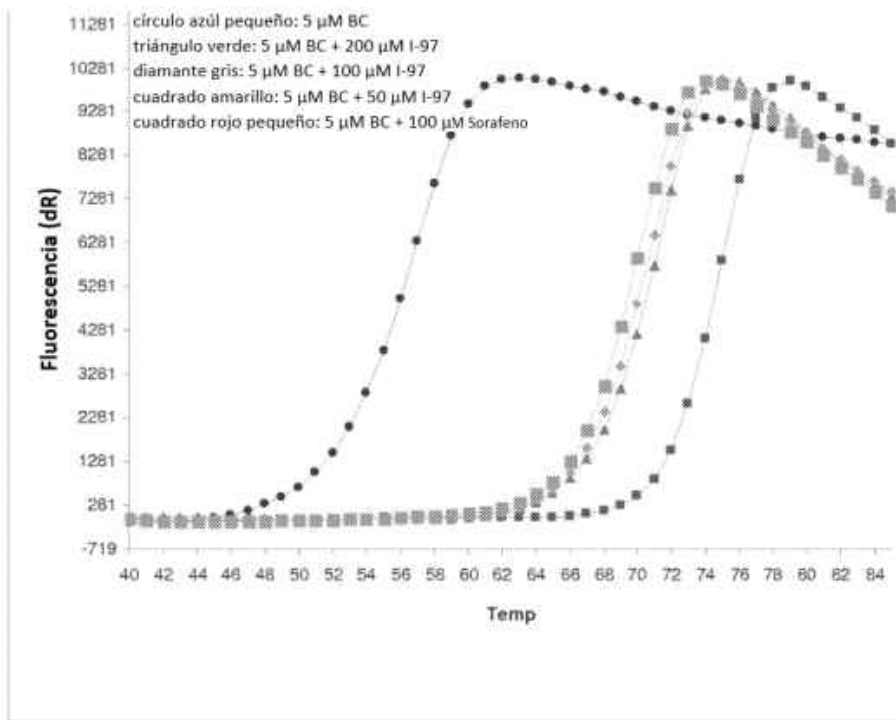


Figura 2. Resultados del ensayo de desplazamiento térmico del compuesto I-97 contra el dominio de biotina carboxilasa de ACC2.

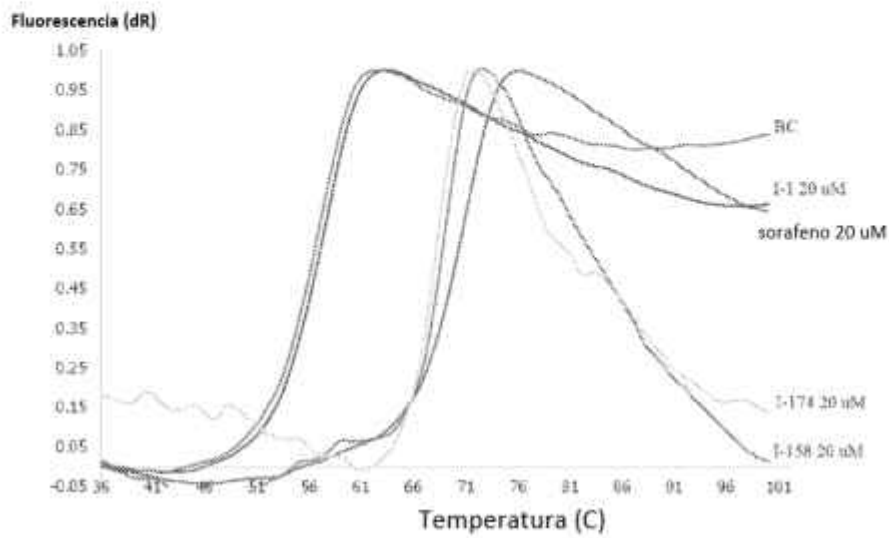


Figura 3. Resultados del ensayo de desplazamiento térmico del compuesto I-1, I-158, I-174 y sorafeno A contra el dominio de biotina carboxilasa de ACC2.

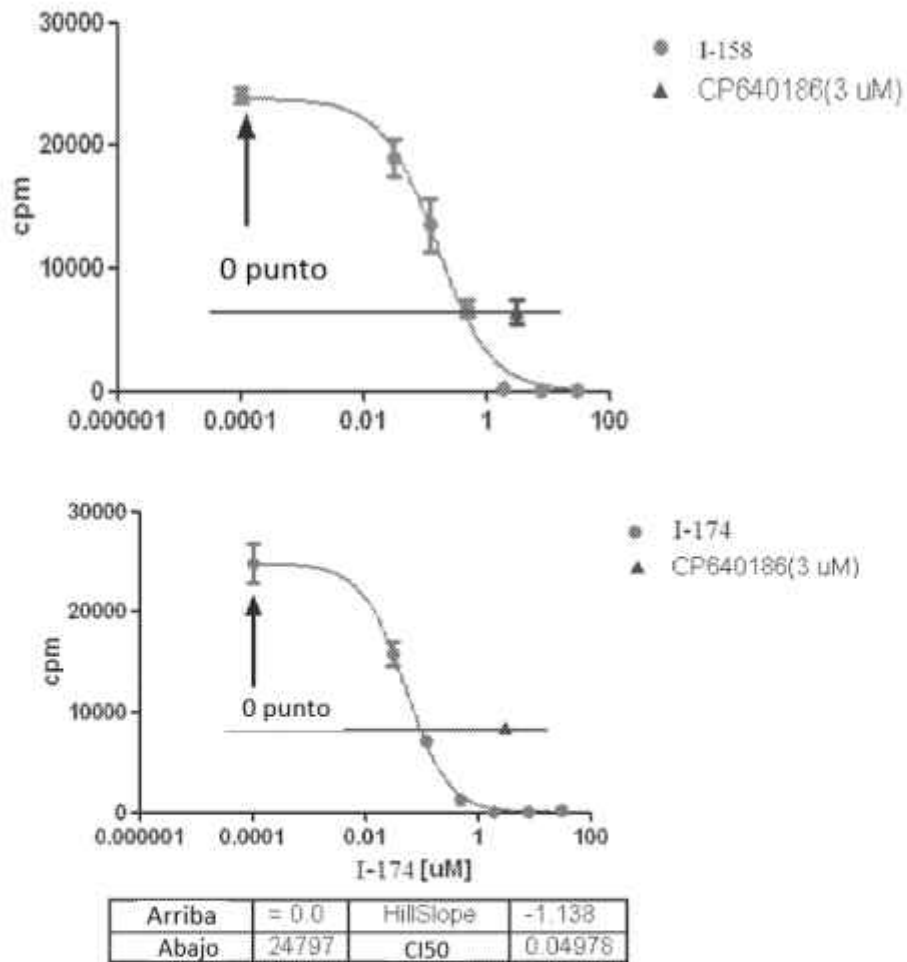


Figura 4. Resultados del ensayo celular HepG2 de incorporación de acetato [¹⁴C] para los compuestos I-158, I-174 y CP640186.

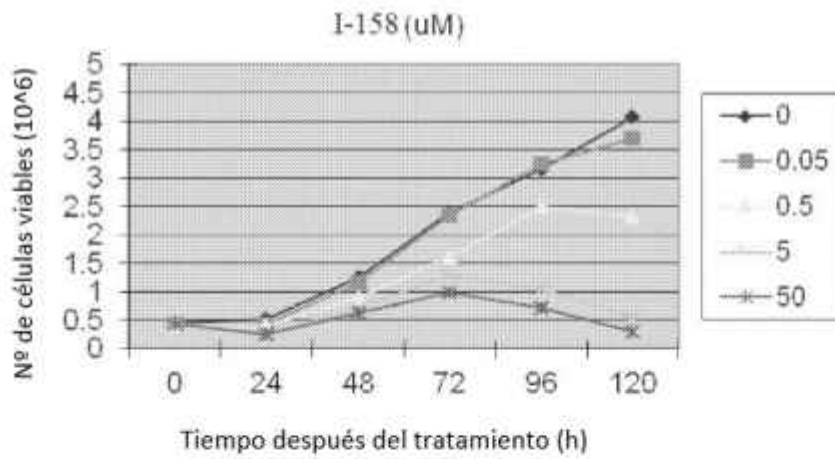
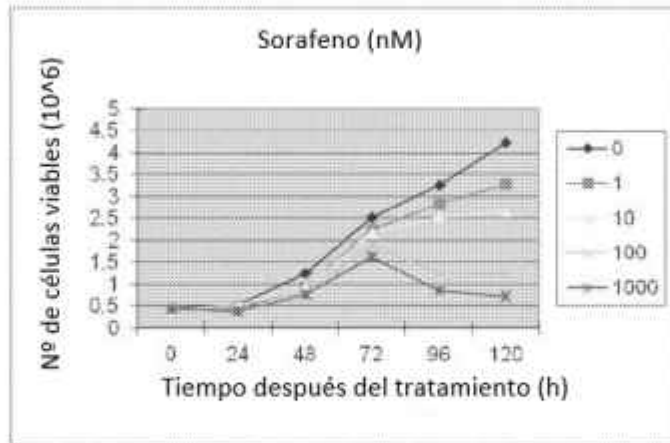


Figura 5. Resultados del ensayo de viabilidad de células cancerosas LnCaP (Próstata) para I-158 y Sorafenato A.

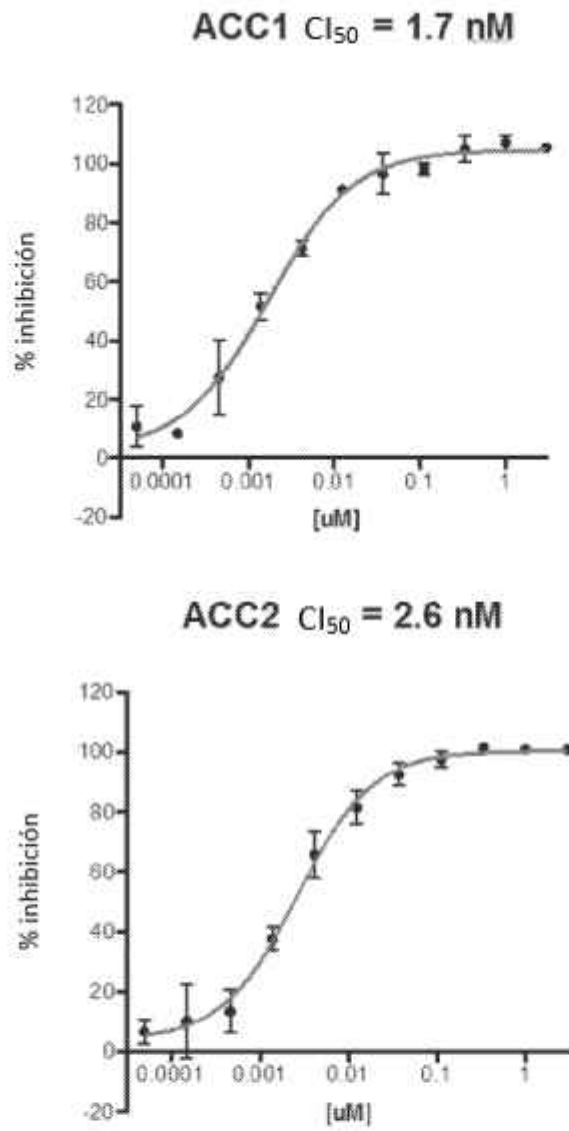


Figura 6. Curvas de inhibición de enzimas para el compuesto I-181 contra ACC1 y ACC2 in vitro

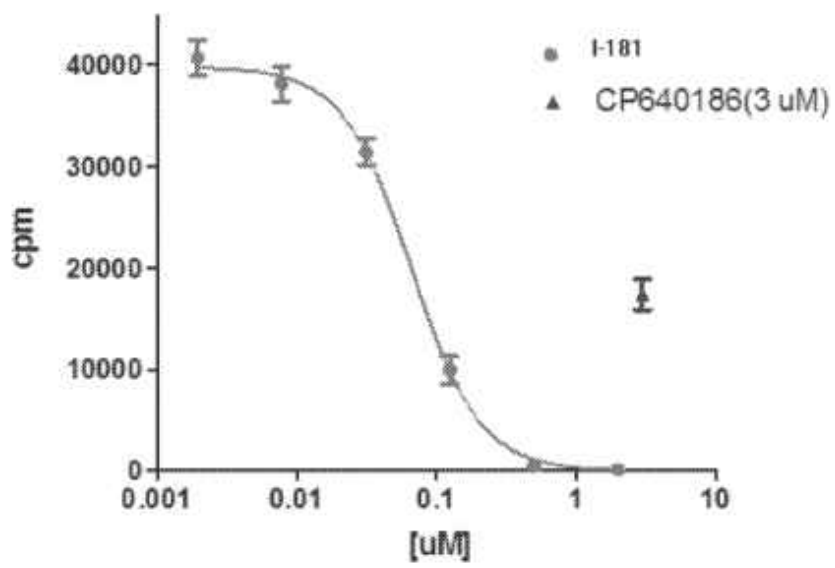
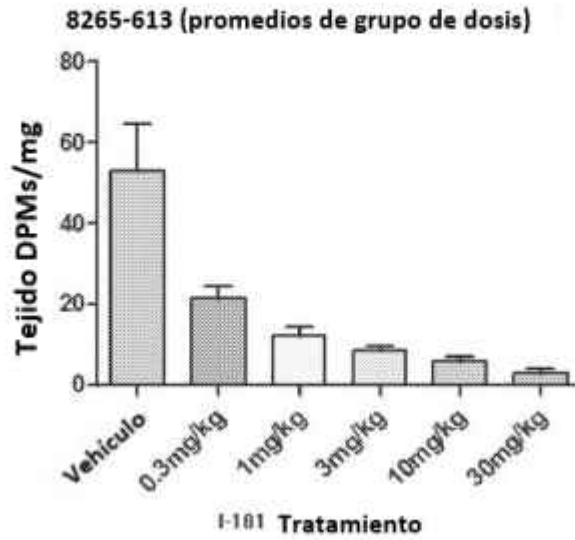


Figura 7. Inhibición de síntesis de ácidos grasos en células Hep-G2 por compuesto I-181, medida por incorporación [^{14}C]-acetato



8265-613: Efecto de variar la dosis de I-181

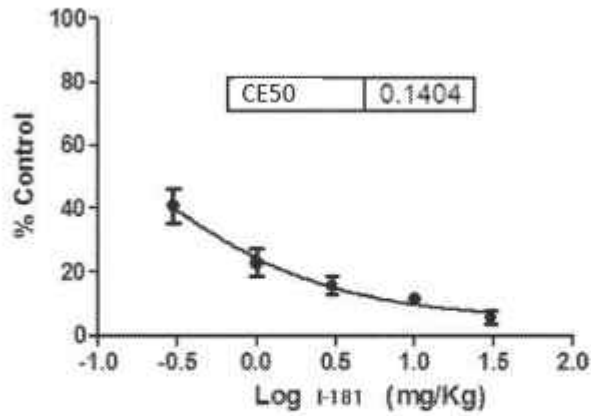


Figura 8. representa la inhibición de síntesis de ácidos grasos en ratas por compuesto I-181, lo cual muestra un DE_{50} de menos de 0,3 mg/kg

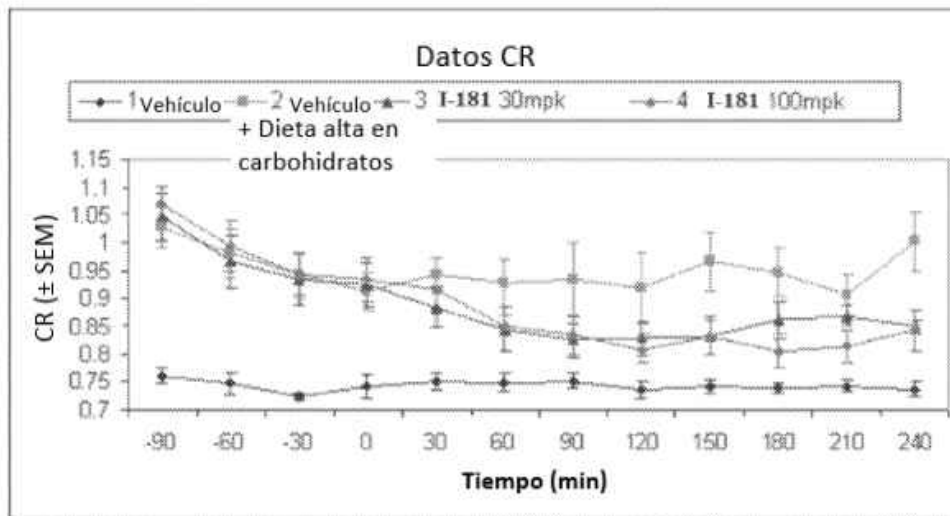


Figura 9. representa un estudio de cociente respiratorio (CR) que mide la proporción de producción de CO₂ a consumo de O₂ en ratas, utilizando el compuesto I-181 a dosis de peso corporal de 30 a 100 mg/kg.

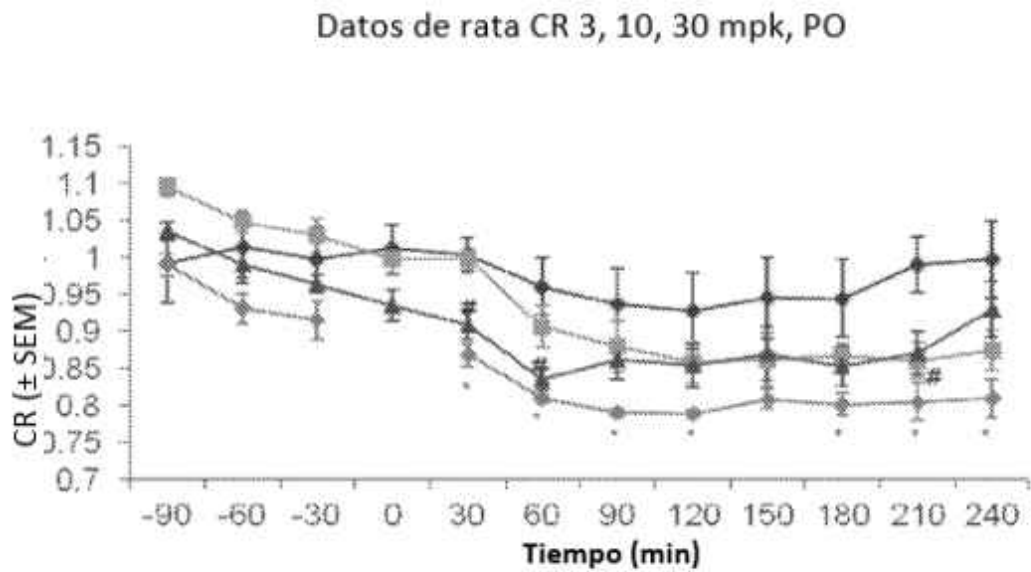


Figura 10. representa un estudio de cociente respiratorio (CR) que mide la proporción de producción de CO₂ a consumo de O₂ en ratas, utilizando solo el vehículo (diamante azul oscuro) o compuesto I-181 a dosis de peso corporal de 3 mg/kg (cuadrado rosa), 10 mg/kg (triángulo azul) y 30 mg/kg (diamante rojo) administrado PO.

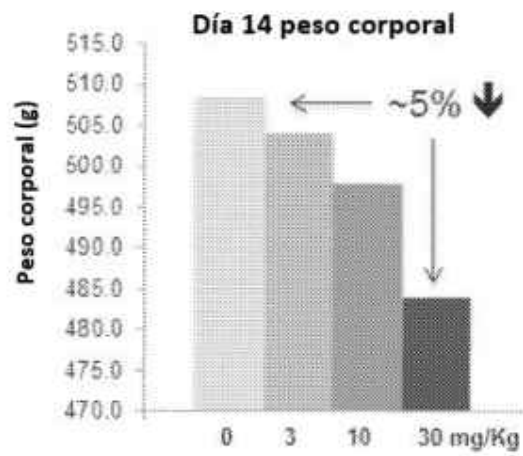


Figura 11 representa resultados de un experimento de ganancia de peso de obesidad inducida por dieta alta en grasa, en donde las ratas fueron tratadas con 3, 10 o 30 mg/Kg de I-181. Los resultados muestran que las ratas tratadas con una dosis de 30 mg/Kg, p.o., q.i.d ganaron aproximadamente 5% menos peso corporal después de 14 días que las ratas de control.

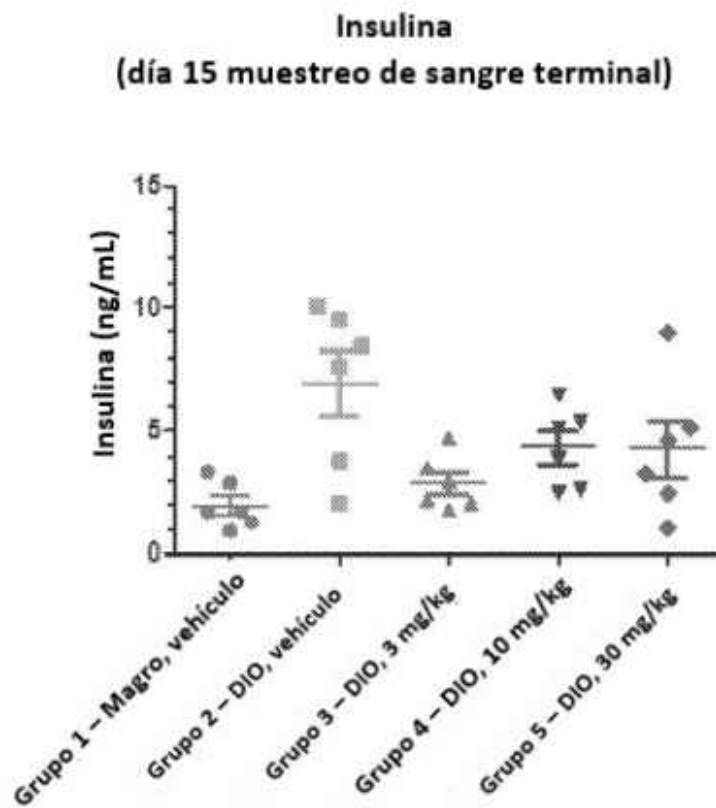


Figura 12 representa resultados de un experimento de reducción de nivel de insulina, en el que las ratas en una dieta de obesidad inducida por dieta alta en grasa (DIO) fueron tratadas con 3, 10 o 30 mg/Kg de I-181. Los resultados muestran que las ratas tratadas con una dosis de 30 mg/Kg de I-181, p.o., q.i.d mostraron niveles más bajos de insulina después de 15 días que las ratas de control.

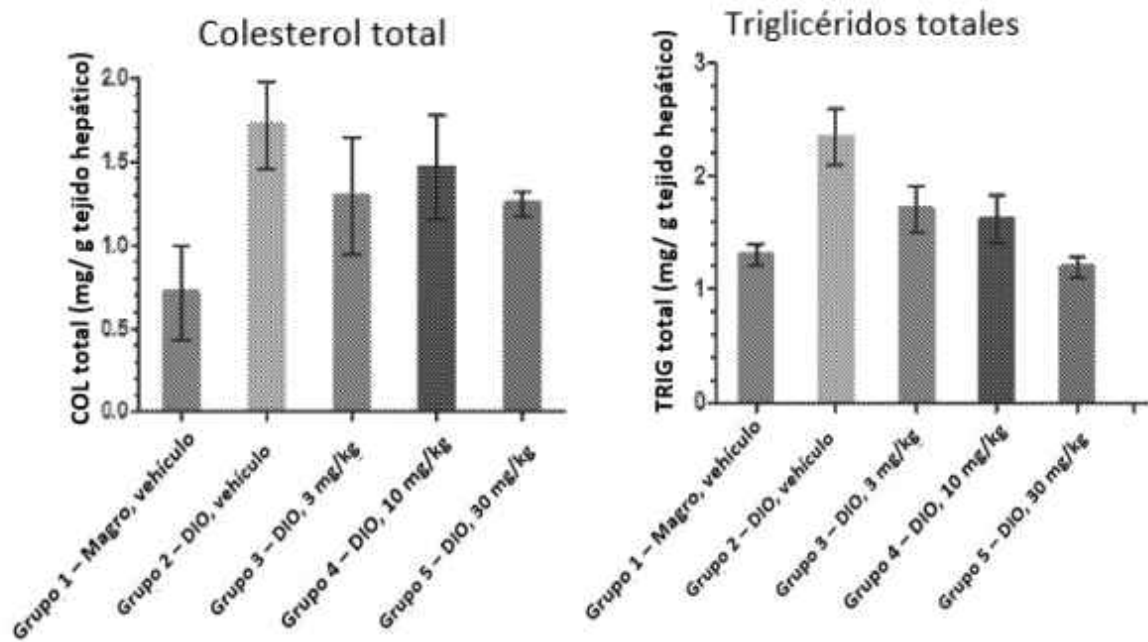


Figura 13 representa resultados de un experimento de medición de colesterol hepático y triglicérido, en el que las ratas en una dieta de obesidad inducida por dieta alta en grasa (DIO) fueron tratadas con 3, 10 o 30 mg/Kg de I-181. Los resultados muestran que las ratas tratadas con una dosis de 30 mg/Kg de I-181, p.o., q.i.d mostraron niveles más bajos de colesterol hepático y triglicéridos que las ratas de control.

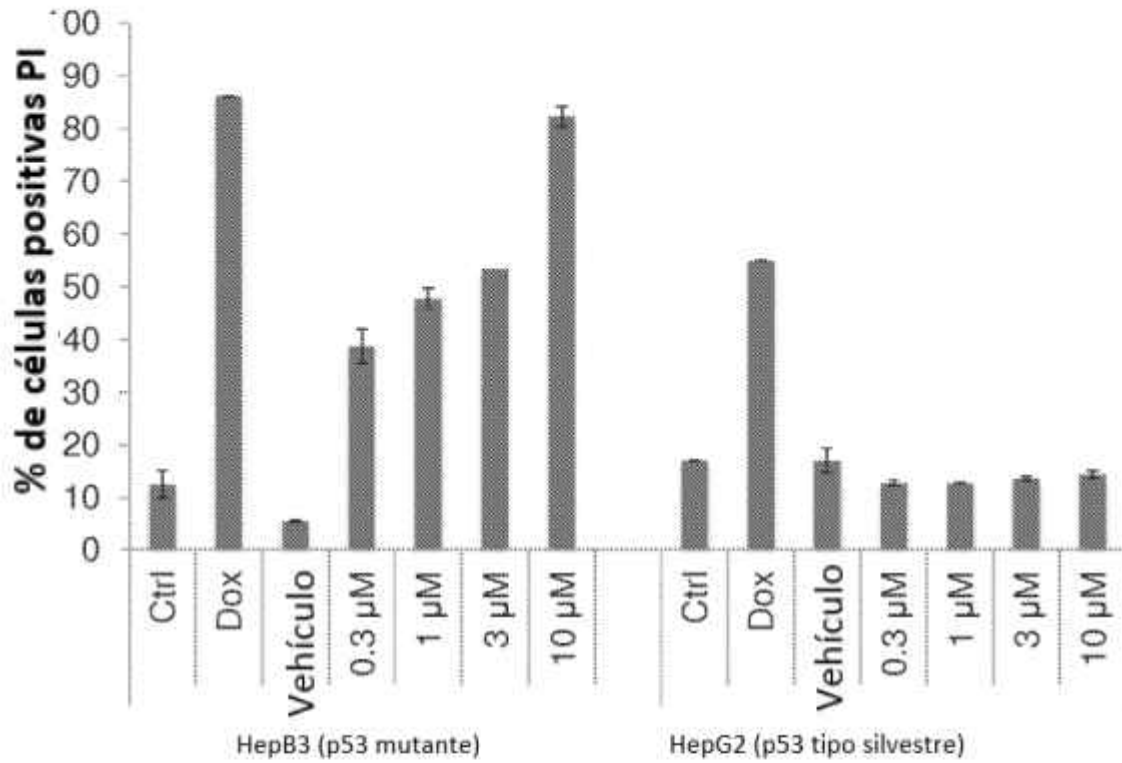


Figura 14 representa resultados de un experimento que mide la inducción de muerte celular en líneas tumorales hepatocelulares mutantes de tipo silvestre y p53 (HepG2 y HepB3) después de la administración del compuesto I-246 y doxiciclina como control positivo. Estos resultados muestran una sensibilidad diferencial a la inhibición de ACC1 y ACC2 y que el compuesto I-246 muestra un CE_{50} de 8 nM en células HepG2 de tipo silvestre.

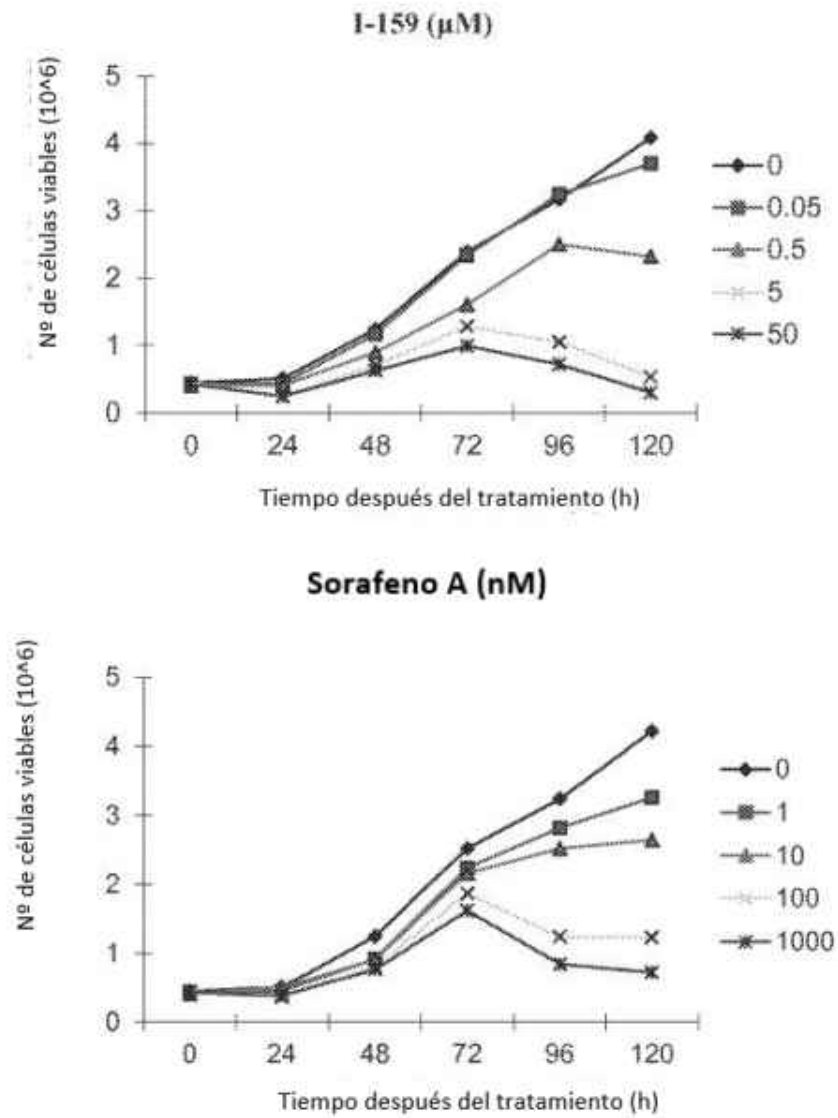


Figura 15 representa resultados de un experimento que mide la muerte celular en una línea tumoral de adenocarcinoma de próstata humana sensible a andrógenos (LNCaP) después de la administración del compuesto I-159 o Sorafenin A. Estos resultados muestran una muerte celular dependiente de dosis para ambos compuestos.

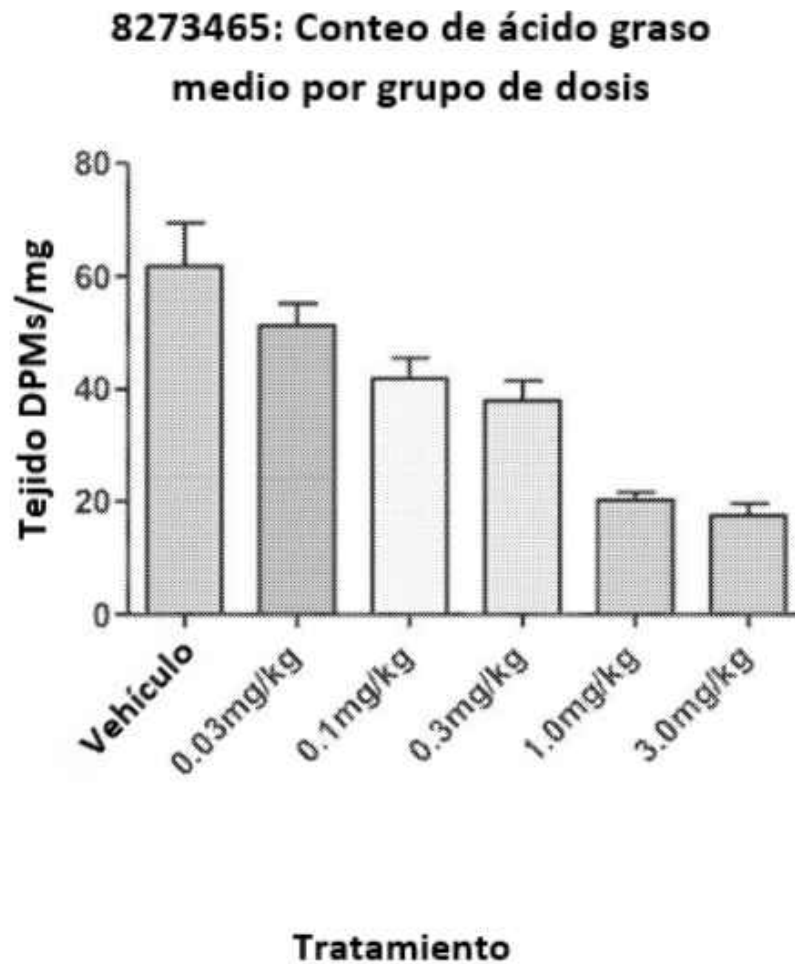


Figura 16 representa resultados de un experimento que mide la síntesis de ácido graso (AG) en ratas después de la administración del compuesto I-278. Estos resultados muestran una disminución dependiente de dosis en la síntesis de AG.