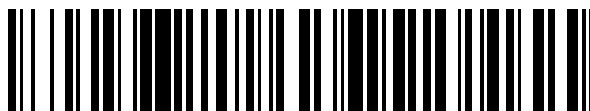


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 665 580**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)

C07D 497/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.11.2012 PCT/US2012/064528**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.05.2013 WO13071169**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.11.2012 E 12848361 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2018 EP 2776038**

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:

26.04.2018

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:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 665 580 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 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

La presente invención reivindica la prioridad respecto de la solicitud de patente provisional de Estados Unidos con número de serie 61/559.023, presentada el 11 de noviembre de 2011, la solicitud de patente provisional de Estados Unidos con número de serie 61/615.092, presentada el 23 de marzo de 2012, la solicitud de patente provisional de Estados Unidos con número de serie 61/651.878, presentada el 25 de mayo de 2012, y la solicitud de patente provisional de Estados Unidos con número de serie 61/675.513, presentada el 25 de julio de 2012.

Antecedentes de la invención

15 La obesidad es una crisis sanitaria de proporciones nunca vistas. La carga de la obesidad para la salud, medida en años de vida ajustada por calidad perdidos para el adulto, ha sobrepasado al tabaquismo para convertirse en la causa de fallecimiento más grave que se puede prevenir. En Estados Unidos, aproximadamente el 34 % de los adultos tiene obesidad, hasta el 31 % en 1999 y aproximadamente un 15 % en las décadas de 60 a 80 del siglo pasado. La obesidad aumenta la tasa de mortalidad por todas las causas tanto en hombres como en mujeres, para 20 todas las edades, y todos los grupos raciales y étnicos. La obesidad también conduce a una estigmatización y discriminación social, lo que disminuye drásticamente la calidad de vida. Las enfermedades crónicas que son resultado de la obesidad cuestan a la economía estadounidense más de 15.000 millones de dólares anuales en facturas médicas relacionadas con el peso. Además, aproximadamente la mitad de la población obesa, y un 25 % de la población general, tienen síndrome metabólico, una dolencia asociada con la obesidad abdominal, hipertensión, 25 aumento de triacilglicéridos en plasma, disminución del colesterol HDL, y resistencia a la insulina, lo que aumenta el riesgo de diabetes de tipo 2 (T2DM), ictus, y cardiopatía coronaria. [Harwood, Expert Opin. Ther. Targets 9: 267, 2005].

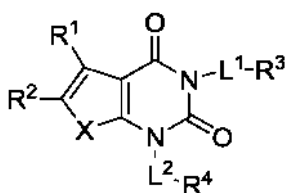
La dieta y el ejercicio, incluso cuando se utilizan junto con la farmacoterapia actual, no proporcionan una pérdida de peso sostenible necesaria para obtener un beneficio para la salud a largo plazo. En la actualidad, solamente están autorizados en Estados Unidos unos pocos medicamentos contra la obesidad, el inhibidor de la absorción de grasas orlistat (Xenical®), el antagonista de 5-HT_{2C} lorcaserina (Belviq®), y el tratamiento combinado de fentermina/topiramato (Qsymia®). Desafortunadamente, una baja eficacia y efectos secundarios gastrointestinales desagradables limitan el uso de orlistat. La cirugía puede ser eficaz, pero está limitada a pacientes con índices de masa corporal (IMC) extremadamente altos, y el bajo rendimiento de esta cirugía limita el impacto de esta modalidad a aproximadamente 200.000 pacientes al año. La mayoría de los fármacos contra la obesidad en desarrollo clínico están diseñados para reducir la ingesta calórica mediante acción central en el SNC (por ejemplo, anorécticos y agentes de saciedad). Sin embargo, la FDA estadounidense tiene una posición desfavorable hacia los agentes que actúan sobre el SNC, debido a su eficacia modesta y los perfiles de efectos secundarios observados/potenciales.

Se ha publicado una revisión de desarrollos recientes relativos a inhibidores de la acetil-CoA carboxilasa por J.W. Corbett [Expert Opin. Ther. Patents, 2009, 19, 943-956]. Se han descrito derivados de tieno[2,3-d]pirimidina como componentes de composiciones farmacéuticas para antagonizar la endotelina (Furuya et al., documento EP 0 640 606), mientras que se han descrito los ácidos tieno[2,3-d]pirimidina-3-acético como antagonistas del receptor de la endotelina (Cho et al., Chem. Pharm. Bull., 1998, 46, 1724-1737). Además, Cravo et al. (WO 2011/080277) divulgaron activadores de tieno[2,3-B]piridinadiona de AMPK.

El problema de la obesidad, algo continuo y creciente, y la ausencia actual de fármacos seguros y eficaces para su tratamiento, destacan la imperiosa necesidad de nuevos fármacos para tratar esta dolencia y sus causas subyacentes.

Sumario de la invención

Se ha descubierto que los compuestos de la presente invención, y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son inhibidores eficaces de la Acetil-CoA carboxilasa (ACC). Dichos compuestos tienen la fórmula general I:



I

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

5 Los compuestos de la presente invención, y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles para tratar varias enfermedades, trastornos o dolencias, asociadas con la regulación de la producción o de la oxidación de ácidos grasos. Dichas enfermedades, trastornos, o dolencias incluyen los descritos en el presente documento.

10 Los compuestos proporcionados por la presente invención son también útiles para el estudio de enzimas ACC en fenómenos biológicos y patológicos; el estudio de las rutas de transducción de la señalización intracelular que existen en los 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*.

15 Breve descripción de los dibujos

La **Figura 1** representa gráficamente curvas de inhibición de enzimas para el compuesto I-158 contra ACC1 y ACC2.

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

20 La **Figura 3** representa gráficamente los resultados de un ensayo de desplazamiento térmico para los compuestos I-1, I-158, I-174, y Soraphen A.

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

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

La **Figura 6** representa gráficamente curvas de inhibición de enzimas para el compuesto I-181 contra ACC1 y ACC2 *in vitro*.

La **Figura 7** representa gráficamente la inhibición de la síntesis de ácidos grasos en células Hep-G2 mediante el compuesto I-181, medido según la incorporación de [¹⁴C]-acetato.

30 La **Figura 8** representa gráficamente la inhibición de la síntesis de ácidos grasos en ratas mediante el compuesto I-181, que muestra un valor DE₅₀ menor de 0,3 mg/kg.

La **Figura 9** representa gráficamente los resultados de un estudio del cociente respiratorio (RQ) que mide la relación entre la producción de CO₂ y el consumo de O₂ en ratas, usando el compuesto I-181 en dosis de 30 y 100 mg/kg de peso corporal.

35 La **Figura 10** representa gráficamente los resultados de un estudio del cociente respiratorio (RQ) que mide la relación entre la producción de CO₂ y el consumo de O₂ en ratas, usando el compuesto I-181 en dosis de 3, 10, y 30 mg/kg de peso corporal.

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

40 La **Figura 12** representa gráficamente los resultados de un experimento de reducción en el nivel de insulina, en el que las ratas con obesidad inducida por dieta alta en grasas (DIO) se trataron con 3, 10, o 30 mg/Kg de I-181.

La **Figura 13** representa gráficamente los resultados de un experimento de medición de colesterol y triglicéridos hepáticos, en el que las ratas con obesidad inducida por dieta alta en grasas (DIO) se trataron con 3, 10, o 30 mg/Kg de I-181.

45 La **Figura 14** representa gráficamente los resultados de un experimento que mide la inducción de muerte celular en líneas de tumor hepatocelular de tipo natural y p53 mutante (HepG2 y HepB3) tras la administración del compuesto I-246.

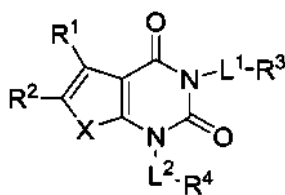
La **Figura 15** representa gráficamente los resultados de un experimento que mide la muerte celular en una línea tumoral de adenocarcinoma de próstata sensible a andrógenos humano (LNCaP) tras la administración del compuesto I-159 o Soraphen A.

50 La **Figura 16** representa gráficamente los resultados de un experimento que mide la síntesis de ácidos grasos (AG) en ratas tras la administración del compuesto I-278. Estos resultados muestran una disminución de la síntesis de AG dependiente de la dosis.

55 Descripción detallada de ciertas realizaciones

1. Descripción general de los compuestos de la invención:

60 En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona inhibidores de la ACC. En algunas realizaciones, dichos compuestos incluyen los de fórmula I:



I

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

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

R¹ es hidrógeno o hidrocarburo alifático C₁₋₄, opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -C(O)OR, -S(O)R, o -SO₂R;

10 R² es halógeno, -R, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, o -SO₂R o Hy, donde Hy se selecciona entre un anillo heterocíclico monocíclico de 4-8 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros que tiene de 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o

15 R¹ y R² se toman juntos para formar un carbociclo, o heterociclo de 4-7 miembros parcialmente insaturado o anillo benzo, o anillo de heteroarilo de 5-6 miembros condensado opcionalmente sustituido;

20 cada R es, de forma independiente, hidrógeno, deuterio, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre hidrocarburo alifático C₁₋₆, 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 entre nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros que tiene de 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; cada uno de L¹ y L² es independientemente un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente lineal o ramificada de 1-6 miembros opcionalmente sustituida;

25 R³ es hidrógeno, halógeno, -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -C(O)N(R)S(O)₂R, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, -SO₂R, o un anillo opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

30 R⁴ es hidrógeno o un anillo opcionalmente sustituido seleccionado entre un anillo carbocíclico monocíclico de 3-8 miembros saturado o parcialmente insaturado, un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, fenilo, un anillo de arilo bicíclico de 8-10 miembros, un anillo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo de heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene de 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

2. Compuestos y definiciones:

Los compuestos de la presente invención incluyen los descritos de manera general anteriormente y que están adicionalmente ilustrados por las clases, subclases y especies divulgadas en el presente documento. Tal como se usa en el presente documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique lo contrario. Para los fines de la presente invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, 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.

El término "alifático" o "grupo alifático", tal como se usa en el presente documento, significa una cadena de hidrocarburo 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 hidrocarburo 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 como "carbociclo", "cicloalifático" o "cicloalquilo"), que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. Salvo que se especifique otra cosa, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-5 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. En otras

realizaciones adicionales, los grupos alifáticos contienen 1-3 átomos de carbono alifáticos y en otras realizaciones más, los grupos alifáticos contienen 1-2 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, "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 único punto de unión al resto de la molécula. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, pero sin limitación, 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.

5 El término "alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado. Grupos alquilo inferior ilustrativos son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, y terc-butilo.

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.

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

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

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

El término "alquileo" se refiere a un grupo alquilo bivalente. Una "cadena de alquileo" es un grupo polimetileno, es decir, -(CH₂)_n-, en la que 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 alquileo sustituido es un grupo polimetileno en el que uno o más átomos de hidrógeno de metileno están sustituidos por un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen los descritos a continuación para un grupo alifático sustituido.

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

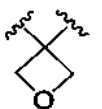
Tal como se usa en el presente documento, el término "ciclopropilenilo" se refiere a un grupo ciclopropilo bivalente de la siguiente estructura:



Tal como se usa en el presente documento, el término "ciclobutilenilo" se refiere a un grupo ciclobutilo bivalente de la siguiente estructura:



Tal como se usa en el presente documento, el término "oxetanilo" se refiere a un grupo oxetanilo bivalente de la siguiente estructura:



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

El término "arilo" usado solo o como parte de un resto mayor como en "aralquilo", "aralcoxi," o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros del anillo, en el que al menos un anillo del sistema es aromático y en el que cada anillo del sistema contiene de 3 a 7 miembros del anillo. El término "arilo" puede usarse de manera indistinta con la expresión "anillo de arilo".

El término "arilo" usado solo o como parte de un resto mayor como en "aralquilo", "aralcoxi," o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos y bicíclicos que tienen un total de cinco a 10 miembros del anillo, en el que al menos un anillo del sistema es aromático y en el que cada anillo del sistema contiene de tres a siete miembros del anillo. El término "arilo" puede usarse indistintamente con la expresión "anillo de arilo". En determinadas realizaciones de la presente invención, "arilo" se refiere a un sistema de anillo aromático que incluye, aunque no de forma limitativa, fenilo, bifenilo, naftilo, antracilo y similares, que pueden llevar uno o más sustituyentes. También incluido dentro del alcance del término "arilo," como se usa en el presente documento, se encuentra un grupo en que un anillo aromático está condensado con uno o más anillos no aromáticos, tales como indanilo, ftalimidilo, naftimidilo, fenantridinilo, o tetrahidronaftilo, y similares.

Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", usados solos o como parte de un resto mayor, por ejemplo, "heteroaralquilo," o "heteroaralcoxi," se refieren a grupos que tienen de 5 a 10 átomos en el anillo, preferentemente 5, 6 o 9 átomos en el anillo; que tiene 6, 10, o 14 electrones π compartidos en una matriz cíclica; y que tienen, además de 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 un nitrógeno básico. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizínilo, purínilo, naftiridinilo, y pteridinilo. Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", tal como se usa en el presente documento, también incluyen grupos en los que un anillo heteroaromático se condensa con uno o más anillos de arilo, cicloalifático, o heterocíclico, en los que el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático. Los ejemplos no limitantes ejemplos incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4H-quinolizínilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, y pirido[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona. Un grupo heteroarilo puede ser mono o bicíclico. El término "heteroarilo" se puede usar de forma indistinta con los términos "anillo de heteroarilo", "grupo heteroarilo", o "heteroaromático", cualquiera de cuyas expresiones incluye anillos que están opcionalmente sustituidos. El término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con heteroarilo, en el que las porciones de alquilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidas independientemente.

Tal 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 heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 7-10 miembros que está saturado o parcialmente insaturado y que tiene, además de átomos de carbono, uno o más, preferiblemente de uno a cuatro, heteroátomos, tal como se ha definido anteriormente. Cuando se usa en referencia a un átomo del anillo de un heterociclo, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno sustituido. Como ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o "NR (como en pirrolidinilo N sustituido);

Un anillo heterocíclico se puede unir a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable y cualquiera de los átomos del anillo puede estar opcionalmente sustituido. Ejemplos de dichos radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, sin limitación, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo, y quinuclidinilo. Los términos "heterociclo", "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 heterocíclico está condensado con uno o más anillos de arilo, heteroarilo, o cicloalifáticos, tales como indolinilo, 3H-indolilo, cromanilo, fenantridinilo, o tetrahidroquinolinilo, en los que el radical o punto de unión está en el anillo de heterocíclico. Un grupo heterocíclico puede ser mono o bicíclico. El término "heterocíclicualquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un heterocíclico, en el que las porciones de alquilo y heterocíclico están opcionalmente sustituidas independientemente.

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

Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden contener restos "opcionalmente sustituidos". En general, el término "sustituido," ya esté precedido o no por el término "opcionalmente", significa que se sustituyen uno o más hidrógenos del resto designado por un sustituyente adecuado. Salvo que se indique otra cosa, un grupo "opcionalmente sustituido" puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida por más de un sustituyente seleccionado de un grupo específico, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes previstas por la presente invención son preferentemente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles. El término "estable", tal como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que no están alterados de forma sustancial cuando se los somete a condiciones para permitir su producción, detección y, en ciertas

realizaciones, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los fines divulgados en el presente documento.

Los sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" son independientemente halógeno; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, que puede sustituirse por R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ que puede sustituirse por R° ; $-CH=CHPh$, que puede sustituirse por R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -piridilo que puede sustituirse por R° ; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(alquileo C_{1-4}$ lineal o ramificado) $O-N(R^\circ)_2$; o $-(alquileo$ lineal o ramificado $C_{1-4})C(O)O-N(R^\circ)_2$, en el que cada R° puede sustituirse como se define a continuación y es independientemente hidrógeno, hidrocarburo alifático C_{1-6} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$ -anillo de heteroarilo de 5-6 miembros), o de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o anillo de arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de R° , tomadas junto con su átomo o átomos intermedios, forman un anillo de 3-12 miembros saturado, parcialmente insaturado, o anillo de arilo monocíclico o bicíclico que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados de forma independiente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, que puede sustituirse como se define a continuación.

Los sustituyentes monovalentes adecuados de R° (o el anillo formado tomando dos apariciones independientes de R° junto con sus átomos intermedios), son independientemente halógeno, $-(CH_2)_{0-2}R^\circ$, $-(haloR^\circ)$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\circ)_2$; $-O(haloR^\circ)$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-2}SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^\circ$, $-(CH_2)_{0-2}NR^\circ_2$, $-NO_2$, $-SiR^\circ_3$, $-OSiR^\circ_3$, $-C(O)SR^\circ$, $-(alquileo C_{1-4}$ lineal o ramificado) $C(O)OR^\circ$, o $-SSR^\circ$ en la que cada R° está no sustituido o cuando está precedido por "halo" está sustituido solamente con uno o más halógenos, y se selecciona independientemente entre hidrocarburo alifático C_{1-4} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo saturado o parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de R° incluyen $=O$ y $=S$.

Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen los siguientes: $=O$, $=S$, $=NNR^*_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*_2$, $=NOR^*$, $-O(C(R^*_2))_2$, $-O-$ o $-S(C(R^*_2))_2$, $-S-$, en las que cada aparición independiente de R^* se selecciona entre hidrógeno, alifático C_{1-6} que puede estar sustituido como se define a continuación, o un anillo saturado o parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados que se unen a carbonos sustituibles próximos de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen: $-O(CR^*_2)_2$, $-O-$, en las que cada aparición independiente de R^* se selecciona entre hidrógeno, alifático C_{1-6} que puede estar sustituido como se define a continuación, o un anillo saturado o parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados del grupo alifático de R^* incluyen halógeno, $-R^*$, $-(haloR^*)$, $-OH$, $-OR^*$, $-O(haloR^*)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^*$, $-NH_2$, $-NHR^*$, $-NR^*_2$, o $-NO_2$, en los que cada R^* no está sustituido o cuando está precedido por "halo" está sustituido solamente con uno o más halógenos, y es independientemente hidrocarburo alifático C_{1-4} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo saturado o parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados en un nitrógeno sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen $-R^\dagger$, $-NR^\dagger_2$, $-C(O)R^\dagger$, $-C(O)OR^\dagger$, $-C(O)C(O)R^\dagger$, $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$, $-S(O)_2R^\dagger$, $-S(O)_2NR^\dagger_2$, $-C(S)NR^\dagger_2$, $-C(NH)NR^\dagger_2$, o $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$; en los que cada R^\dagger es independientemente hidrógeno, hidrocarburo alifático C_{1-6} que puede estar sustituido como se define a continuación, $-OPh$ no sustituido, o un anillo saturado o parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de R^\dagger , tomadas junto con su átomo o átomos intermedios forman un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo monocíclico o bicíclico no sustituido de 3-12 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados del grupo alifático de R^\dagger son independientemente halógeno, $-R^\dagger$, $-(haloR^\dagger)$, $-OH$, $-OR^\dagger$, $-O(haloR^\dagger)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\dagger$, $-NH_2$, $-NHR^\dagger$, $-NR^\dagger_2$, o $-NO_2$, en los que cada R^\dagger no está sustituido o cuando está precedido por "halo" está sustituido solamente con uno o más halógenos, y es independientemente hidrocarburo alifático C_{1-4} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo saturado o parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que son, según el criterio médico establecido, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos o animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y son proporcionales

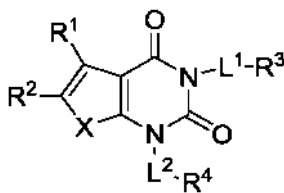
con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge y col., describen detalladamente sales farmacéuticamente aceptables en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen las obtenidas a partir de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Los ejemplos de sales de adición de ácidos no tóxicas farmacéuticamente aceptables, de un grupo amino formadas 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 procedimientos usados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 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, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, sales de valerato y similares.

Las sales derivadas de bases adecuadas incluyen sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio y N^+ (alquilo C_{1-4})₄. Las sales de metal alcalino o alcalinotérreo representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Las 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, alquil sulfonato y aril sulfonato inferiores.

Salvo que se indique de otra forma, también se entiende que todas las estructuras representadas gráficamente en el presente documento incluyen todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas, y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S de cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace Z y E e isómeros conformacionales Z y E. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas, y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. Salvo que se indique de otra forma, todas las formas tautómeras de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención. Además, salvo que se indique de otra forma, las estructuras representadas en el presente documento pretenden incluir también compuestos que difieren solamente en presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, compuestos que tienen las estructuras presentes incluyendo 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 la presente invención. Dichos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas de análisis, como sondas en ensayos biológicos o como agentes terapéuticos de acuerdo con la presente invención. En ciertas realizaciones, un resto de cabeza, R^1 , de un compuesto provisto comprende uno o más átomos de deuterio.

3. Descripción de las realizaciones ilustrativas:

En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona inhibidores de la ACC. En algunas realizaciones, dichos compuestos incluyen los de fórmula I:



I

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

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

R^1 es hidrógeno o hidrocarburo alifático C_{1-4} , opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, o -SO₂R;

R^2 es halógeno, -R, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, o -SO₂R, o Hy, donde Hy se selecciona entre un anillo heterocíclico monocíclico de 4-8 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros que tiene de 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

o R^1 y R^2 se toman juntos para formar un carbociclo, o heterociclo de 4-7 miembros parcialmente insaturado o

anillo benzo, o anillo de heteroarilo de 5-6 miembros condensado opcionalmente sustituido; cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre hidrocarburo alifático C₁₋₆, 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 entre nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros que tiene de 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

5 cada uno de L¹ y L² es independientemente un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente lineal o ramificada de 1-6 miembros opcionalmente sustituida; o un grupo ciclopropileno, ciclobutileno, u oxetanol;

10 R³ es hidrógeno, halógeno, -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -C(O)N(R)S(O)₂R, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, -SO₂R, -B(OH)₂, o un anillo opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; y

15 R⁴ es hidrógeno o un anillo opcionalmente sustituido seleccionado entre un anillo carbocíclico monocíclico de 3-8 miembros saturado o parcialmente insaturado, un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, fenilo, un anillo de arilo bicíclico de 8-10 miembros, un anillo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo de heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene de 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

25 En ciertas realizaciones, si L² es un enlace covalente, entonces R⁴ no es hidrógeno. En ciertas realizaciones, el grupo -L²-R⁴ no es alquilo cuando R² es alquilo no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo -L¹-R³ tomado en su conjunto no es alquilo no sustituido. En ciertas realizaciones, R¹ no es el grupo -CH₂C(O)N(R)V, donde V es un anillo de arilo o heteroarilo, cuando -L¹-R³ tomado en su conjunto es alquilo no sustituido.

30 Como se ha definido anteriormente de una manera general, X es -O-, -S- o -NR-. En ciertas realizaciones, X es -O-. En ciertas realizaciones, X es -S-. En algunas realizaciones, X es -NR-. En ciertas realizaciones, X es -NH-.

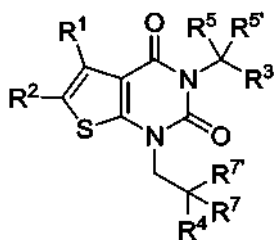
35 Como se ha definido anteriormente de una manera general, R¹ es hidrógeno o hidrocarburo alifático C₁₋₄, opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, o -SO₂R. En ciertas realizaciones, R¹ es hidrógeno. En algunas realizaciones, R¹ es hidrocarburo alifático C₁₋₄. En algunas realizaciones, R¹ es metilo. En algunas realizaciones, R¹ es trifluorometilo.

40 Como se ha definido anteriormente de una manera general, R² es halógeno, -R, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, o -SO₂R, o Hy, donde Hy se selecciona entre un anillo heterocíclico monocíclico de 4-8 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros que tiene de 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En ciertas realizaciones, R² es halógeno. En ciertas realizaciones, R² es metilo. En ciertas realizaciones, R² es trifluorometilo. En ciertas realizaciones, R² es flúor. En ciertas realizaciones, R² es cloro. En ciertas realizaciones, R² es bromo. En ciertas realizaciones, R² es yodo. En ciertas realizaciones, R² es -C(O)OR o -C(O)N(R)₂. En algunas realizaciones, R² es Hy.

50 Como se ha definido anteriormente de una manera general, Hy se selecciona entre anillo heterocíclico monocíclico de 4-8 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros que tiene de 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, Hy es un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, Hy es un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, Hy es un anillo heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, Hy es oxazolilo.

65 En algunas realizaciones, R¹ y R² se toman juntos para formar un anillo carbocíclico de 4-7 miembros parcialmente insaturado opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R¹ y R² se toman juntos para formar un carbociclo, o heterociclo de 4-7 miembros parcialmente insaturado o anillo benzo, o anillo de heteroarilo de 5-6 miembros condensado opcionalmente sustituido;

- 5 Como se ha definido anteriormente de una manera general, R^3 es hidrógeno, halógeno, -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -C(O)N(R)S(O)₂R, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, -SO₂R, B(OH)₂ o un anillo opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En ciertas realizaciones, R^3 es -CN, -OR, -C(O)OR, -C(O)N(R)₂, -SO₂R, o un anillo opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, R^3 es -OR. En algunas realizaciones, R^3 es -C(O)OR. En algunas realizaciones, R^3 es fenilo o tetrazolilo.
- 10 Como se ha definido anteriormente de una manera general, cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre hidrocarburo alifático C₁₋₆, 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 entre nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros que tiene de 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.
- 15 En ciertas realizaciones, cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre hidrocarburo alifático C₁₋₆, anillo carbocíclico monocíclico insaturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros. En algunas realizaciones, cada R es independientemente hidrógeno o hidrocarburo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido.
- 20 Como se ha definido anteriormente de una manera general, cada uno de L¹ y L² es independientemente un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente lineal o ramificada de 1-6 miembros opcionalmente sustituida, o un grupo ciclopropileno, ciclobutileno, u oxetanilo. En ciertas realizaciones, L¹ es una cadena de hidrocarburo bivalente C₁₋₃ lineal o ramificada. En algunas realizaciones, L¹ es una cadena de hidrocarburo bivalente C₂ lineal o ramificada. En algunas realizaciones, L¹ es una cadena de hidrocarburo bivalente C₃ lineal o ramificada. En algunas realizaciones, L¹ es un grupo ciclopropileno, ciclobutileno, u oxetanilo.
- 25 En algunas realizaciones, L² es una cadena de hidrocarburo C₁₋₃ lineal o ramificado opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones L² es una cadena de hidrocarburo C₂ lineal opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones L² es una cadena de hidrocarburo C₃ lineal o ramificado opcionalmente sustituido.
- 30 Como se ha definido anteriormente de una manera general, R^4 es hidrógeno o un anillo opcionalmente sustituido seleccionado entre un anillo carbocíclico monocíclico de 3-8 miembros saturado o parcialmente insaturado, un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, fenilo, un anillo de arilo bicíclico de 8-10 miembros, un anillo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo de heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene de 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.
- 35 En ciertas realizaciones, R^4 es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^4 es un anillo monocíclico de 5-6 miembros saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones R^4 es un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, R^4 es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones R^4 es un anillo de arilo bicíclico de 10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^4 es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, R^4 es un anillo de heteroarilo de 8-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.
- 40 En ciertas realizaciones, R^4 es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^4 es un anillo monocíclico de 5-6 miembros saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones R^4 es un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, R^4 es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones R^4 es un anillo de arilo bicíclico de 10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^4 es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, R^4 es un anillo de heteroarilo de 8-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.
- 45 En algunas realizaciones, R^4 es un anillo monocíclico de 5-6 miembros saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones R^4 es un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, R^4 es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones R^4 es un anillo de arilo bicíclico de 10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^4 es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, R^4 es un anillo de heteroarilo de 8-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.
- 50 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula II:



II

55

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

R^1 es hidrógeno o hidrocarburo alifático C_{1-4} , opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, o -SO₂R;

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

R^3 es hidrógeno, halógeno, -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, -SO₂R, -B(OH)₂, o un anillo opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

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

cada uno de R^5 y R^{5i} es independientemente -R, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, o -SO₂R; o R^5 y R^{5i} se toman juntos para formar un grupo ciclopropileno, ciclobutileno, u oxetanilo; y

cada uno de R^7 y R^{7i} es independientemente hidrógeno, -R, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, o -SO₂R; o R^7 y R^{7i} se toman juntos para formar un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros saturado o parcialmente insaturado, o un anillo heterocíclico monocíclico insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

Como se ha definido anteriormente de una manera general, cada uno de R^5 y R^{5i} es independientemente -R, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, o -SO₂R; o R^5 y R^{5i} se toman juntos para formar un grupo ciclopropileno, ciclobutileno, u oxetanilo.

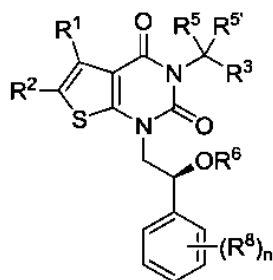
En algunas realizaciones, cada uno de R^5 y R^{5i} es -R, en la que -R no es hidrógeno. En algunas realizaciones, cada uno de R^5 y R^{5i} es metilo. En algunas realizaciones, R^5 y R^{5i} se toman juntos para formar un grupo ciclopropileno, ciclobutileno, u oxetanilo. En algunas realizaciones, R^5 y R^{5i} se toman juntos para formar un grupo ciclobutileno.

Como se ha definido anteriormente de una manera general, cada uno de R^7 y R^{7i} es independientemente hidrógeno, -R, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, o -SO₂R; o R^7 y R^{7i} se toman juntos para formar un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros saturado o parcialmente insaturado, o un anillo heterocíclico monocíclico insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

En ciertas realizaciones, uno de R^7 y R^{7i} es hidrógeno, y el otro es -OR. En algunas realizaciones uno de R^7 y R^{7i} es hidrógeno, y el otro es isopropoxi. En algunas realizaciones R^7 y R^{7i} se toman juntos para formar a un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-6 miembros. En algunas realizaciones R^7 y R^{7i} se toman juntos para formar un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, uno de R^7 y R^{7i} es hidrógeno y el otro es -OR, donde R en este caso es un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, uno de R^7 y R^{7i} es hidrógeno y el otro es -OR, donde R en este caso es oxetano, tetrahidrofurano, o tetrahidropirano.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula II, en la que cada variable es como se ha descrito en las realizaciones de la fórmula I, más arriba, o se describe en las realizaciones del presente documento, tanto de forma individual como combinada.

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



III

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

- 5 R^1 es hidrógeno o hidrocarburo alifático C_{1-4} , opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, -OR, -SR, - $N(R)_2$, - $N(R)C(O)R$, - $C(O)N(R)_2$, - $N(R)C(O)N(R)_2$, - $N(R)C(O)OR$, - $OC(O)N(R)_2$, - $N(R)SO_2R$, - $SO_2N(R)_2$, - $C(O)R$, - $C(O)OR$, - $OC(O)R$, - $S(O)R$, o - SO_2R ;
- 10 R^2 es Hy, donde Hy se selecciona entre un anillo heterocíclico monocíclico de 4-8 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros que tiene de 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre hidrocarburo alifático C_{1-6} , 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 entre nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros que tiene de 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;
- 15 R^3 es hidrógeno, halógeno, -CN, -OR, -SR, - $N(R)_2$, - $N(R)C(O)R$, - $C(O)N(R)_2$, - $N(R)C(O)N(R)_2$, - $N(R)C(O)OR$, - $OC(O)N(R)_2$, - $N(R)SO_2R$, - $SO_2N(R)_2$, - $C(O)R$, - $C(O)OR$, - $OC(O)R$, - $S(O)R$, - SO_2R , - $B(OH)_2$, o un anillo opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;
- 20 cada uno de R^5 y $R^{5'}$ es independientemente -R, -OR, -SR, - $N(R)_2$, - $N(R)C(O)R$, - $C(O)N(R)_2$, - $N(R)C(O)N(R)_2$, - $N(R)C(O)OR$, - $OC(O)N(R)_2$, - $N(R)SO_2R$, - $SO_2N(R)_2$, - $C(O)R$, - $C(O)OR$, - $OC(O)R$, - $S(O)R$, o - SO_2R ; o R^5 y $R^{5'}$ se toman juntos para formar un grupo ciclopropileno, ciclobutileno, u oxetanol;
- 25 R^6 es -R, - $C(O)N(R)_2$, o - $C(O)R$;
- 30 cada R^8 se selecciona independientemente entre halógeno, -R, -OR, -SR, - $N(R)_2$ o deuterio; y n es 0-5.

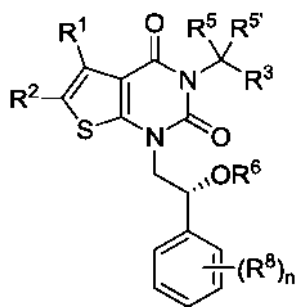
En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula III, en la que cada variable es como se ha descrito en las realizaciones de la fórmula I o II, *más arriba*.

- 35 En ciertas realizaciones R^6 es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R^6 es isopropilo.

Como se ha definido anteriormente de una manera general, cada en ciertas realizaciones, cada R^8 se selecciona independientemente entre halógeno, -R, -OR, -SR, - $N(R)_2$ o deuterio. En ciertas realizaciones, cada R^8 es halógeno.

- 40 Como se ha definido anteriormente de una manera general, n es 0-5. En ciertas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, n es 1-2.

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



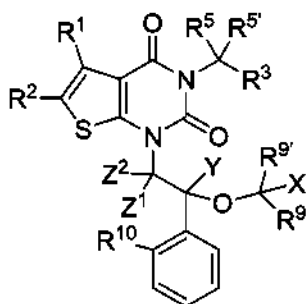
IV

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

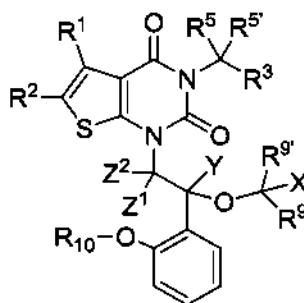
- 5 R^1 es hidrógeno o hidrocarburo alifático C_{1-4} , opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂RN(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -C(O)OR, -S(O)R, o -SO₂R;
- 10 R^2 es Hy, donde Hy se selecciona entre un anillo heterocíclico monocíclico de 4-8 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros que tiene de 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre hidrocarburo alifático C_{1-6} , 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 entre nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros que tiene de 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;
- 15 R^3 es hidrógeno, halógeno, -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, -SO₂R, -B(OH)₂, o un anillo opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;
- 20 cada uno de R^5 y R^{5i} es independientemente -R, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, o -SO₂R o R^5 y R^{5i} se toman juntos para formar un grupo ciclopropileno, ciclobutileno, u oxetanol; y
- 25 R^6 es -R, -C(O)N(R)₂, o -C(O)R;
- 30 cada R^8 se selecciona independientemente entre halógeno, -R, -OR, -SR, -N(R)₂ o deuterio; y n es 0-5.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula IV, en la que cada variable es como se ha descrito en las realizaciones de la fórmula I o II, *más arriba*.

- 35 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula V-i o V-ii:



V-i



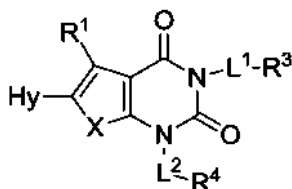
V-ii,

- 40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^2 , R^3 , R^5 , R^{5i} , son como se han descrito en las realizaciones de la fórmula I, *más arriba*; y

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

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.

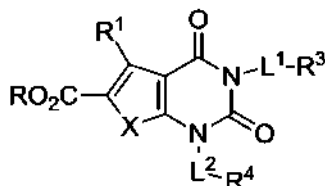
5 En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R² es Hy, formando de esta manera un compuesto de fórmula VI:



VI

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de X, L¹, L², R¹, R³, R⁴, y Hy es como se ha definido y descrito anteriormente en las realizaciones del presente documento, tanto de forma individual como combinada.

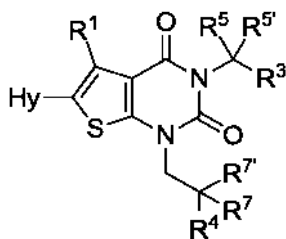
15 En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R² es -C(O)OR, formando de esta manera un compuesto de fórmula VII:



VII

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de X, L¹, L², R, R¹, R³, y R⁴ es como se ha definido y descrito anteriormente en las realizaciones del presente documento, tanto de forma individual como combinada.

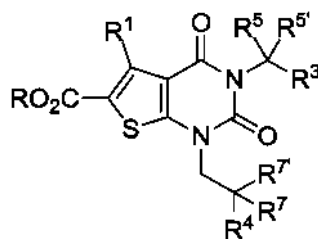
En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula II, en la que R² es Hy, formando de esta manera un compuesto de fórmula VIII:



VIII

25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R¹, R³, R⁴, R⁵, R^{5'}, R⁷, R^{7'}, y Hy es como se ha definido y descrito anteriormente en las realizaciones del presente documento, tanto de forma individual como combinada.

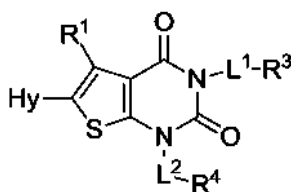
30 En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula II, en la que R² es -C(O)OR, formando de esta manera un compuesto de fórmula IX:



IX

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R, R¹, R³, R⁴, R⁵, R^{5'}, R⁷, y R^{7'} es como se ha definido y descrito anteriormente en las realizaciones del presente documento, tanto de forma individual como combinada.

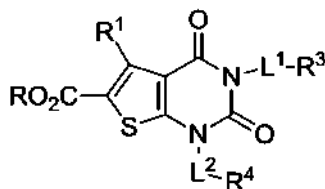
En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula VI, en la que X es S, formando de esta manera un compuesto de fórmula X:



X

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de L¹, L², R¹, R³, R⁴, y Hy es como se ha definido y descrito anteriormente en las realizaciones del presente documento, tanto de forma individual como combinada.

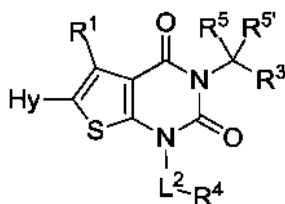
15 En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula VII, en la que X es S, formando de esta manera un compuesto de fórmula XI:



XI

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de L¹, L², R, R¹, R³, y R⁴ es como se ha definido y descrito anteriormente en las realizaciones del presente documento, tanto de forma individual como combinada.

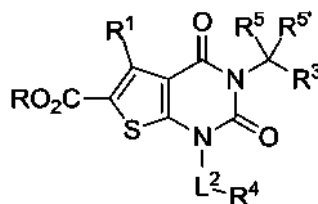
25 En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula X, en la que L¹ es -C(R⁵)(R^{5'})-, formando de esta manera un compuesto de fórmula XII:



XII

30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de L², R¹, R³, R⁴, R⁵, R^{5'}, y Hy es como se ha definido y descrito anteriormente en las realizaciones del presente documento, tanto de forma individual como combinada.

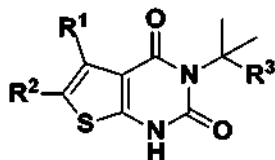
En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **XI**, en la que L^1 es $-C(R^5)(R^{5'})-$, formando de esta manera un compuesto de fórmula **XIII**:



XIII

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de L^2 , R , R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , $R^{5'}$, y R^4 es como se ha definido y descrito anteriormente en las realizaciones del presente documento, tanto de forma individual como combinada.

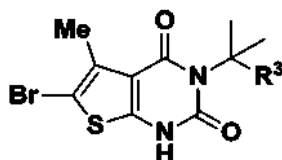
10 En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **XIV** de la fórmula:



XIV

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R^1 , R^2 , y R^3 es como se ha definido y descrito anteriormente en las realizaciones del presente documento, tanto de forma individual como combinada.

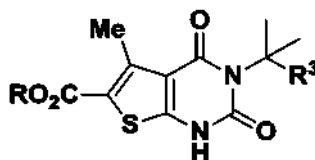
En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **XIV**, en la que R^1 es metilo, y R^2 es bromo, formando de esta manera un compuesto de fórmula **XV**:



XV

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 es como se ha definido y descrito anteriormente en las realizaciones del presente documento, tanto de forma individual como combinada.

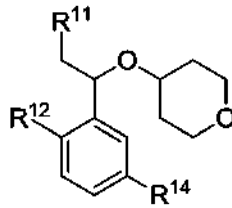
25 En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **XIV**, en la que R^1 es metilo, y R^2 es $-C(O)OR$, formando de esta manera un compuesto de fórmula **XVI**:



XVI

30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 es como se ha definido y descrito anteriormente en las realizaciones del presente documento, tanto de forma individual como combinada.

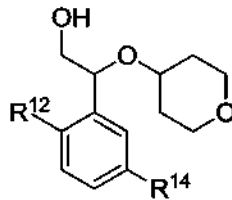
En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **XVII** de la fórmula:



XVII

en la que:

- 5 R^{11} se selecciona entre el grupo que consiste en -OH, halógeno, y -OS(O)₂R
 R^{12} es -R¹³ u -OR¹³
 R^{13} es hidrocarburo alifático C₁₋₄ lineal o ramificado; y
 R^{14} es hidrógeno o halógeno.
- 10 En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **XVII**, en la que R^{11} es -OH, formando de esta manera un compuesto de fórmula **XVIII**:



XVIII

- 15 en la que cada uno de R^{12} , R^{13} , y R^{14} se ha definido anteriormente para la fórmula **XVII** y se describe en las realizaciones del presente documento, tanto de forma individual como combinada.

En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **XVIII** en la que R^{12} se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, metoxi y etoxi.

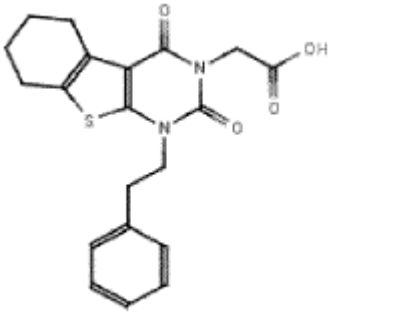
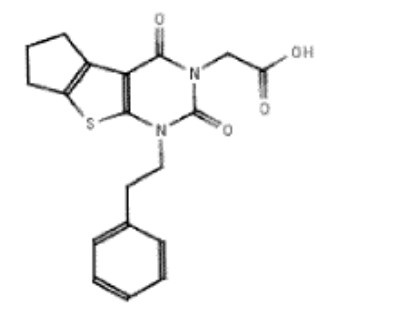
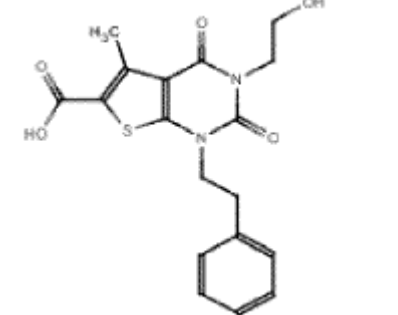
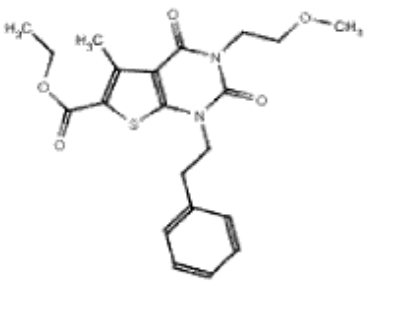
20

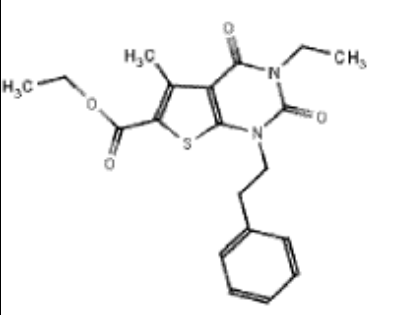
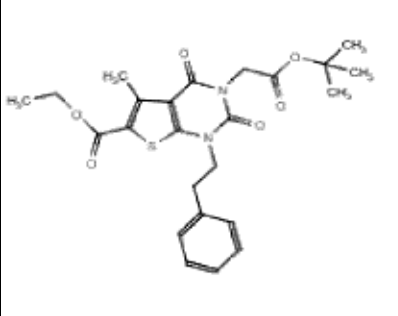
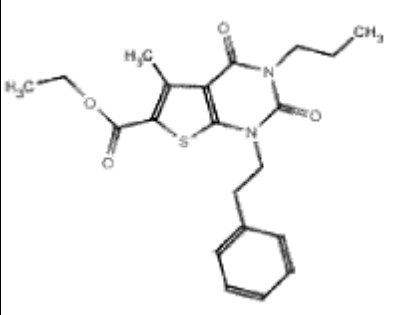
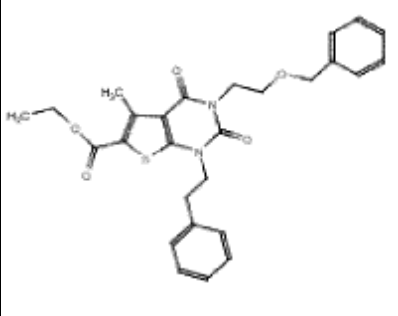
Los compuestos ilustrativos de fórmula **I** se definen en la Tabla 1, a continuación:

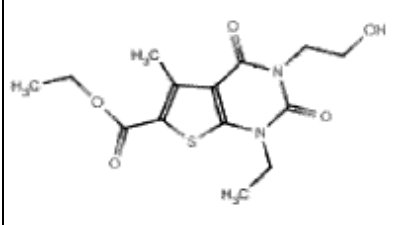
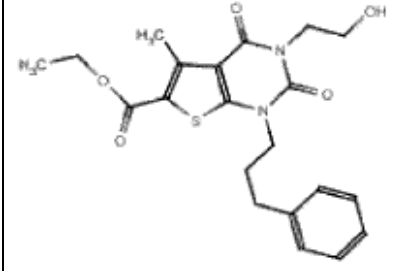
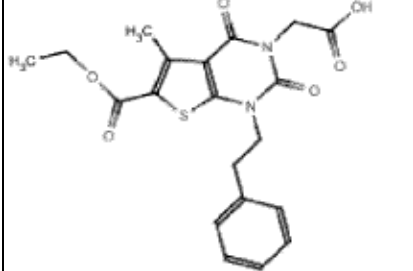
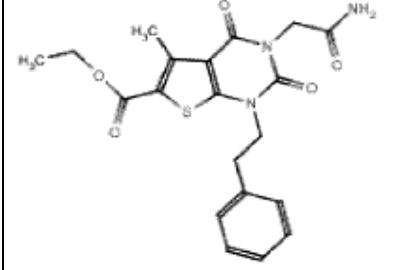
Tabla 1. Compuestos ilustrativos de Fórmula I

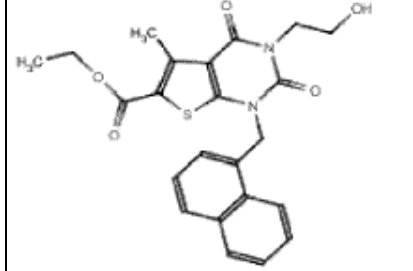
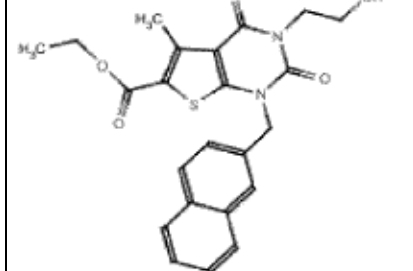
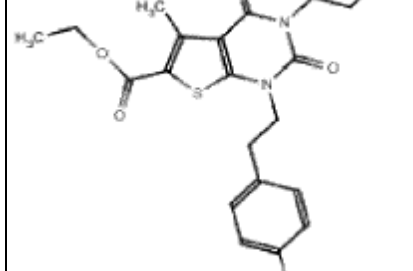
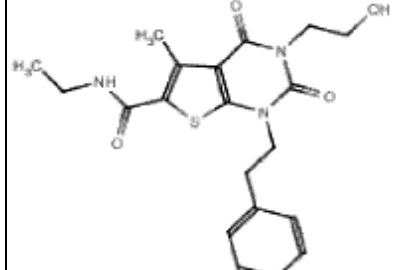
Comp. n.º	Estructura del compuesto	m/z
I-1		403 (M+1)
	Ejemplo de referencia	

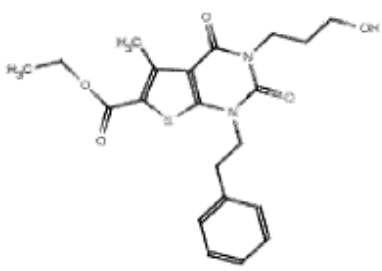
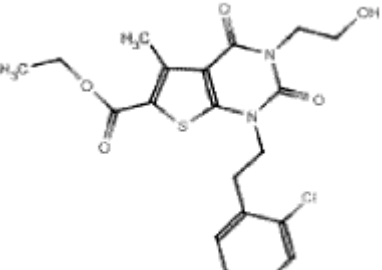
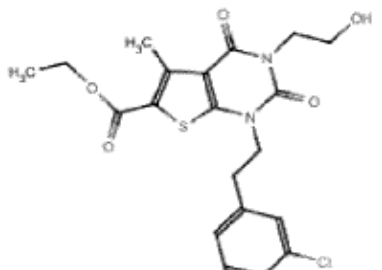
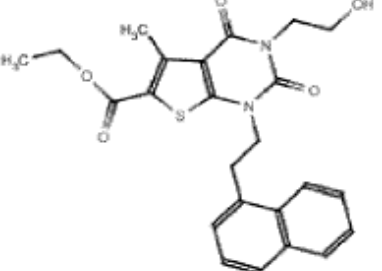
I-2		399 (M+1)
	Ejemplo de referencia	

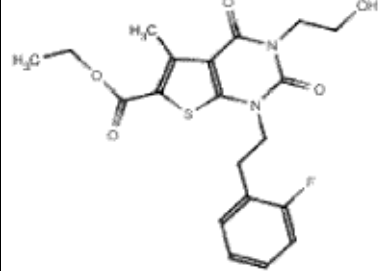
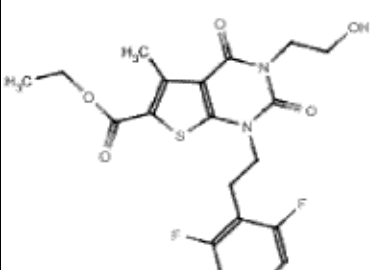
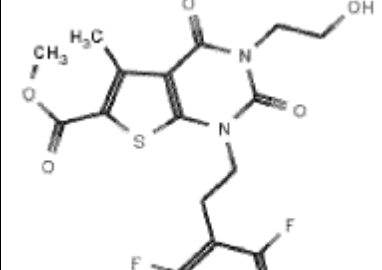
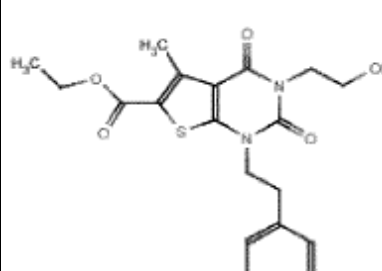
I-3		385 (M+1)
I-4		371 (M+1)
I-5		375 (M+1)
I-6		417 (M+1)

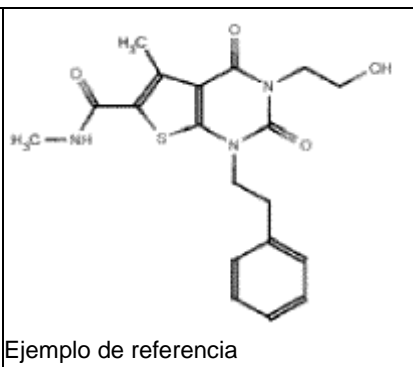
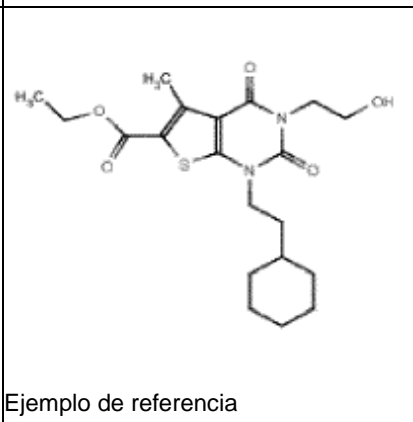

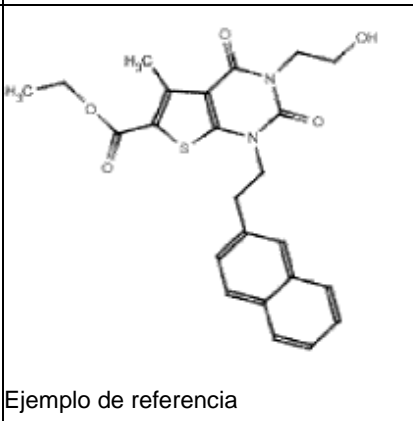
I-7		387 (M+1)
I-8		495 (M+Na)
I-9		401 (M+1)
I-10		493 (M+1)

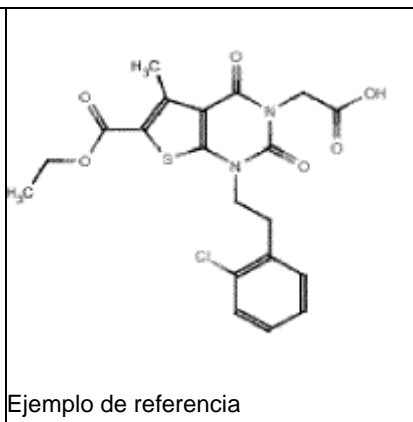
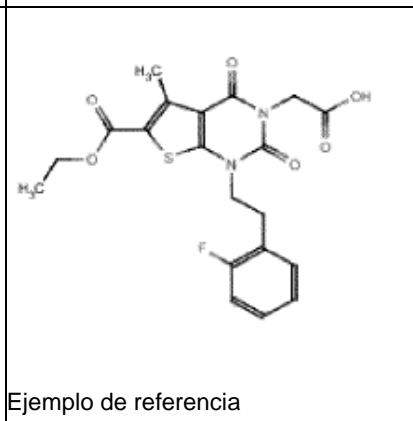
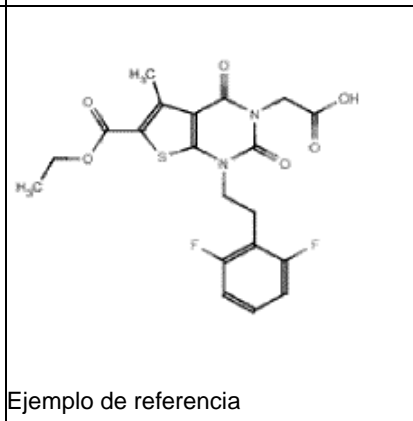
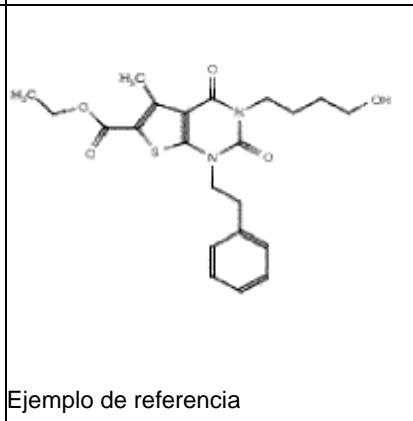
I-11		327 (M+1)
I-12		417 (M+1)
I-13		417 (M+1)
I-14		416 (M+1)

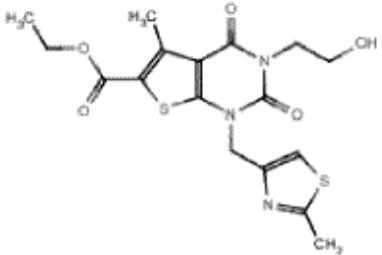
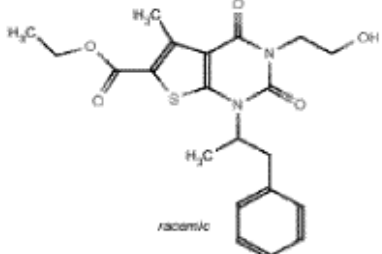
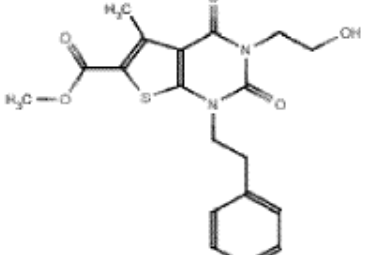
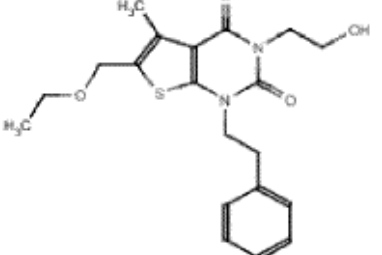
I-15		439 (M+1)
I-16		439 (M+1)
I-17		437 (M+1)
I-18		402 (M+1)

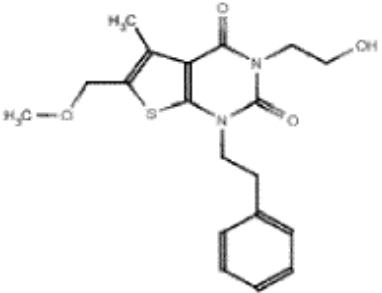
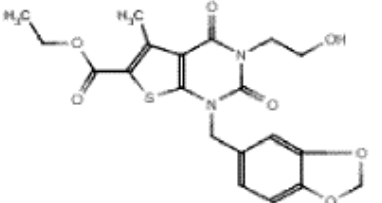
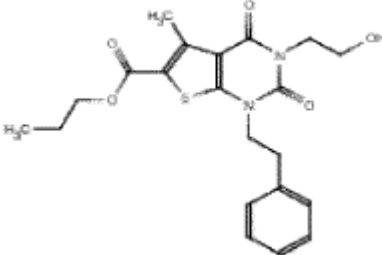
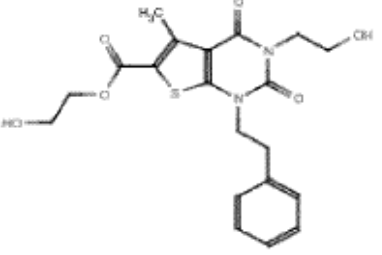
		417 (M+1)
I-19	Ejemplo de referencia	
		437 (M+1)
I-20	Ejemplo de referencia	
		437 (M+1)
I-21	Ejemplo de referencia	
		453 (M+1)
I-22	Ejemplo de referencia	

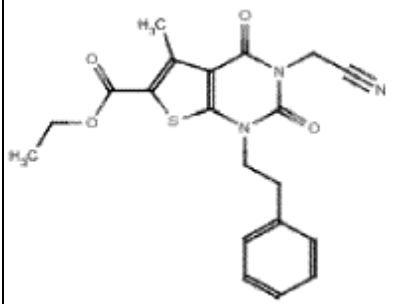
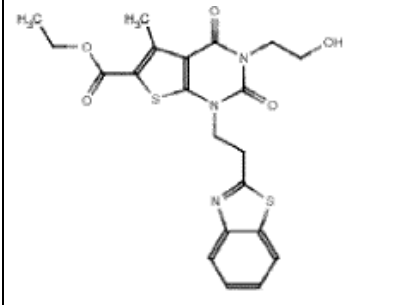
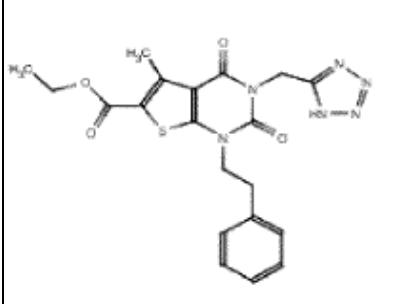
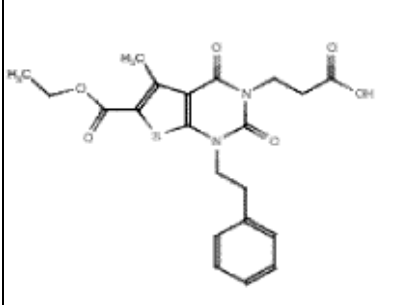
		421 (M+1)
I-23	Ejemplo de referencia	
		439 (M+1)
I-24	Ejemplo de referencia	
		425 (M+1)
I-25	Ejemplo de referencia	
		421 (M+1)
I-26	Ejemplo de referencia	

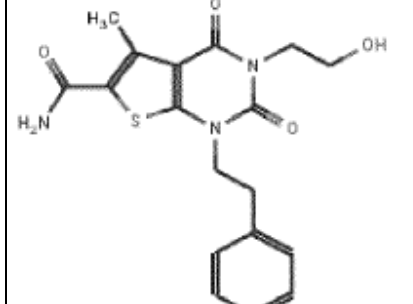
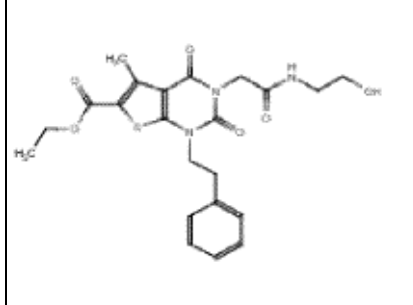
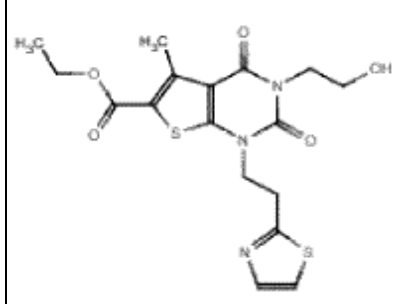
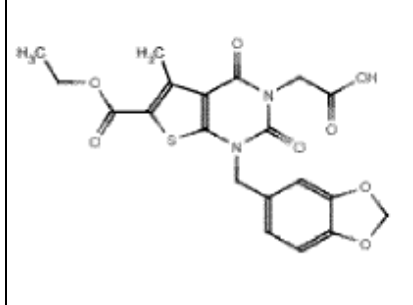
I-27		388 (M+1)
I-28		409 (M+1)
I-29		439 (M+1)
I-30		453 (M+1)

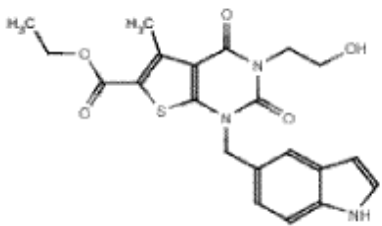
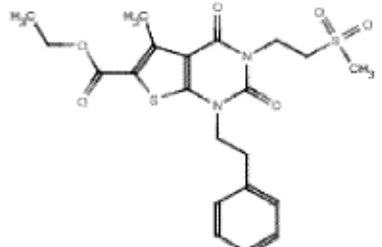
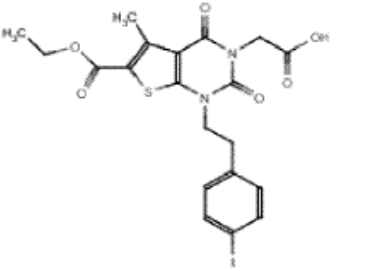
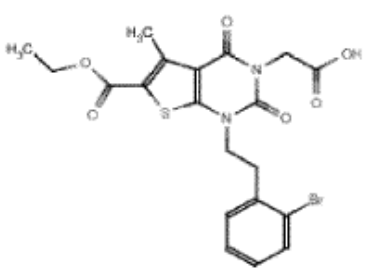
I-31		451 (M+1)
I-32		435 (M+1)
I-33		453 (M+1)
I-34		431 (M+1)

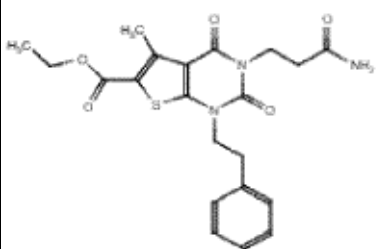
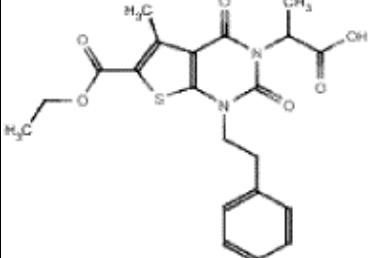
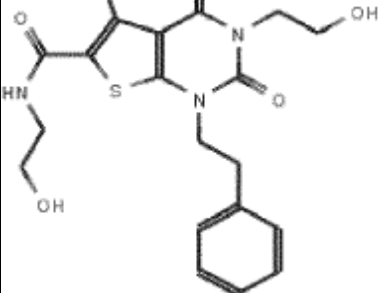
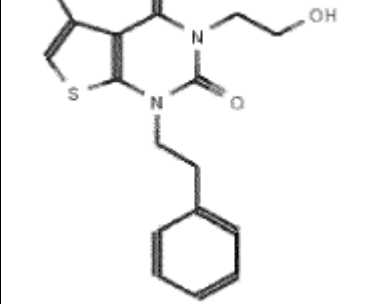
I-35		410 (M+1)
I-36		417 (M+1)
I-37		389 (M+1)
I-38		389 (M+1)

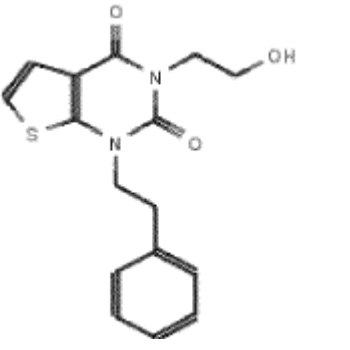
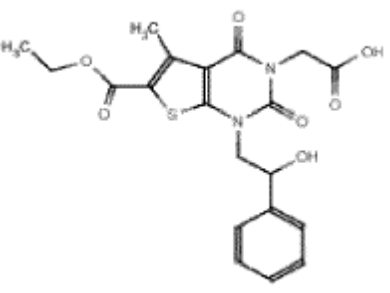
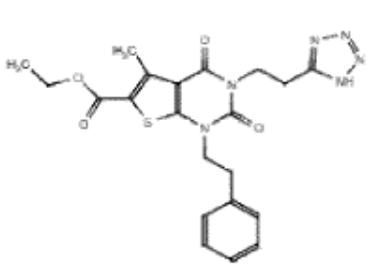
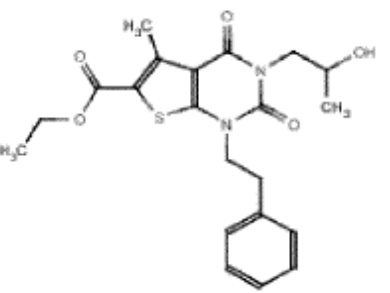
I-39		375 (M+1)
I-40		433 (M+1)
I-41		417 (M+1)
I-42		419 (M+1)

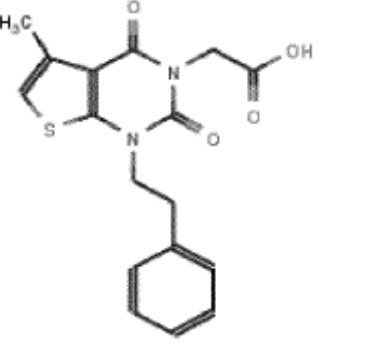
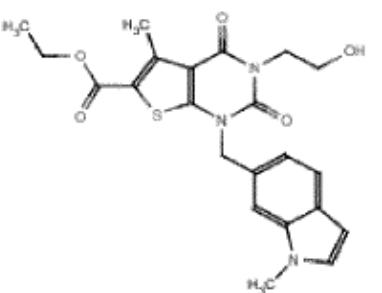
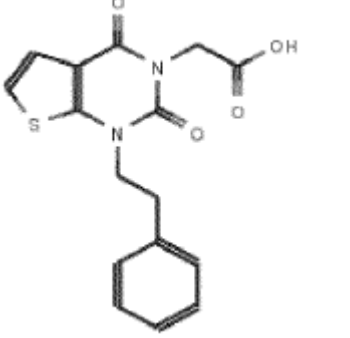
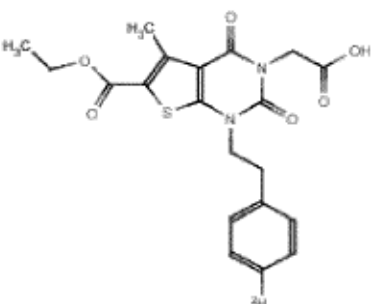
I-43		398 (M+1)
I-44		460 (M+1)
I-45		441 (M+1)
I-46		431 (M+1)

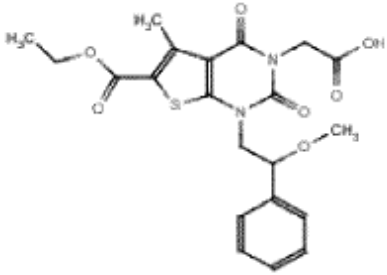
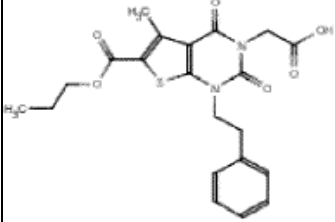
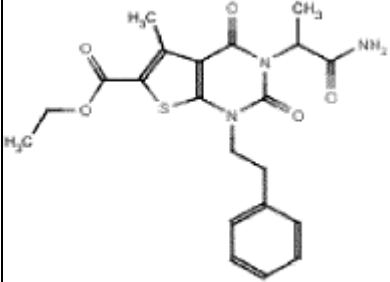
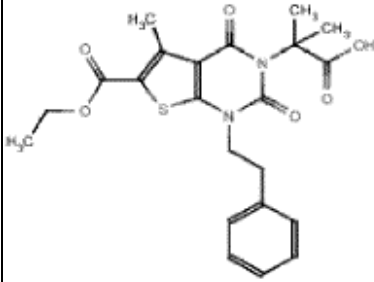
I-47		374 (M+1)
I-48		460 (M+1)
I-49		410 (M+1)
I-50		447 (M+1)

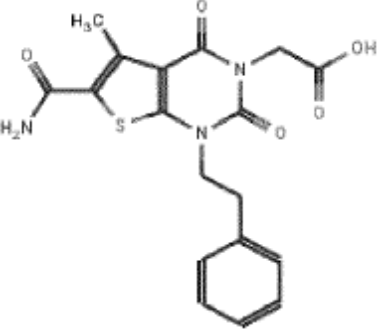
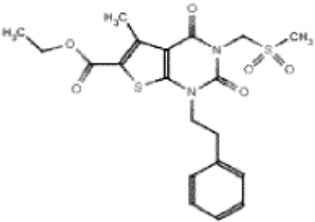
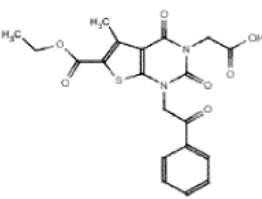
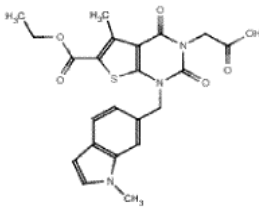
I-51		428 (M+1)
I-52		465 (M+1)
I-53		543 (M+1)
I-54		495 (M+1)

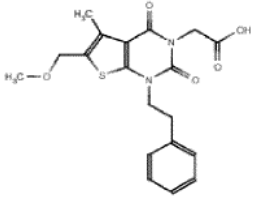
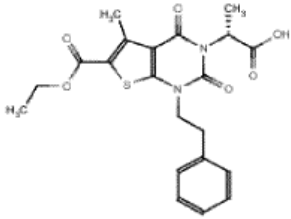
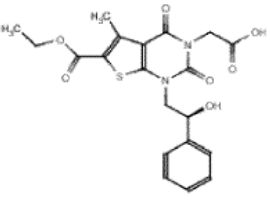
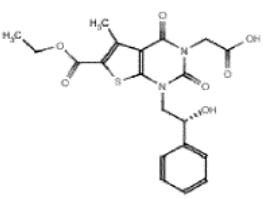
I-55		430 (M+1)
I-56		431 (M+1)
I-57		418 (M+1)
I-58		331 (M+1)

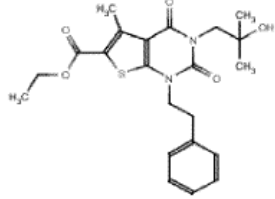
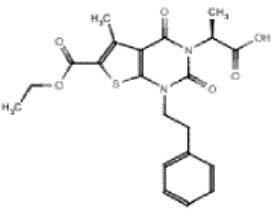
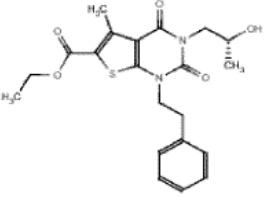
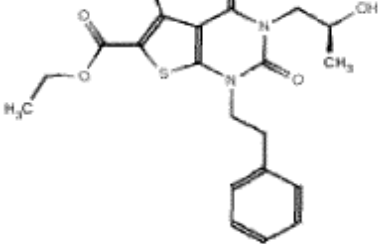
I-59		317 (M+1)
I-60		433 (M+1)
I-61		455 (M+1)
I-62		417 (M+1)

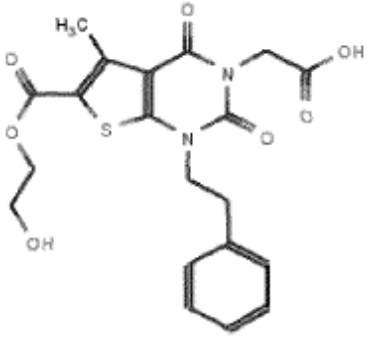
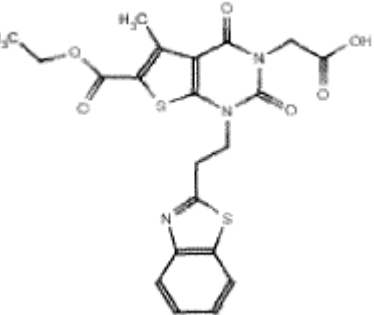
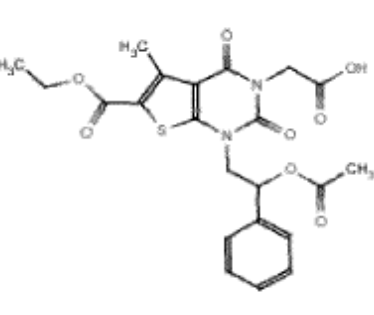
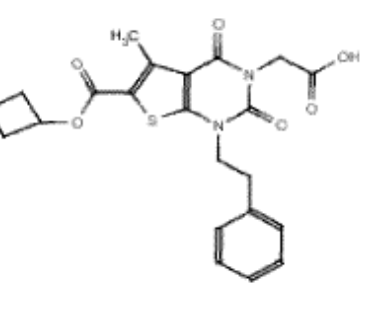
I-63		345 (M+1)
I-64		442 (M+1)
I-65		331 (M+1)
I-66		418 (M+1)

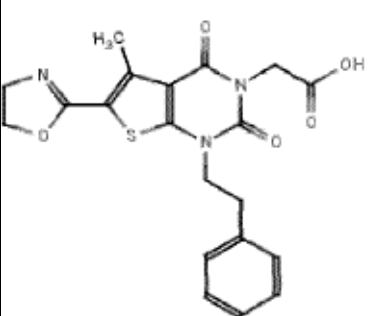
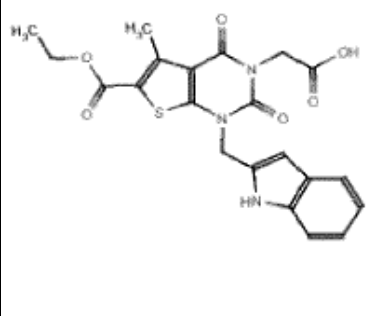
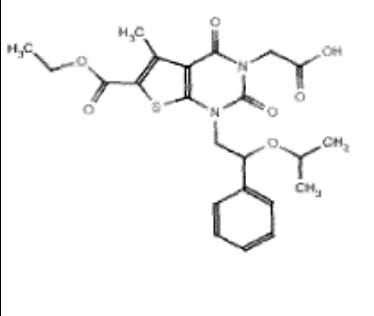
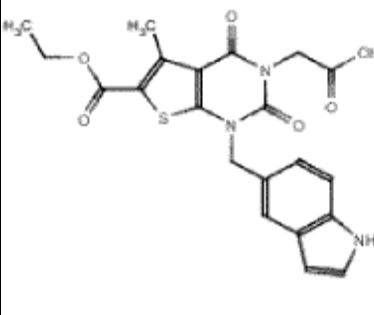
I-67	 <p>447 (M+1)</p>	
I-68	 <p>431 (M+1)</p>	
I-69	 <p>430 (M+1)</p>	
I-70	 <p>445 (M+1)</p>	

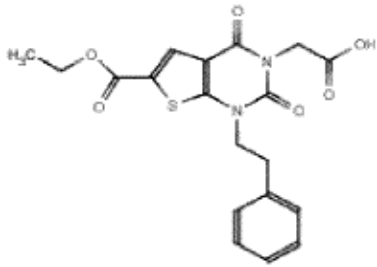
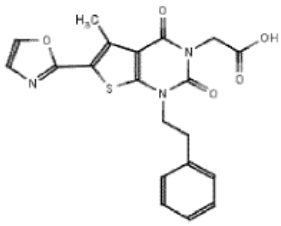
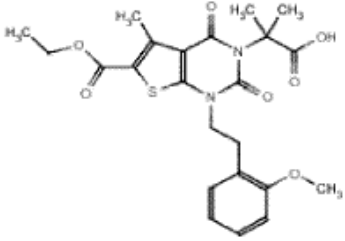
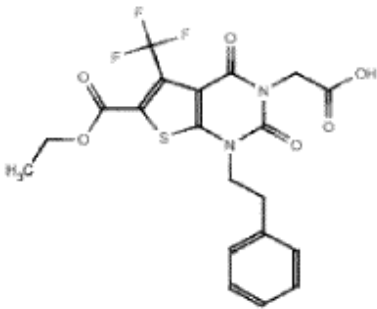
I-71	 <p>388 (M+1)</p>	
I-72	 <p>473 (M+Na)</p>	
I-73	 <p>431 (M+1)</p>	
I-74	 <p>456 (M+1)</p>	

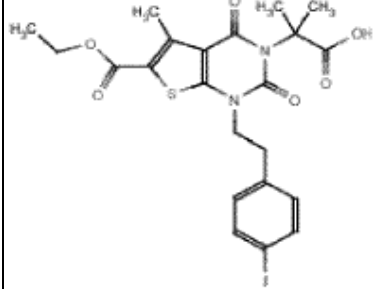
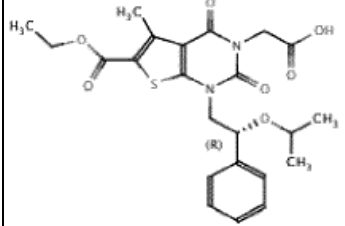
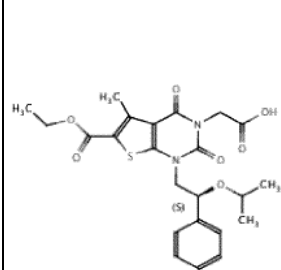
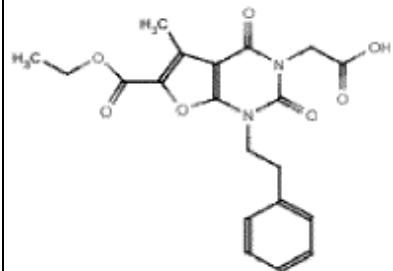
I-75		389 (M+1)
	Ejemplo de referencia	
I-76		431 (M+1)
	Ejemplo de referencia	
I-77		433 (M+1)
	Ejemplo de referencia	
I-78		433 (M+1)
	Ejemplo de referencia	

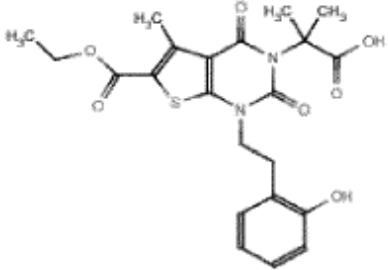
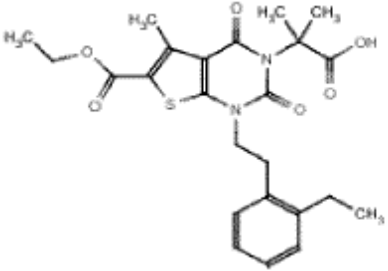
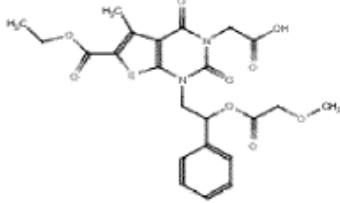
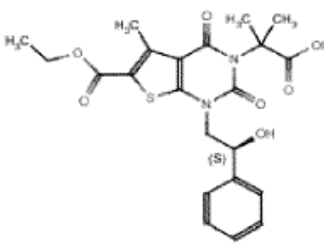
I-79		453 (M+Na)
	Ejemplo de referencia	
I-80		431 (M+1)
	Ejemplo de referencia	
I-81		417 (M+1)
	Ejemplo de referencia	
I-82		417 (M+1)
	Ejemplo de referencia	

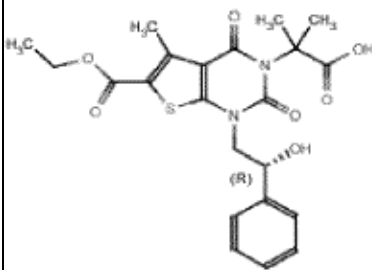
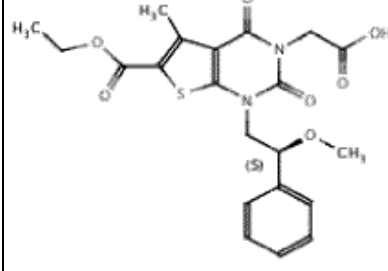
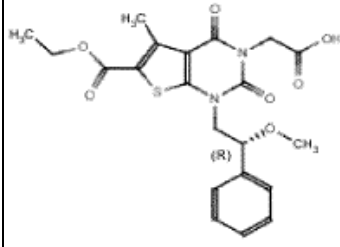
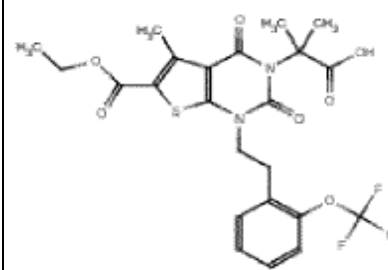
I-83		433 (M+1)
	Ejemplo de referencia	
I-84		474 (M+1)
	Ejemplo de referencia	
I-85		475 (M+1)
	Ejemplo de referencia	
I-86		443 (M+1)
	Ejemplo de referencia	

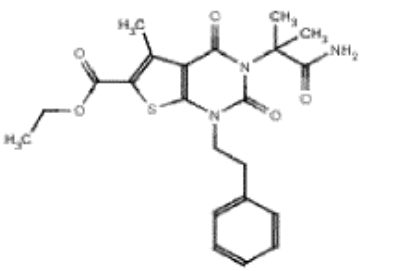
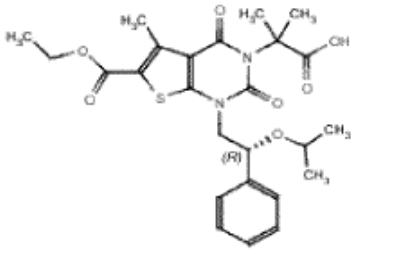
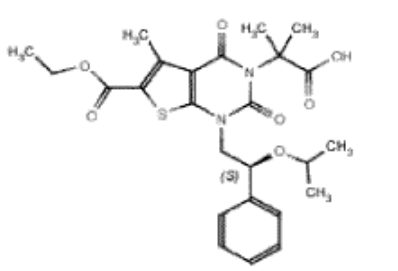
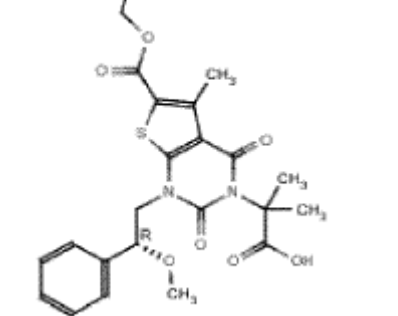
I-87		414 (M+1)
I-88		442 (M+1)
	Ejemplo de referencia	
I-89		475 (M+1)
	Ejemplo de referencia	
I-90		442 (M+1)
	Ejemplo de referencia	

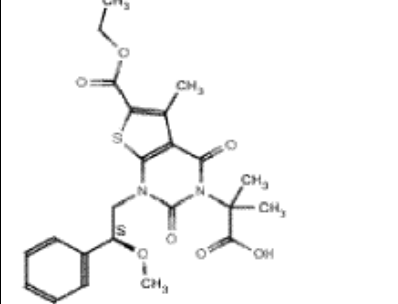
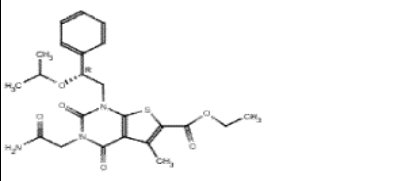
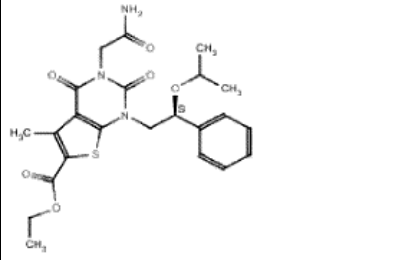
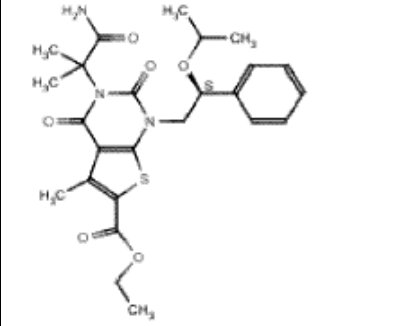
		403 (M+1)
I-91	Ejemplo de referencia	
		412 (M+1)
I-92		
		475 (M+1)
I-93	Ejemplo de referencia	
		471 (M+1)
I-94	Ejemplo de referencia	

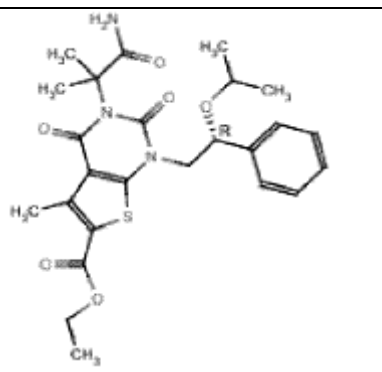
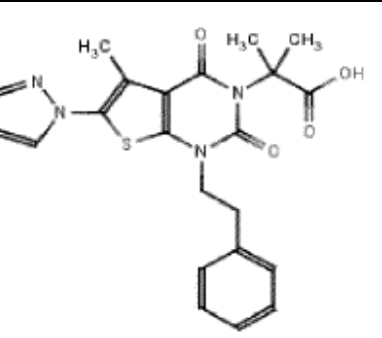
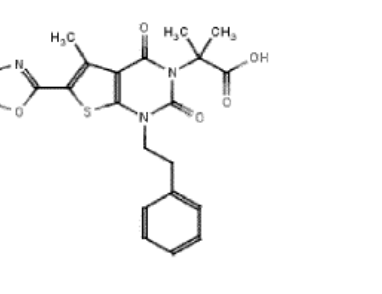
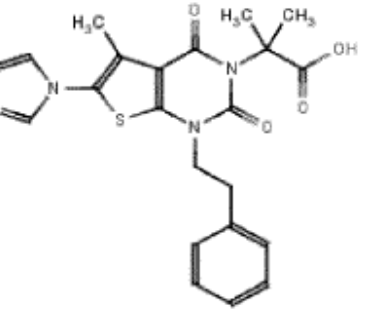
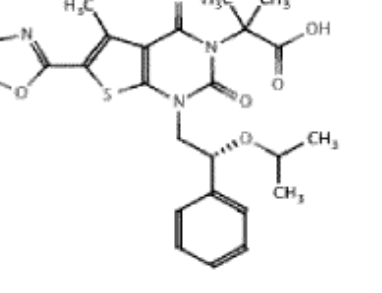
		571 (M+1)
I-95	Ejemplo de referencia	
		475 (M+1)
I-96	Ejemplo de referencia	
		475 (M+1)
I-97	Ejemplo de referencia	
		400 (M+1)
I-98	Ejemplo de referencia	

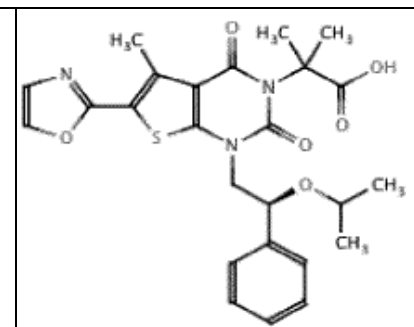
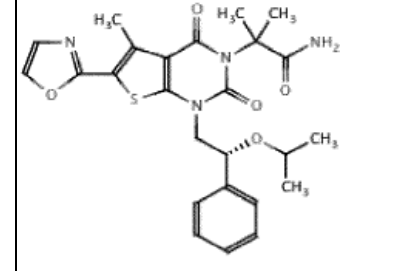
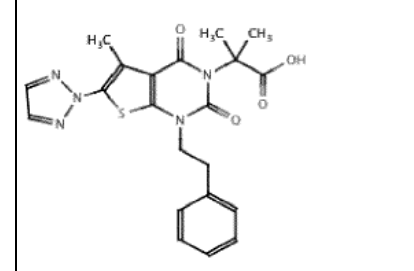
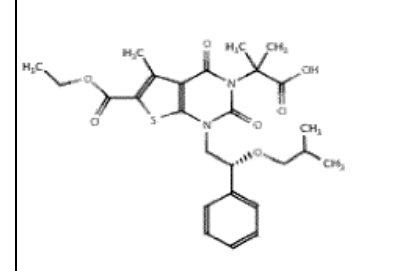
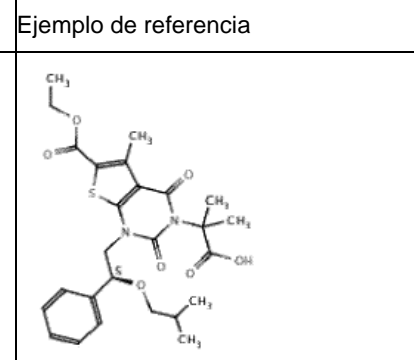
I-99		461 (M+1)
Ejemplo de referencia		
I-100		473 (M+1)
Ejemplo de referencia		
I-101		527(M +Na)
Ejemplo de referencia		
I-102		461 (M+1)
Ejemplo de referencia		

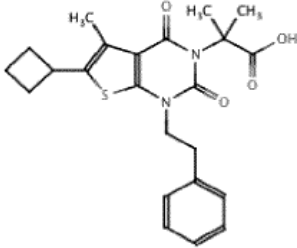
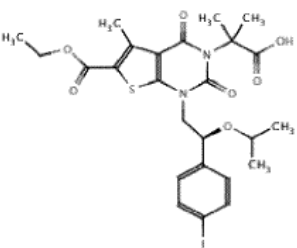
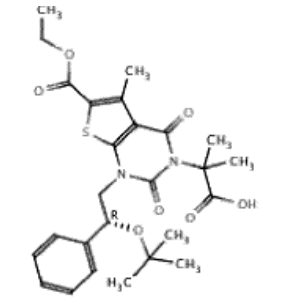
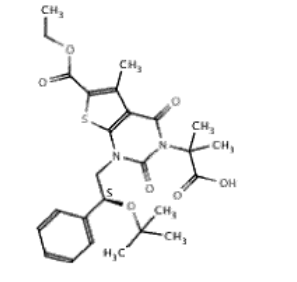
I-103		461 (M+1)
Ejemplo de referencia		
I-104		447 (M+1)
Ejemplo de referencia		
I-105		447 (M+1)
Ejemplo de referencia		
I-106		529 (M+1)
Ejemplo de referencia		

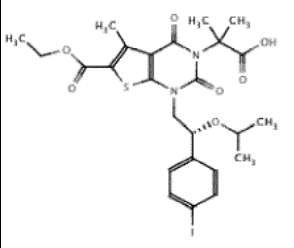
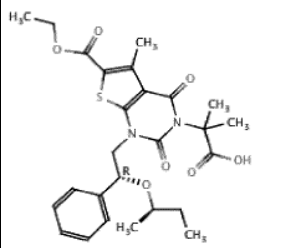
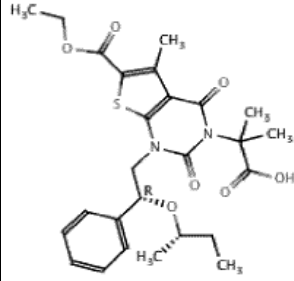
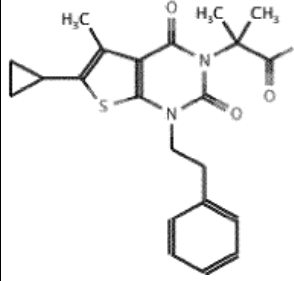
<p>I-107</p>		<p>466 (M+Na)</p>
<p>I-108</p>		<p>503 (M+1)</p>
<p>I-109</p>		<p>503 (M+1)</p>
<p>I-110</p>		<p>475 (M+1)</p>

<p>I-111</p>		<p>475 (M+1)</p>
<p>I-112</p>		<p>474 (M+1)</p>
<p>I-113</p>		<p>474 (M+1)</p>
<p>I-114</p>		<p>524 (M+Na)</p>

I-115		524 (M+Na)
	Ejemplo de referencia	
I-116		439 (M+1)
I-117		440 (M+1)
I-118		439 (M+1)
I-119		498 (M+1)

I-120		498 (M+1)
I-121		480 (M-NH ₂)
I-122		440 (M+1)
I-123		517 (M+1)
	Ejemplo de referencia	
I-124		517 (M+1)
	Ejemplo de referencia	

I-125		427 (M+1)
	Ejemplo de referencia	
I-126		629 (M+1)
	Ejemplo de referencia	
I-127		443 (M- C ₄ H ₉ O)
	Ejemplo de referencia	
I-128		445 (M- C ₄ H ₉ O)
	Ejemplo de referencia	

I-129		629 (M+1)
	Ejemplo de referencia	
I-130		517 (M+1)
	Ejemplo de referencia	
I-131		517 (M+1)
	Ejemplo de referencia	
I-132		413 (M+1)
	Ejemplo de referencia	

I-133		468 (M+1)
I-134		450 (M-NH ₂)
I-135		484 (M+1)
I-136		546 (M+1)
I-137		538 (M+1)

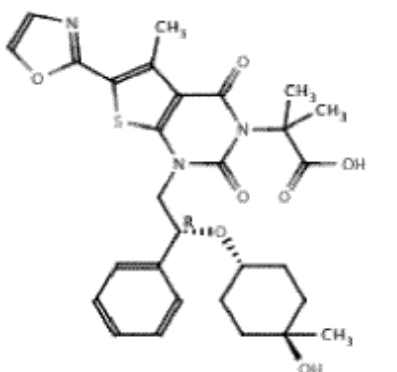
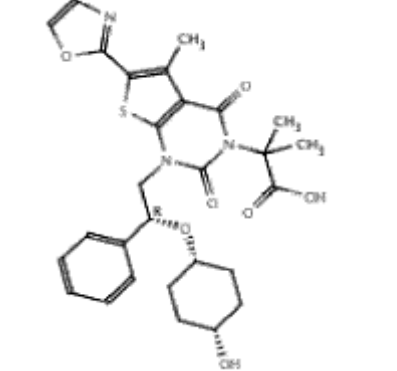
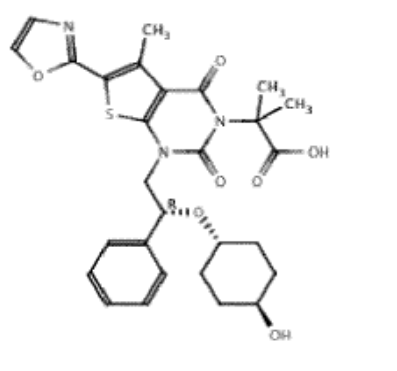
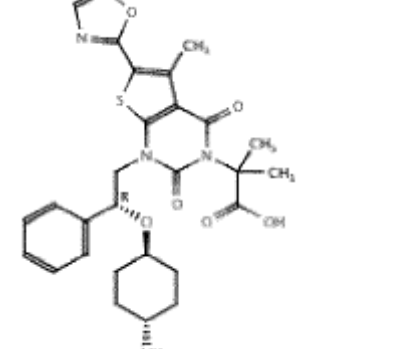
I-138		538 (M+1)
I-139		505 (M+Na)
I-140		538 (M+1)
I-141		514 (M+1)
I-142		451 (M+1)

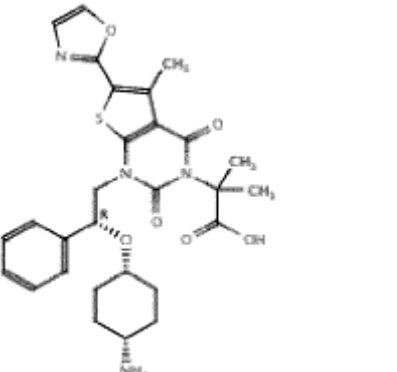
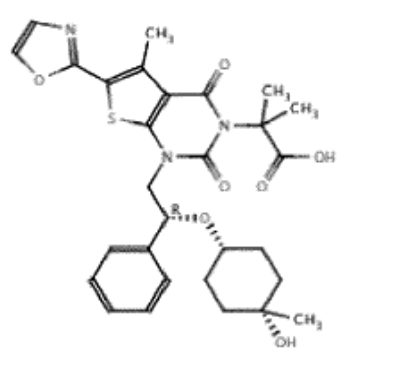
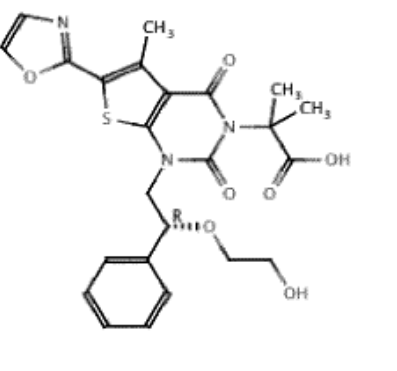
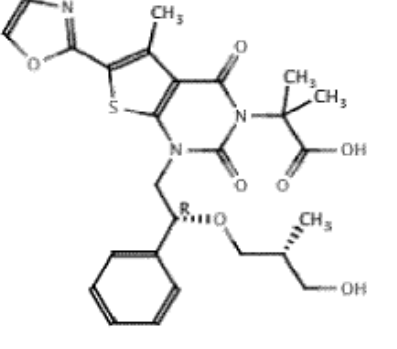
I-143		532 (M+1)
I-144		532 (M+1)
I-145		552 (M+1)
I-146		562 (M+Na)
I-147		482 (M+1)

I-148		566 (M+1)
I-149		550 (M+1)
I-150		550 (M+1)
I-151		464 (M-NH ₂)
I-152		552 (M+1)

I-153		494 (M+1)
I-154		479 (M+1)
I-155		574 (M+1)
I-156		532 (M+1)
I-157		498 (M+1)

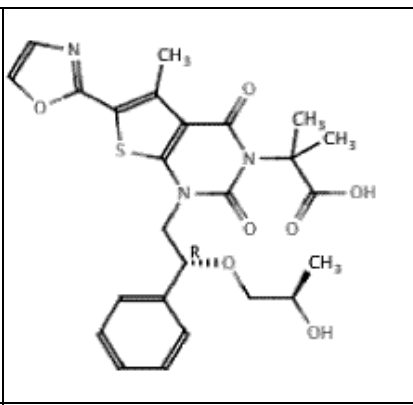
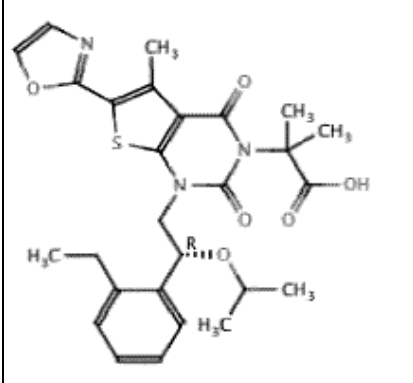
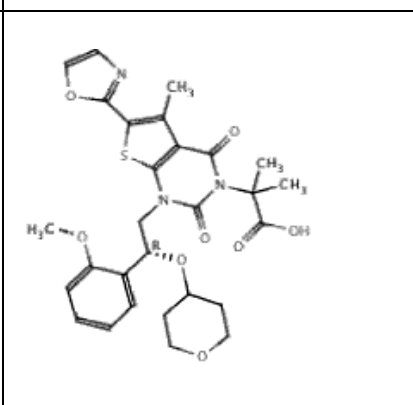
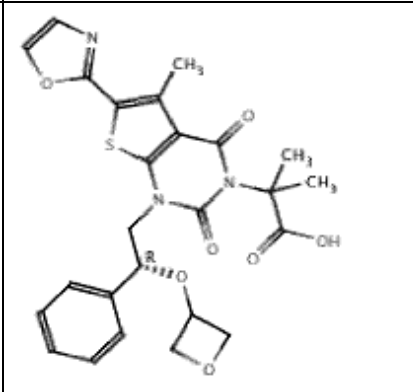
I-158		528 (M+1)
I-159		528 (M+1)
I-160		598 (M+1)
I-161		598 (M+1)
I-162		540 (M+1)

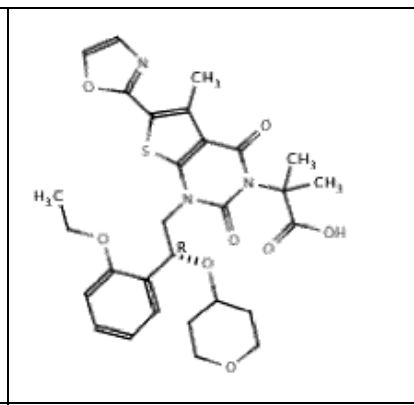
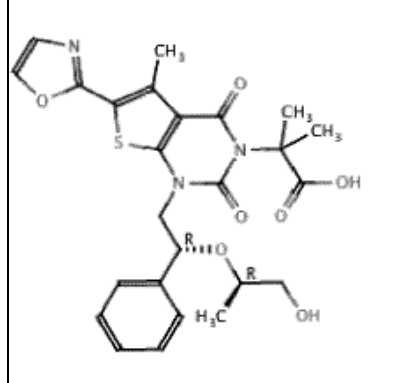
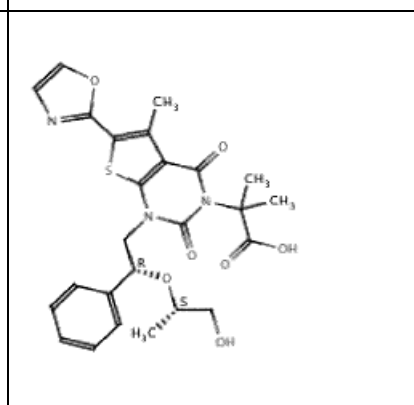
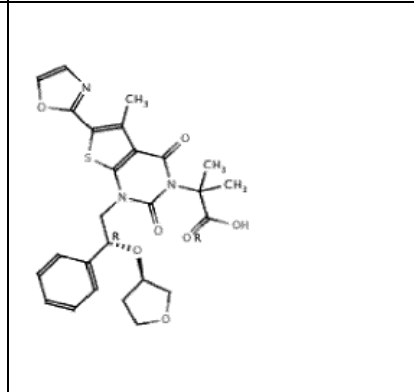
I-163		568 (M+1)
I-164		554 (M+1)
I-165		554 (M+1)
I-166		553 (M+1)

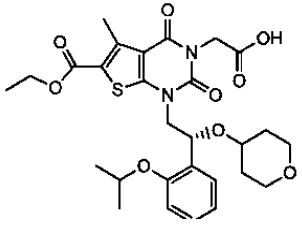
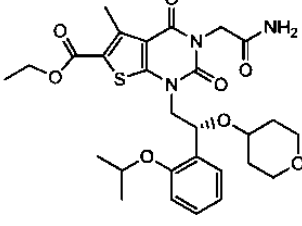
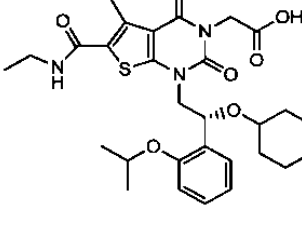
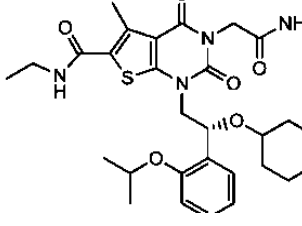
I-167		553 (M+1)
I-168		568 (M+1)
I-169		500 (M+1)
I-170		528 (M+1)

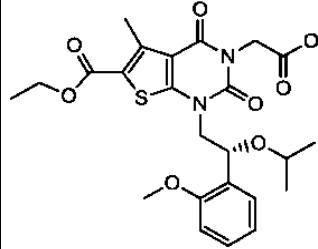
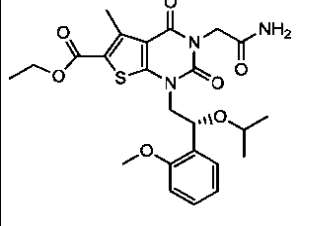
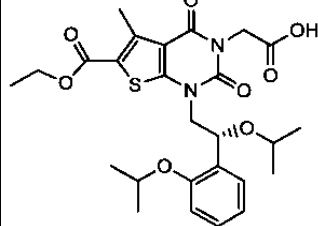
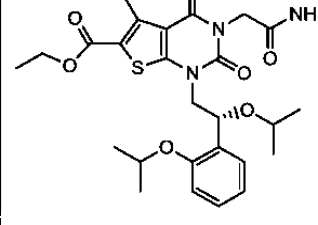
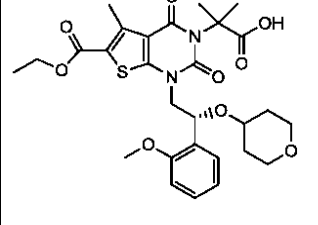
I-171		528 (M+1)
I-172		554 (M+1)
I-173		554 (M+1)
I-174		510 (M-NH?)

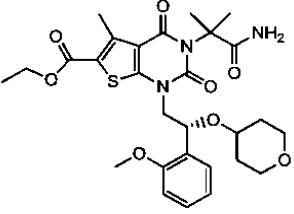
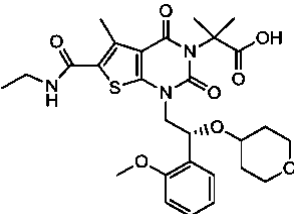
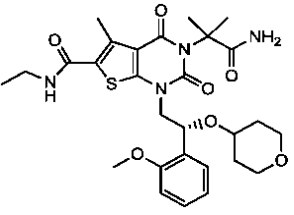
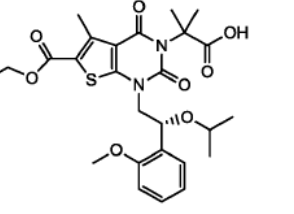
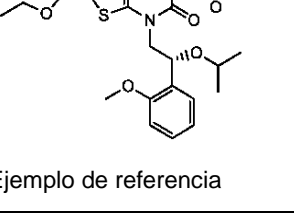
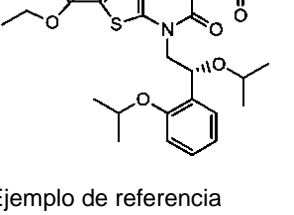
I-175		528 (M+1)
I-176		Ejemplo de referencia (M+1)
I-177		542 (M+1)
I-178		514 (M+1)

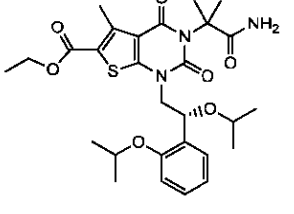
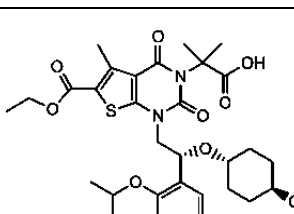
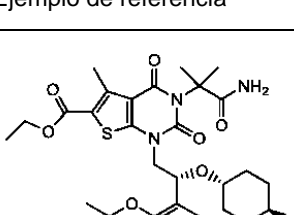
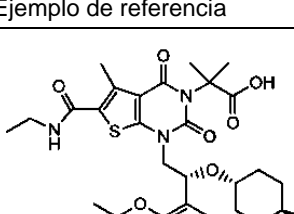
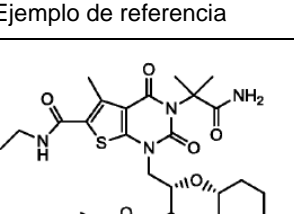
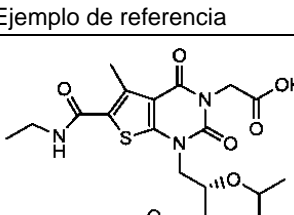
I-179		514 (M+1)
I-180		526 (M+1)
I-181		570 (M+1)
I-182		512 (M+1)

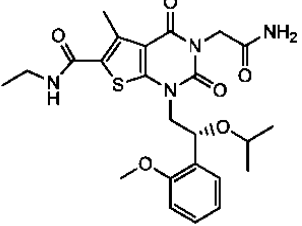
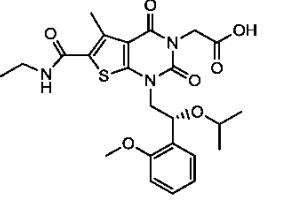
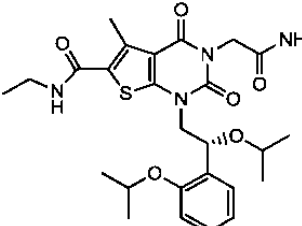
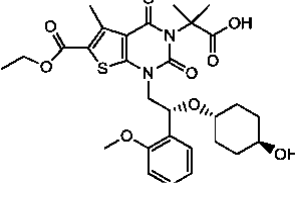
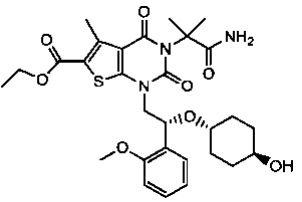
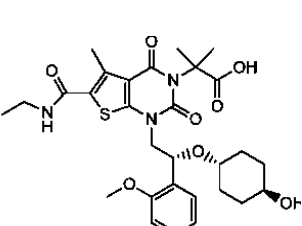
I-183		606 (M+Na)
I-184		514 (M+1)
I-185		514 (M+1)
I-186		526 (M+1)

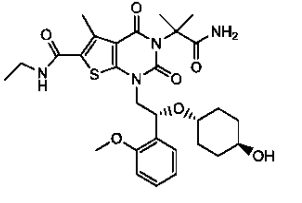
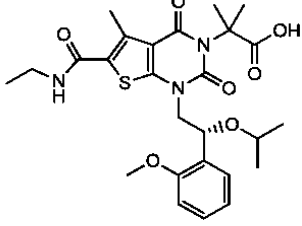
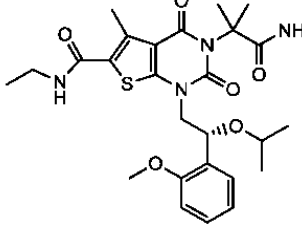
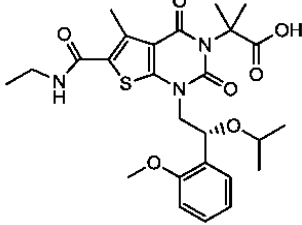
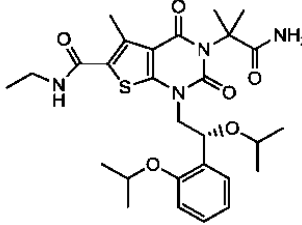
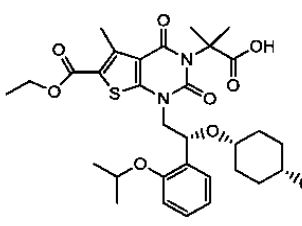
I-187		
I-188		
I-189		
I-190		

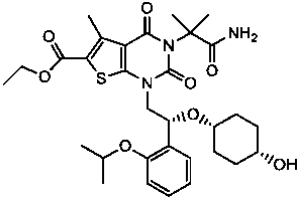
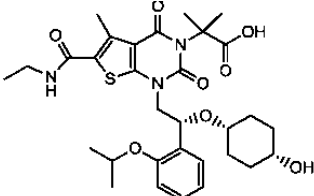
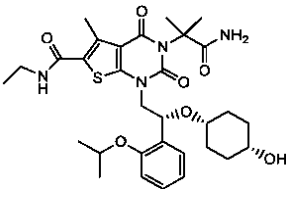
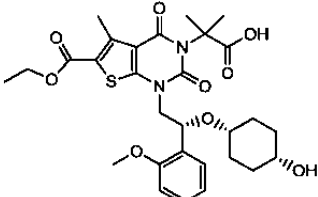
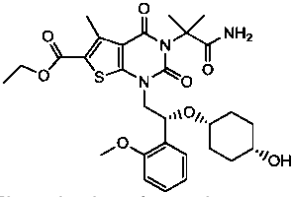
I-191		
I-192		
I-193		
I-194		
I-195		

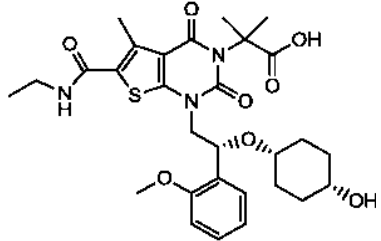
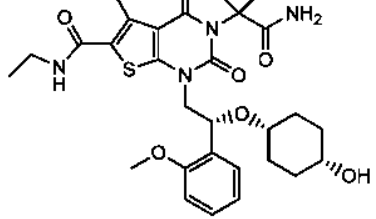
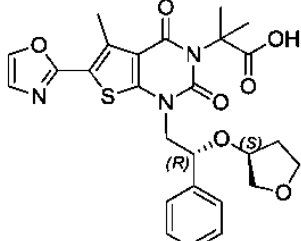
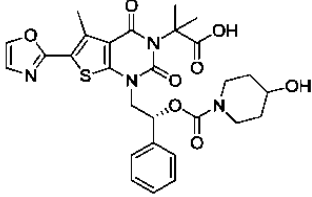
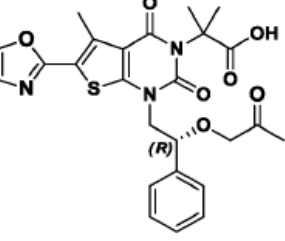
I-196	 <p>Ejemplo de referencia</p>	
I-197	 <p>Ejemplo de referencia</p>	
I-198	 <p>Ejemplo de referencia</p>	
I-199	 <p>Ejemplo de referencia</p>	
I-200	 <p>Ejemplo de referencia</p>	
I-201	 <p>Ejemplo de referencia</p>	

I-202	 <p>Ejemplo de referencia</p>	
I-203	 <p>Ejemplo de referencia</p>	
I-204	 <p>Ejemplo de referencia</p>	
I-205	 <p>Ejemplo de referencia</p>	
I-206	 <p>Ejemplo de referencia</p>	
I-207	 <p>Ejemplo de referencia</p>	

I-208		
I-209		
I-210		
I-211		
I-212		
I-213		

I-214		
I-215		
I-216		
I-217		
I-218		
I-219		H

		
I-220	Ejemplo de referencia	
		
I-221	Ejemplo de referencia	
		
I-222	Ejemplo de referencia	
		
I-223	Ejemplo de referencia	
		
I-224	Ejemplo de referencia	

		
I-225	Ejemplo de referencia	
		
I-226	Ejemplo de referencia	
		526 (M+H) ⁺
I-227		
		583 (M+H) ⁺
I-228		
		512 (M+H) ⁺
I-229		

I-230		555 (M+H) ⁺
I-231		569 (M+H) ⁺
I-232		470 (M+H) ⁺
I-233		464 (M+H) ⁺
I-234	Ejemplo de referencia 	423 (M+H) ⁺

I-235		619 (M+Na) ⁺
I-236		577 (M+Na) ⁺
I-237		568 (M+H) ⁺
I-238		603 (M+Na) ⁺
I-239		617 (M+Na) ⁺
I-240		605 (M+H) ⁺

I-251		574 (M+H) ⁺
I-252		595 (M+Na) ⁺
I-253		613 (M+H) ⁺
I-254		530 (M+H) ⁺
I-255		528 (M+H) ⁺

I-256		544 (M+H) ⁺
I-257		571 (M+H) ⁺
I-258		544 (M+H) ⁺
I-259		584 (M+H) ⁺
I-260		583 (M+H) ⁺

I-261		542 (M+H) ⁺
I-262		542 (M+H) ⁺
I-263		528 (M+H) ⁺
I-264		607 (M+H) ⁺
I-265		582 (M+H) ⁺

I-266		608 (M+H) ⁺
I-267		564 (M+H) ⁺
I-268		563 (M+H) ⁺
I-269		556 (M+H) ⁺
I-270		650 (M+H) ⁺

I-271		573 (M+H) ⁺
I-272		594 (M+Na) ⁺
I-273		556 (M+H) ⁺
I-274		627 (M+Na) ⁺
I-275		623 (M+H) ⁺
I-276		582 (M+H) ⁺

I-277		584 (M+H) ⁺
I-278		584 (M+H) ⁺
I-279		605 (M+Na) ⁺
I-280		565 (M+H) ⁺
I-281		583 (M+H) ⁺
I-282		554 (M+H) ⁺

I-295		612 (M+H) ⁺
I-296		592 (M+Na) ⁺
I-297		634 (M+Na) ⁺
I-298		579 (M+H) ⁺
I-299		
I-300		574 (M+H) ⁺

I-301		576 (M+H) ⁺
	Ejemplo de referencia	
I-302		605 (M+Na) ⁺
I-303		579 (M+H) ⁺
I-304		633 (M+Na) ⁺
I-305		633 (M+Na) ⁺

- 5 intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones de la presente invención pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones pueden formularse de acuerdo con técnicas conocidas en la materia usando agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, aceites fijos estériles, se usan convencionalmente en forma de un disolvente o un medio de suspensión.
- 10 Para este fin, puede emplearse cualquier aceite suave no volátil, incluyendo monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados de glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, así como los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante alcohólico de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan habitualmente en la formulación de formas farmacéuticas farmacéuticamente aceptables, incluyendo emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos usados habitualmente, tales como los Tween, Span y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan habitualmente en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas, líquidas u otras farmacéuticamente aceptables también pueden usarse con fines de formulación.
- 15 20 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden administrarse por vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable, incluyendo, aunque no de forma limitativa, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de los comprimidos para uso oral, los vehículos comúnmente usados incluyen lactosa y almidón de maíz. Agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, también se añaden normalmente. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz deshidratado. Cuando se necesitan suspensiones acuosas para uso oral, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también pueden añadirse determinados agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.
- 25 30 Como alternativa, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Estos pueden prepararse mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que es 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.
- 35 40 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención también pueden administrarse por vía tópica, especialmente cuando la diana de tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica, incluyendo enfermedades de los ojos, de la piel o el tracto intestinal inferior. Se preparan fácilmente formulaciones tópicas adecuadas para cada una de estas áreas u órganos.
- 45 50 La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior puede lograrse en una formulación de supositorio rectal (véase lo anterior) o en una formulación de enema adecuada. También pueden usarse parches transdérmicos por vía tópica.
- Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Los vehículos para administración tópica de los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuestos de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas se pueden formular en una loción o crema adecuada que contiene los principios activos suspendidos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos adecuados incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, ésteres cetílicos de cera, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.
- 55 60 Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas pueden formularse como suspensiones micronizadas en solución salina isotónica estéril de pH ajustado, o, preferentemente, como soluciones en solución salina estéril isotónica de pH ajustado, tanto con un conservante como sin él, tal como cloruro de benzalconio. Como alternativa, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en una pomada, tal como vaselina.
- Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención también pueden administrarse por aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la materia de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

De la manera más preferida, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se formulan para su administración oral. Dichas formulaciones pueden administrarse con o sin alimento. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se administran sin alimento. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables se administran con alimento.

5 La cantidad de los compuestos de la presente invención que puede combinarse con los materiales de vehículos para producir una composición en una forma monodosis variará dependiendo del hospedador tratado, del modo particular de administración. Preferentemente, las composiciones proporcionadas deben formularse de tal manera que se pueda administrar una dosificación de entre 0,01 - 100 mg/kg de peso corporal/día del inhibidor a un paciente que recibe estas composiciones.

15 debe entenderse también que los regímenes de dosificación y tratamiento específicos para cualquier paciente concreto dependerán de varios factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, estado de salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la tasa de excreción, combinación del fármaco, y el criterio del médico a cargo del tratamiento y la gravedad de la enfermedad concreta que se está tratando. La cantidad de un compuesto de la presente invención en la composición también variará dependiendo del compuesto concreto en composición.

20 **Usos de compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables**

La acetil-CoA carboxilasa (ACC) cataliza la carboxilación de la acetil-CoA dependiente del ATP para formar malonil-CoA. Esta reacción, que transcurre en dos semirreacciones, una reacción de biotina carboxilasa (BC) y una reacción de carboxiltransferasa (CT), es la primera etapa comprometida en la biosíntesis de ácidos grasos (AG) y es la reacción limitante de la velocidad de la ruta. Además de su papel como sustrato en la biosíntesis de AG, malonil-CoA, el producto de la reacción catalizada por ACC, también tiene un importante papel regulador en el control de la captación mitocondrial de AG mediante la inhibición alostérica de la carnitina palmitoiltransferasa I (CPT-I), la enzima que cataliza la primera etapa comprometida en la oxidación mitocondrial de los AG. Malonil-CoA, por lo tanto, es una señal metabólica clave para el control de la producción y utilización de los AG en respuesta a cambios en la dieta y a la alteración de los requisitos nutritivos en animales, por ejemplo, durante el ejercicio, y por tanto tiene un papel clave en el control de la alternancia entre el uso de carbohidratos y el de grasas en el hígado y músculo esquelético [Harwood, 2005].

35 En mamíferos, ACC existe como dos isozimas específicas de tejido, ACC1 que está presente en tejidos lipogénicos (hígado, adiposo) y ACC2, que está presente en tejidos oxidativos (hígado, corazón, músculo esquelético). ACC1 y ACC2 están codificadas por genes diferentes, presentan distribuciones celulares diferentes, y comparten una identidad de secuencia de aminoácidos del 75 % en su conjunto, salvo por una extensión en el extremo N de ACC2 que dirige ACC2 a la membrana mitocondrial. ACC1, que carece de esta secuencia de direccionamiento, se localiza en el citoplasma. En el corazón y músculo esquelético, que tienen una capacidad limitada para sintetizar ácidos grasos, la malonil-CoA formada por la ACC2 actúa para regular la oxidación de los AG. En el hígado, la malonil-CoA formada en el citoplasma mediante las acciones de la ACC1 se utiliza para la síntesis de los AG y su alargamiento que conduce a la formación de triglicéridos y la producción de VLDL, mientras que la malonil-CoA formada en la superficie mitocondrial por la ACC2 actúa para regular la oxidación de los AG [Tong y Harwood, J. Cellular Biochem. 99: 1476, 2006]. Esta compartimentación de malonil-CoA es el resultado de una combinación de proximidad de síntesis [Abu-Elheiga et al., PNAS (USA) 102: 12011, 2005] y de la rápida acción de la malonil-CoA decarboxilasa [Cheng et al., J. Med. Chem. 49:1517, 2006].

50 La inhibición simultánea de las actividades enzimáticas de ACC1 y ACC2 permite la capacidad de inhibir *de novo* la producción de los AG en tejidos lipogénicos, (por ejemplo, hígado y tejido adiposo) mientras que al mismo tiempo se estimula la oxidación de los AG en los tejidos oxidativos (por ejemplo, hígado y músculo esquelético) y, por tanto, ofrece una modalidad atractiva para alterar favorablemente, de una manera concertada, muchos factores de riesgo cardiovascular asociados con la obesidad, diabetes, resistencia a la insulina, y el síndrome metabólico.

55 Varias líneas de evidencia respaldan ampliamente el concepto de la inhibición directa de la actividad de ACC como una importante diana terapéutica para tratar la obesidad, diabetes, resistencia a la insulina, y el síndrome metabólico.

60 Abu-Elheiga et al. [Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100:10207-10212, 2003] demostraron que ratones con ACC2 inactivado genéticamente mostraban una disminución en la malonil-CoA del músculo cardíaco y esquelético, aumento en la oxidación muscular de AG, reducción de la grasa hepática, reducción de la grasa corporal total, un desacoplamiento de la proteína-3 (UCP3) elevado en el músculo esquelético que es indicativa del aumento del gasto energético, reducción del peso corporal, reducción de AG libres en el plasma, reducción de glucosa en plasma, y reducción del glucógeno tisular, y están protegidos de la diabetes y obesidad inducida por la dieta.

65 Savage et al. [J. Clin. Invest. 116: 817, 2006], usando oligonucleótidos de sentido contrario de ACC1 y ACC2, demostraron la estimulación de la oxidación de AG en hepatocitos de rata aislados y en ratas alimentadas con dieta alta en grasas, y disminución de triglicéridos hepáticos, mejoras en la sensibilidad a la insulina, reducción en la

producción hepática de glucosa, y aumento del ARNm de UCP1 en ratas alimentadas con grasa. Estos efectos fueron mayores cuando se suprimió a la vez la expresión de ACC1 y ACC2, que cuando se suprimía la expresión de cualquiera de ACC1 o ACC2 individualmente.

5 Harwood et al. [J. Biol. Chem. 278: 37099, 2003] demostraron que el inhibidor de ACC no selectivo de isozima, CP-640186, que inhibe por igual ACC1 y ACC2 ($CI_{50} = \sim 60$ nM) aislado de rata, ratón, mono y ser humano sin inhibir ni piruvato carboxilase ni propionil-CoA carboxilasa, redujo la síntesis de AG, la síntesis de triglicéridos y la secreción en células Hep-G2 sin afectar la síntesis de colesterol, y una secreción de apoB reducida sin afectar la secreción de apoA1. CP-640186 también estimuló la oxidación de AG en las células C2C12, y en cortes de músculo de rata y
10 aumentó la actividad de CPT-I en células Hep-G2. En animales experimentales, CP-640186 redujo notablemente la concentración de malonil-CoA en tejidos tanto lipogénicos como oxidativos tanto en ayunas como no en ayunas, redujo la síntesis de AG en hígado y tejidos adiposos, y aumentó la oxidación de AG global del organismo. En ratas alimentadas con sacarosa tratadas con CP-640186 durante tres semanas, CP-640186 redujo los triglicéridos del hígado, músculo y tejido adiposo de una forma dependiente del tiempo y de la dosis, redujo el peso corporal debido
15 a una 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 alterar los niveles de glucosa en plasma y mejoró la sensibilidad a la insulina.

20 Saha et al. [Diabetes 55:A288, 2006] demostraron estimulación de sensibilidad a la insulina en tejido muscular de rata resistente a la insulina mediante CP-640186 a los 30 min de la administración del compuesto, y los estudios de Furler et al. [Diabetes 55:A333, 2006] usaron análisis mediante trazador doble para mostrar que el tratamiento agudo (46 min) de las ratas con CP-640186 estimuló el aclaramiento de AG sin disminuir el aclaramiento de glucosa.

25 ACC es la enzima limitante de la velocidad en la síntesis de ácido graso y su producto, malonil CoA, sirve como un importante regulador de la oxidación de ácidos grasos. Por tanto, los inhibidores de ACC reducen la síntesis de lípidos *de novo* y a la vez estimulan la oxidación de la grasa existente. Este doble efecto sobre el metabolismo lípido plantea la posibilidad de que los inhibidores ACC sean notablemente más eficaces para reducir el exceso de grasa que otros mecanismos. Además, los inhibidores de ACC alterarán la sensibilidad a la insulina, triacilglicéridos en plasma y tejidos, y glucosa en plasma en ayunas, como consecuencia de una reducción de la masa grasa tanto en
30 todo el organismo como de forma específica de tejido sin necesidad de polimedición.

Los inhibidores de ACC solo tienen que acceder al hígado y músculo de los compartimientos periféricos. Al evitar el SNC se resuelven muchos de los efectos secundarios asociados con los programas de obesidad de estado final que se dirigen a receptores del SNC. También se espera que los inhibidores de ACC tengan perfiles de seguridad superiores a los agentes existentes contra enfermedades metabólicas. Por ejemplo, es improbable que un inhibidor
35 de ACC precipite una hipoglucemia que suponga una amenaza para la vida como se observa frecuentemente con insulino miméticos, secretagogos de insulina, e inhibidores de la degradación de insulina. Además, puesto que los inhibidores de ACC reducirán la masa grasa total del cuerpo, serán superiores a las glitazonas que aumentan la masa grasa total del cuerpo como parte de su mecanismo de acción.

40 Un agente de acción periférica que produzca una pérdida de peso significativa y mejore otros criterios de valoración metabólicos encajaría bien en los requisitos de aprobación de la FDA estadounidense de un nuevo agente contra la obesidad. Sin embargo, si la autorización para el tratamiento de la obesidad sigue siendo un reto en los próximos 5-7 años, los inhibidores de ACC podrían autorizarse para el tratamiento de la hiperlipidemia y esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) familiar combinada. En la actualidad no hay inhibidores de ACC comercializados, por lo que un
45 inhibidor de ACC no selectivo de isozima sería el primer elemento de esta clase de terapia para el tratamiento de la obesidad y el síndrome metabólico.

50 La actividad de un compuesto utilizado en la presente invención como inhibidor de ACC o tratamiento para la obesidad o el síndrome metabólico, se puede estudiar *in vitro* o *in vivo*. Se puede realizar una evaluación *in vivo* de los compuestos de la invención usando un modelo animal de la obesidad o el síndrome metabólico, por ejemplo, un modelo de roedor o primate. Los ensayos celulares se pueden realizar usando, 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 usando una proteína purificada, transferencia Northern, RT-PCR, etc. Los
55 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 posteriores al tratamiento de las células con los 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 puede medirse mediante radiomarcado del inhibidor antes de la unión, aislamiento del complejo inhibidor/molécula diana, y
60 determinación de la cantidad del compuesto radiomarcado. Como alternativa, la unión del inhibidor se puede determinar realizando un experimento de competición donde los inhibidores nuevos se incuban con proteínas o ácidos nucleicos purificados unidos a radioligandos conocidos. En los Ejemplos siguientes se muestran las condiciones detalladas para evaluar un compuesto utilizado en la presente invención como un inhibidor de ACC. Los ensayos anteriormente mencionados son ilustrativos, y no se pretende que limiten el alcance de la invención. El
65 médico experto puede apreciar que se pueden realizar modificaciones de los ensayos convencionales para desarrollar ensayos equivalentes que obtengan el mismo resultado.

Tal como se usa en el presente documento, los términos "tratamiento", "tratar", y "que trata" se refieren a revertir, aliviar, retrasar el inicio o inhibir el progreso de la enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas del mismo, como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el tratamiento se puede administrar después de que se hayan desarrollado uno o más síntomas. En otras realizaciones, el tratamiento se puede administrar en ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento se puede administrar a un individuo susceptible antes de la presentación de los síntomas (por ejemplo, tras examinar un historial de síntomas y/o a la vista de factores genéticos u otros factores de susceptibilidad). El tratamiento también puede continuar después de que los síntomas se hayan resuelto, por ejemplo, para prevenir o retrasar su recurrencia.

Los compuestos y composiciones, de acuerdo con el método de la presente invención, pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o atenuar la gravedad de un trastorno o dolencia metabólica, cáncer, una infección bacteriana, una infección fúngica, una infección parasítica (por ejemplo, malaria), un trastorno autoinmunitario, un trastorno neurodegenerativo o neurológico, esquizofrenia, un trastorno relacionado con los huesos, enfermedad hepática, o trastorno cardíaco.

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

En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones, de acuerdo con el método de la presente invención, pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o atenuar la gravedad de un trastorno, enfermedad o dolencia metabólica. En algunas realizaciones, el trastorno metabólico es obesidad, síndrome metabólico, diabetes o trastornos relacionados con la diabetes incluida la diabetes de tipo 1 (diabetes mellitus insulino dependiente IDDM) y diabetes de tipo 2 (diabetes mellitus no insulino dependiente, NIDDM), tolerancia alterada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglucemia, complicaciones diabéticas, que incluyen, aunque no de forma limitativa, aterosclerosis, cardiopatía coronaria, ictus, enfermedad vascular periférica, nefropatía, hipertensión, neuropatía y nefropatía; comorbilidades relacionadas con la obesidad incluidas, aunque no de forma limitativa, síndrome metabólico, dislipidemia, hipertensión, resistencia a la insulina, diabetes (incluida diabetes de tipo 1 y tipo 2), cardiopatía coronaria, e insuficiencia cardíaca. En algunas realizaciones, el trastorno, enfermedad o dolencia metabólica es la enfermedad del hígado graso no alcohólico o la resistencia hepática a la insulina.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar un trastorno, enfermedad o dolencia metabólica descrito 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 junto con los compuestos de la presente invención incluyen agentes antiobesidad (incluidos supresores del apetito), agentes antidiabéticos, agentes antihiperlipémicos, agentes hipolipémicos, y agentes antihipertensores.

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

Los agentes antihipertensivos que se pueden usar junto con los compuestos de la presente invención incluyen, aunque no de forma limitativa, diuréticos, beta bloqueantes adrenérgicos, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), inhibidores de endopeptidasa neutra, antagonistas de la endotelina, vasodilatadores, antagonistas del receptor de angiotensina II, alfa/beta bloqueantes adrenérgicos, bloqueantes alfa 1, agonistas alfa 2, inhibidores de aldosterona, inhibidores del receptor mineralocorticoideo, inhibidores de la renina y agentes de unión a angiotensina 2.

Los agentes antidiabéticos adecuados que se pueden usar junto con los compuestos de la presente invención incluyen, aunque no de forma limitativa, otros inhibidores de la acetil-CoA carboxilasa (ACC), inhibidores de DGAT-1, AZD7687, LCQ908, inhibidores de DGAT-2, inhibidores de la monoacilglicerol O-aciltransferasa, inhibidores de PDE-10, activadores de AMPK, sulfonilureas (por ejemplo, acetohexamida, clorpropamida, diabinesa, glibenclamida, glipizida, gliburida, blimipirida, gliclazida, glipentida, gliquidona, glisolamida, tolazamida, tolbutamida), meglitinidas, inhibidores de la alfa-amilasa (por ejemplo, tendamistat, treastatina, AL-3688), inhibidores de la alfa-glucosidasa hidrolasa (por ejemplo, acarbosa), inhibidores de la alfa-glucosidas (por ejemplo, adiposina, camiglibosa, emiglitato, miglitol, voglibosa, pradimicin-Q, sarbostatina), agonistas de la PPAR-gamma (por ejemplo, balaglitazona,

cigli tazona, darglitazona, englitazona, isaglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, troglitazona), agonistas de PPAR-alfa/gamma (por ejemplo, CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, MK-0767, SB-219994), biguanidas (por ejemplo, metformina, buformina, moduladores de GLP-1 (exendina-3, exendina-4), liraglutida, albiglutida, exenatida (Byetta), taspoglutida, lixisenatida, dulaglutida, semaglutida, N,N-9924, TTP-054, 5 inhibidores de PTP-1B (trodo squemina, extracto de hirtiosal), inhibidores de SIRT-1 (por ejemplo, resveratrol, GSK2245840, GSK184072), inhibidores de DPP-IV (por ejemplo, sitagliptina, vildagliptina, alogliptina, dutogliptina, linagliptina, saxagliptina), secretagogos de insulina, inhibidores de la oxidación de los ácidos grasos, antagonistas de A2, inhibidores de JNK, activadores de la glucoquinasa (por ejemplo, TTP-399, TTP-355, TTP-547, AZD1656, ARRY403, MK-0599, TAK-329, AZD5658, GKM-001), insulina, miméticos de la insulina, inhibidores de la glicógeno 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 de TGR5 (GPBAR1) (por ejemplo, INT777), agonistas de GPR40 (por ejemplo, TAK-875), agonistas de GPR120, activadores del receptor de ácido nicotínico (HM74A), inhibidores de 15 SGLT1 (por ejemplo, GSK1614235), inhibidores de la enzima carnitina palmitoil transferasa, inhibidores de fructosa 1,6-difosfatasa, inhibidores de la aldosa reductasa, inhibidores del receptor mineralocorticoideo, inhibidores de TORC2, inhibidores de CCR2, inhibidores de CCR5, inhibidores de PKC (por ejemplo, PKC-alfa, PKC-beta, PKC-gamma), inhibidores de ácido graso sintetasa, inhibidores de serina palmitoil transferasa, moduladores de GPR81, moduladores de GPR39, moduladores de GPR43, moduladores de GPR41, moduladores de GPR105, inhibidores de 20 Kv1.3, inhibidores de proteína 4 de unión a retinol, moduladores del receptor glucocorticoideo, inhibidores del receptor de somatostatina (por ejemplo, SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR5), inhibidores de PDHK2, inhibidores de PDHK4, inhibidores de MAP4K4, moduladores de IL1-beta y moduladores de RXR-alfa.

Los agentes antiobesidad adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, inhibidores de la 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa, inhibidores de la esteroil-CoA desaturasa (SCD-1), agonistas de MCR-4, agonistas 25 CCK-A, inhibidores de la recaptación de la monoamina (por ejemplo, sibutramina), agentes simpaticomiméticos, antagonistas del receptor beta-adrenérgico 3, agonistas de los receptores de la dopamina (por ejemplo bromocriptina), hormona estimuladora de melanocitos y análogos de la misma, agonistas de 5-HT_{2C} (por ejemplo, lorcaserina/Belviq), antagonistas de la hormona concentradora de melanina, leptina, análogos de leptina, agonistas de leptina, antagonistas de galanina, inhibidores de lipasa (por ejemplo, tetrahidrolipstatina/Orlistat), agentes anorécticos (por ejemplo, agonistas de bombesina), antagonistas de NPY (por ejemplo, velneperit), PYY₃₋₃₆ (y sus análogos), moduladores de BRS3, antagonistas mixtos del receptor opioideo, agentes tiromiméticos, deshidroepiandrosterona, agonistas o antagonistas de glucocorticoides, antagonistas de orexina, agonistas de GLP-1, factores neurotróficos ciliares (por ejemplo, Axokine), inhibidores de la proteína humana relacionada con agutí 35 (AGRP), antagonistas o agonistas inversos de H3, agonistas de neuromedina U, inhibidores de MTP/ApoB (por ejemplo, inhibidores de MTP selectivos de hígado tales como dirlotapide, JTT130, Usistapide, SLX4090), inhibidores de MetAp2 (por ejemplo, ZGN-433), agentes con actividad moduladora mixta en dos o más receptores de glucagón, GIP, y GLP1 (por ejemplo, MAR-701, ZP2929), inhibidores de la recaptación de norepinefrina, antagonistas opioideos (por ejemplo, naltrexona), antagonistas o agonistas inversos del receptor CB1, agonistas o antagonistas de grelina, oxintomodulina y sus análogos, inhibidores de la captación de monoamina (por ejemplo, tesofensina), y 40 agentes de combinación (por ejemplo, bupropion más zonisamida (Empatic), pramlintida más metrelleptina, bupropion más naltrexona (Contrave), fentermina más topiramato (Qsymia).

En algunas realizaciones, los agentes antiobesidad usados junto con los compuestos de la invención se seleccionan 45 entre inhibidores de MTP selectivos del intestino (por ejemplo, dirlotapide, mitratapide, implitapide, R56918), agonistas CCK-A, agonistas de 5-HT_{2C} (por ejemplo, lorcaserina/Belviq), agonistas de MCR4, inhibidores de la lipasa (por ejemplo, Cetilistat), PYY₃₋₃₆ (incluyendo análogos y análogos PEGilados del mismo), antagonistas opioideos (por ejemplo, naltrexona), oleoil estrona, obinepitide, pramlintide, tesofensina, leptina, bromocriptina, orlistat, AOD-9604, y sibutramina.

En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones, de acuerdo con el método de la presente invención, se puede administrar usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o atenuar la 50 gravedad de una enfermedad asociada a LKB1 o Kras. En algunas realizaciones, la enfermedad asociada a LKB1 o Kras se selecciona entre carcinoma hepatocelular, cánceres con mutación en LKB1, cánceres estimulados por pérdida de heterocigosidad (PDH) para LKB1, cánceres con mutación en Kras, síndrome de Peutz-Jeghers (PJS), enfermedad de Crowden (CD), y esclerosis tubeosa (TS) (Makowski et al. "Role of LKB1 en Lung Cancer Development" British Journal of Cancer (2008) 99, 683-688). En algunas realizaciones, la enfermedad asociada a LKB1 o Kras es un tumor de pulmón Kras positivo/LKBI deficiente.

En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones, de acuerdo con el método de la presente invención, se puede administrar mediante cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o atenuar la 60 gravedad de un cáncer, o inhibir el crecimiento o inducir la apoptosis en las células cancerosas (Wang et al. "Acetil-CoA carboxilasa-alfa Inhibitor TOFA Induces Human Cancer Cell Apoptosis" Biochem Biophys Res Commun. (2009) 385(3), 302-306; Chajes et al. "Acetil-CoA carboxilasa alfa Is Essential to Breast Cancer Cell Survival" Cancer Res. (2006) 66, 5287-5294; Beckers et al. "Chemical Inhibition of Acetil-CoA carboxilasa Induces Growth Arrest y Cytotoxicity Selectivity en Cancer Cells" Cancer Res. (2007) 8,180-8187; Brusselmans et al. "RNA Interference-

Mediated Silencing of the Acetyl-CoA-Carboxylase-alfa Gene Induces Growth Inhibition and Apoptosis of Prostate Cancer Cells" *Cancer Res.* (2005) 65, 6719-6725; Brunet et al. "BRCA1 y Acetil-CoA carboxilasa: The Metabolic Syndrom of Breast Cancer" *Molecular Carcinogenesis* (2008) 47, 157-163; Cairns et al. "Regulation of Cancer Cell Metabolism" (2011) 11, 85-95; Chiaradonna et al. "From Cancer Metabolism to New Biomarkers and Drug Targets" *Biotechnology Advances* (2012) 30, 30-51).

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

Los compuestos de la presente invención son de especial utilidad en cáncer de mama triple negativo, ya que la proteína supresora tumoral BRCA1 se une y estabiliza la forma inactiva de ACC, regulando en exceso de esta forma la síntesis de lípidos de novo, que da 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.

En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones, de acuerdo con el método de la presente invención, pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier ruta 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 la ACC por soraphen A inhibió tanto la lipogénesis como el crecimiento de células tumorales (Olsen et al. "Fatty acid synthesis is a therapeutic target in human liposarcoma" *International J. of Oncology* (2010) 36, 1309-1314).

En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones, de acuerdo con el método de la presente invención, pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier ruta de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad hepática. En algunas realizaciones, la enfermedad hepática se selecciona entre hepatitis C, carcinoma hepatocelular, hiperlipidemia familiar combinada y esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), cáncer de hígado, colangiocarcinoma, angiosarcoma, hemangiosarcoma, y colestasis intrahepática familiar progresiva.

En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones, de acuerdo con el método de la presente invención, pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o atenuar la gravedad de una infección bacteriana o inhibir el crecimiento de bacterias.

En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones, de acuerdo con el método de la presente invención, pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o atenuar la gravedad de una infección fúngica, o para inhibición del crecimiento de células fúngicas (Shen et al. "A Mechanism for the Potent Inhibition of Eukaryotic Acetyl-Coenzyme A Carboxylase by Soraphen A, a Macroyclic Polyketide Natural Product" *Molecular Cell* (2004) 16, 881-891).

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

En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones, de acuerdo con el método de la presente invención, pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o atenuar la gravedad de una infección vírica (Munger et al. *Nat. Biotechnol.* (2008) 26, 1179-1186). En algunas realizaciones, la infección vírica es hepatitis C.

En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones, de acuerdo con el método de la presente invención, pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o atenuar la gravedad de una enfermedad neurológica (Henderson et al. *Neurotherapeutics* (2008) 5, 470-480; Costantini et al. *Neurosci.* (2008) 9 Supl. 2:S16; Baranano et al. *Curr. Treat. Opin. Neurol.* (2008) 10, 410-419).

En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones, de acuerdo con el método de la presente invención, pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o atenuar la gravedad de infección parasítica o inhibir el crecimiento de parásitos (por ejemplo, malaria y toxoplasma: Gomicki 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 ariloxifenoxipropionato herbicides targeting acetyl-CoA carboxilasa" *PNAS* (1999) 96 (23) 13387-13392).

En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones, de acuerdo con el método de la presente invención, pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o atenuar la gravedad de un trastorno cardíaco. En algunas realizaciones, el trastorno cardíaco es hipertrofia cardíaca. En algunas realizaciones, trastorno cardíaco se trata o su gravedad se atenúa mediante el mecanismo cardioprotector

resultado de un aumento en la oxidación de ácidos grasos por la inhibición de ACC (Kolwicz et al. "Cardiac-specific deletion of acetil CoA carboxilasa 2 (ACC2) prevents metabolic remodeling during pressure-overload hipertrophy" Circ. Res. (2012); DOI: 10.1161/CIRCRESA-HA.112.268128).

5 En ciertas realizaciones, los compuestos y composiciones, de acuerdo con el método de la presente invención, se pueden usar como herbicidas. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para inhibir el crecimiento o la viabilidad de plantas que comprende tratar las plantas con compuestos de la presente invención. En algunas realizaciones de la presente invención, los compuestos de la presente invención se pueden usar para inhibir el crecimiento o la viabilidad de plantas por inhibición de ACC. En algunas realizaciones, el método de la presente
10 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 plantas.

La cantidad exacta necesaria variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, edad y estado general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración y similares. Los compuestos de la
15 invención se formulan preferiblemente en una forma farmacéutica unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La expresión "forma farmacéutica unitaria", como se usa en el presente documento, se refiere a una unidad físicamente concreta de agente adecuada para el paciente que va a tratarse. Se entenderá, sin embargo, que la utilización diaria total de los compuestos y composiciones de la presente invención la decidirá el médico a cargo del tratamiento dentro del alcance de un buen criterio médico. El nivel específico de dosis eficaz para
20 cualquier paciente u organismo concreto dependerá de diversos factores, incluyendo el trastorno que se esté tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, estado de salud general, el género y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración y la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o casuales con el compuesto específico empleado y factores
25 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 lo más preferentemente, un ser humano.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden administrarse a seres humanos y otros animales por vía oral, por vía rectal, por vía parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica
30 (mediante polvos, pomadas, o gotas), bucal, como un pulverizador oral o nasal, o similar, dependiendo de la gravedad de la infección que se está tratando. En ciertas realizaciones, Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral o parenteral a niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg y, preferentemente, de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, de
35 peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

Las formas farmacéuticas líquidas para la administración oral incluyen, pero sin limitación, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los principios activos, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como
40 alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceite de semillas de algodón, de cacahuete, maíz, de germen, de oliva, de ricino y de 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,
45 edulcorantes, agentes aromatizantes y perfumantes.

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 estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión
50 inyectable estéril en un diluyente o disolvente atóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer, U. S. P. y solución de cloruro sódico isotónica. Además, aceites fijos estériles, se usan convencionalmente en forma de un disolvente o un medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite suave no volátil, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la
55 preparación de los inyectables.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden
60 disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

Para prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, a menudo es deseable ralentizar la absorción del compuesto mediante 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
65 de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de una forma de compuesto administrado por vía parenteral se lleva a cabo disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de depósito

inyectables se preparan formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la proporción de compuesto a polímero y de la naturaleza del polímero concreto empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del compuesto. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de depósito inyectable también se preparan atrapando al compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son, preferentemente, supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de la presente invención con excipientes o vehículos adecuados no irritantes, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorio que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y, por lo tanto, se derretirán en el recto o en la cavidad vaginal y liberarán el compuesto activo.

Las formas farmacéuticas sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas sólidas de dosificación, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) cargas o diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, a) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la solución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación puede comprender agentes tamponantes.

También pueden emplearse composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas sólidas de dosificación de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y envolturas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también pueden tener una composición que libera el principio o los principios activos única, o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones inclusoras que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. También pueden emplearse composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes, como se ha indicado anteriormente. Las formas sólidas de dosificación de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y envolturas, tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de control de la liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas farmacéuticas también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para formación de comprimidos y otros adyuvantes para la compresión, tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponantes. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también pueden tener una composición que libera el principio o los principios activos única, o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones inclusoras que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas farmacéuticas para administración tópica y/o transdérmica de un compuesto de la presente invención pueden incluir pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalantes o parches. El componente activo se premezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario, según se requiera. Las formulaciones oftálmicas, gotas óticas y/o colirios también están incluidos en el alcance de la presente invención. Además, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar un suministro controlado de un compuesto al organismo. Dichas formas farmacéuticas pueden prepararse 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 puede controlarse proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

De acuerdo con una realización, la invención se refiere a un compuesto para su uso en un método para inhibir la ACC en una muestra biológica que comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende dicho compuesto.

En ciertas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto para su uso en 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 la presente invención, o una composición que comprende dicho compuesto.

5 La expresión "muestra biológica", tal como se usa en el presente 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.

10 La inhibición de enzimas en una muestra biológica es de utilidad para varios objetivos conocidos del experto en la técnica. Los ejemplos de dichos fines incluyen, aunque no de forma limitativa, ensayos biológicos, estudios de expresión génica, e identificación de dianas biológicas.

15 Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto para su uso en un método para inhibir la 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.

20 De acuerdo con otra realización, la invención se refiere a un compuesto para su uso en un método de 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 realizaciones, la invención se refiere a un compuesto para su uso en un método de inhibir la producción de ácidos grasos, estimular la oxidación de ácidos grasos, o ambos, en un paciente, que conduce a una disminución de la obesidad o una atenuación de 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 realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno mediado por la ACC, en un paciente que lo necesita, 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 detalladamente en el presente documento.

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

35 En algunas realizaciones la presente invención proporciona un compuesto para su uso 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 realizaciones el método para tratar la obesidad u otro trastorno metabólico comprende administrar los compuestos y composiciones de la presente invención a un mamífero. En ciertas realizaciones el mamífero es un ser humano. En algunas realizaciones el trastorno metabólico es dislipidemia o hiperlipidemia. En algunas realizaciones, la obesidad es un síntoma del síndrome de Prader-Willi, síndrome de Bardet-Biedl, síndrome de Cohen o síndrome MOMO. En algunas realizaciones, la obesidad es un efecto secundario de la administración de otro medicamento, incluidos, aunque no de forma limitativa, insulina, sulfonilureas, tiazolidinadionas, antipsicóticos, antidepresivos, esteroides, anticonvulsivos (incluidos fenitoína y valproato), pizotifeno, o anticonceptivos hormonales.

45 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto para su uso 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 realizaciones, el método para tratar el cáncer u otro trastorno proliferativo comprende administrar los compuestos y composiciones de la presente invención a un mamífero. En ciertas realizaciones, el mamífero es un ser humano.

50 Tal como se usa en el presente documento, las expresiones "inhibición del cáncer" e "inhibición de la proliferación de células cancerosas" se refieren a la inhibición del crecimiento, división, maduración o viabilidad de células cancerosas, y/o que produce la muerte de las células cancerosas, individualmente o agregadas con otras células cancerosas, por citotoxicidad, agotamiento de nutrientes, o inducción de apoptosis.

60 Los ejemplos de tejidos que contienen células cancerosas cuya proliferación se inhibe mediante los compuestos y composiciones descritos en el presente documento y contra las que son de utilidad los métodos descritos en el presente documento incluyen, aunque no de forma limitativa, mama, próstata, cerebro, sangre, médula ósea, hígado, páncreas, piel, riñón, colon, ovario, pulmón, testículo, pene, tiroides, paratiroides, pituitaria, tipo, retina, úvea, conjuntiva, bazo, cabeza, de cuello, tráquea, vesícula biliar, recto, glándulas salivales, glándula suprarrenal, garganta, esófago, nodos linfáticos, glándulas sudoríparas, glándulas sebáceas, músculo, corazón, y estómago.

65 En algunas realizaciones, el cáncer tratado por los 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 ciertas realizaciones, el cáncer es un linfoma de efusión primaria

(PEL). En determinadas realizaciones preferidas, el cáncer a tratar mediante los compuestos o composiciones de la invención es uno que tiene la ruta MAPK activada. En algunas realizaciones el cáncer que tiene una ruta MAPK activada es un melanoma. En determinadas realizaciones preferidas, el cáncer tratado mediante los compuestos o composiciones de la invención es uno asociado con la mutación BRCA1. En una realización especialmente preferida, el cáncer tratado por los compuestos o composiciones de la invención es un cáncer de mama triple negativo.

En ciertas realizaciones, la enfermedad que se puede tratar mediante los compuestos de la invención son trastornos neurológicos. En algunas realizaciones, el trastorno neurológico es la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, epilepsia, isquemia, deterioro de la memoria asociado con la edad, defecto cognitivo leve, ataxia de Friedreich, epilepsia deficiente en GLUT1, leprecaunismo, síndrome de Rabson-Mendenhall, demencia por injerto con derivación de arteria coronaria, pérdida de memoria inducida por anestesia, esclerosis lateral amiotrófica, glioma o enfermedad de Huntington.

En ciertas realizaciones, la enfermedad que se puede tratar mediante los compuestos de la invención es una enfermedad infecciosa. En algunas realizaciones, la enfermedad infecciosa es infección vírica. En algunas realizaciones la infección vírica es una infección por citomegalovirus o infección por gripe. En algunas realizaciones, la enfermedad infecciosa es una infección fúngica. En algunas realizaciones, la enfermedad infecciosa es infección bacteriana.

Dependiendo de la dolencia concreta, o enfermedad, a tratar, se pueden administrar agentes terapéuticos adicionales, que se administran normalmente para tratar dicha dolencia junto con los compuestos y composiciones de la presente invención. Tal como se usa en el presente documento, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar una dolencia concreta, o enfermedad, se conocen como "apropiados para la enfermedad o afección que se está tratando".

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado, o composición del mismo, se administra junto con otro inhibidor de la ACC o agente antiobesidad. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado, o composición del mismo, se administra junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Dichos agentes terapéuticos incluyen, aunque no de forma limitativa, agentes tales como orlistat (Xenical), estimulantes del SNC, Qsymia, o Belviq.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado, o una composición del mismo, se administra junto con otro agente contra el cáncer, citotoxina, o agente quimioterapéutico, a un paciente que lo necesita.

En ciertas realizaciones, los agentes contra el cáncer o quimioterapéuticos usados junto con los compuestos o composiciones de la invención incluyen, pero sin limitación metformin, fenformina, buformina, imatinib, nilotinib, gefitinib, sunitinib, carfilzomib, salinosporamida A, ácido retinoico, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucilo, ifosfamida, azatioprina, mercaptopurina, doxilfluridina, fluorouracilo, gemcitabina, metotrexato, tioguanina, vincristina, vinblastina, vinorelbina, vindesina, podofilotoxina, etopósido, tenipósido, taflupósido, paclitaxel, docetaxel, irinotecán, topotecán, amsacrina, actinomicina, doxorubicina, daunorubicina, valrubicina, idarrubicina, epirubicina, plicamicina, mitomicina, mitoxantrona, melfalán, busulfán, capecitabina, pemetrexed, epotilonas, ácido 13-cis-retinoico, 2-CdA, 2-clorodeoxiadenosina, 5-azacitidina, 5-fluorouracilo, 5-FU, 6-mercaptopurina, 6-MP, 6-TG, 6-tioguanina, Abraxane, Accutane®, Actinomicina-D, Adriamycin®, Adrucil®, Afinitor®, Agrylin®, Ala-Cort®, Aldesleukin, Alemtuzumab, ALIMTA, Alitretinoin, Alkaban-AQ®, Alkeran®, ácido retinoico todo trans, interferón alfa, altretamina, Ametopterina, Amifostina, aminoglutetimida, anagrelida, Anandron®, Anastrozol, Arabinosilcitosina, Ara-C, Aranesp®, Areclia®, Arimidex®, Aromasin®, Arranon®, trióxido de arsénico, Arzerra™, Asparaginasa, ATRA, Avastin®, azacitidina, BCG, BCNU, bendamustina, Bevacizumab, Bexarotene, BEXXAR®, Bicalutamida, BiCNU, Blenoxane®, bleomicina, Bortezomib, busulfán, Busulfex®, C225, leucovorina calcio, Campath®, Camptosar®, Camptotecina-11, capecitabina, Carac™, carboplatino, carmustina, Carmustine Wafer, Casodex®, CC-5013, CCI-779, CCNU, CDDP, CeeNU, Cerubidine®, Cetuximab, clorambucilo, Citrovorium Factor, cladribina, cortisona, Cosmegen®, CPT-11, Cytadren®, Cytosar-U®, Cytoxan®, dacarbazina, Dacogen, Dactinomicina, Darbepoyetina Alfa, Dasatinib, Daunomicina, Clorhidrato de danorubicina, Daunorubicin Liposomal, DaunoXome®, Decadron, Decitabina, Delta-Cortef®, Deltasone®, Denileukin, Diftitox, DepoCyt™, Dexametasona, Dexametasona acetato, Dexametasona fosfato sódico, Dexasona, Dexrazoxano, DHAD, DIC, Diodex, Docetaxel, Doxil®, doxorubicina, Doxorubicina Liposomal, Droxia™, DTIC, DTIC-Dome®, Duralone®, Efudex®, Eligard™, Ellence™, Eloxatin™, Elspar®, Emcyt®, epirubicina, Epoyetina Alfa, Erbitux, Erlotinib, Erwinia L-asparaginasa, estramustina, Ethyol, Etopophos®, etopósido, Etopósito fosfato, Eulexin®, Everolimus, Evista®, Exemestano, Fareston®, Faslodex®, Femara®, filgrastim, floxuridina, Fludara®, fludarabina, Fluoroplex®, fluorouracilo, Fluorouracilo (crema), fluoximasterona, flutamida, ácido folínico, FUDR®, Fulvestrant, G-CSF, Gefitinib, gemcitabina, Gemtuzumab, ozogamicin, Gemzar Gleevec™, Gliadel® Wafer, GM-CSF, Goserelina, factor estimulador de colonias de granulocitos, factor estimulador de colonias de macrófagos y granulocitos, Halotestin®, Herceptin®, Hexadrol, Hexalen®, Hexametilmelamina, HMM, Hycamtin®, Hydrea®, Hidrocortisona Acetate®, Hidrocortisona, Hidrocortisona fosfato de sodio, Hidrocortisona succinato de sodio, Hidrocortisona fosfato, hidroxidurea, Ibritumomab, Ibritumomab, Tiuxetan, Idamycin®, Idarubicin Ifex®, IFN-alfa, ifosfamida, IL-11, IL-2, Imatinib mesilato, Imidazol Carboxamida, Interferón alfa, Interferón Alfa-2b (conjugado con

Esos agentes adicionales pueden administrarse por separado de una composición que contiene el compuesto de la invención, como parte de un régimen de múltiples dosis. Como alternativa, esos agentes pueden ser parte de una forma farmacéutica monodosis, mezclados junto con un compuesto de la presente invención en una única composición. Si se administran como parte de un régimen de múltiples dosis, los dos principios activos pueden 5 suministrarse de forma simultánea, secuencialmente o separados entre sí por un periodo de tiempo, normalmente separados entre sí por un periodo de cinco horas.

Tal 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 la presente invención. 10 Por ejemplo, un compuesto de la presente invención se puede administrar con otro agente terapéutico de forma simultáneamente o secuencial en formas farmacéuticas unitarias individuales o conjuntamente en una única forma farmacéutica unitaria. Por consiguiente, la presente invención proporciona una forma farmacéutica unitaria que comprende un compuesto de fórmula I, un agente terapéutico adicional, y un soporte, adyuvante, o vehículo farmacéuticamente aceptables.

La cantidad tanto de un compuesto de la invención como del agente terapéutico adicional (en aquellas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional como se describe anteriormente) que puede combinarse con los materiales de vehículo para producir una forma monodosis variará dependiendo del hospedador tratado y del modo particular de administración. Preferentemente, las composiciones de la presente invención deben 20 formularse de tal manera que se pueda administrar una dosificación de entre 0,01 - 100 mg/kg de peso corporal/día de un compuesto de la invención.

En las composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional, ese agente terapéutico adicional y el compuesto de la presente invención pueden actuar de manera sinérgica. Por lo tanto, la cantidad de agente terapéutico adicional en dichas composiciones será inferior del necesario en una monoterapia usando solamente dicho agente terapéutico. En dichas composiciones, se puede administrar una dosis de entre 0,01 - 100 µg/kg de 25 peso corporal/día del compuesto terapéutico adicional.

La cantidad de agentes terapéutico adicional presente en las composiciones de la presente invención será no mayor de la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende ese agentes terapéutico como 30 único agente activo. Preferentemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones actualmente descritas variará de aproximadamente un 50 % a un 100 % de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como único principio terapéuticamente activo.

La invención también se refiere a una composición agrícola que comprende al menos un compuesto de fórmula I como se ha definido anteriormente o una sal agrícolamente aceptable del mismo y un vehículo líquido o sólido. Los vehículos, así como los auxiliares y otros principios activos que también se pueden incluir en la composición de la invención se definen a continuación. 35

Las "sales agrícolamente aceptables" incluyen, aunque no de forma limitativa, las sales de aquellos cationes o las sales de adición de ácido de dichos ácidos cuyos cationes y aniones, respectivamente, no tienen efectos adversos sobre la acción fungicida de los compuestos de fórmula I. Por lo tanto, los cationes adecuados son los iones de los metales alcalinos, preferiblemente sodio y potasio, de los metales alcalinotérreos, preferentemente calcio, magnesio y bario, y de los metales de transición, preferentemente manganeso, cobre, cinc y hierro, y también el ion amonio 45 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. Las sales agrícolamente aceptables adicionales incluyen iones fosfonio, iones sulfonio, preferiblemente iones tri(alquil C₁-C₄)sulfonio y sulfoxonio, preferentemente tri(alquil C₁-C₄)sulfoxonio. Los aniones de sales de adición de ácido útiles, son principalmente cloruro, bromuro, fluoruro, hidrogenosulfato, sulfato, dihidrogenofosfato, hidrogenofosfato, fosfato, 50 nitrato, bicarbonato, carbonato, hexafluorosilicato, hexafluorofosfato, benzoato, y también los iones de ácidos alcanoicos C₁-C₄, preferentemente formiato, acetato, propionato y butirato. Dichas sales de adición de ácido agrícolamente aceptables se pueden formar mediante la reacción de compuestos de fórmula I que tienen un grupo básico ionizable con un ácido del correspondiente anión, preferiblemente ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido nítrico.

Los compuestos de fórmula I y las composiciones de acuerdo con la invención, respectivamente, son adecuados como fungicidas. Se distinguen por una eficacia asombrosa contra un amplio espectro de hongos fitopatógenos, incluidos hongos del suelo, que derivan especialmente de las clases de los plasmodioforomicetos, peronosporomicetos (sin. oomicetos), quitridiomicetos, zigomicetos, ascomicetos, basidiomicetos y deuteromicetos 60 (sin. Fungi imperfecti). Algunos son eficaces por vía sistémica y se pueden utilizar en protección de cultivos como fungicidas foliares, fungicidas para revestimiento de semillas y fungicidas para el suelo. Además, son adecuados para controlar hongos nocivos, que entre otras cosas, se producen en la madera o raíces de las plantas.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I y las composiciones de acuerdo con la invención son especialmente importantes para el control de hongos fitopatógenos de diferentes plantas cultivadas, tales como 65 cereales, por ejemplo trigo, centeno, cebada, tritical, cebada o arroz; remolacha, por ejemplo remolacha azucarera o

remolacha forrajera; frutas, tales como pomáceas, frutas con hueso o frutas blandas, por ejemplo manzanas, peras, ciruelas, melocotones, almendras, cerezas, fresas, frambuesas, moras o grosellas espinosas; plantas leguminosas, tales como lentejas, guisantes, alfalfa o soja; aceite vegetal, tal como colza oleaginosa, mostaza, aceitunas, girasoles, coco, granos de cacao, plantas de aceite de ricino, palma oleaginosa, frutos secos molidos o soja; 5 cucurbitáceas, tales como calabazas, pepino o melones; plantas de fibras, tal como algodón, lino, cáñamo o yute; cítricos, tales como naranjas, limones, pomelos o mandarinas; hortalizas, tales como espinaca, lechuga, espárragos, repollos, zanahorias, cebollas, tomates, patatas, cucurbitáceas o pimentón; plantas lauráceas, como aguacates, canela o alcanfor; plantas para obtener energía y materias primas, tales como maíz, soja, colza, caña de azúcar o 10 aceite de palma; maíz; tabaco; frutos secos; café; té; plátanos; vinos (vinos de uvas de mesa y vinos de mosto); lúpulo; turba; plantas de caucho natural, o plantas ornamentales y de bosque, tales como flores, arbustos, árboles de hoja caduca o perenne, por ejemplo coníferas; y sobre el material de propagación de las plantas, tales como semillas, y el material cosechado de dichas plantas.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula estructural I y combinaciones de los mismos, respectivamente 15 se utilizan para controlar una multitud de hongos en cultivos agrícolas, tales como patatas, caña de azúcar, tabaco, trigo, centeno, cebada, avena, arroz, maíz, algodón, soja, colza, legumbres, girasoles, café o caña de azúcar; frutas; vinos; plantas ornamentales; u hortalizas, tales como pepinos, tomates, judías o calabazas.

La expresión "material de propagación vegetal" debe entenderse que indica todas las partes generativas de la planta 20 tales como semillas y material de plantas vegetativas tales como esquejes y tubérculos (por ejemplo patatas), que pueden usarse para la multiplicación de la planta. Esto incluye semillas, raíces, frutas, tubérculos, bulbos, rizomas, brotes, bulbos, y otras partes de las plantas, incluidas plántulas y plantas jóvenes, que se van a trasplantar después de la germinación o después de la emergencia del suelo. Estas plantas jóvenes también se van a proteger antes del trasplante por tratamiento mediante inversión o vertido total o parcial.

En algunas realizaciones, el tratamiento de los materiales de propagación de las plantas con los compuestos de 25 fórmula I y combinaciones de los mismos, respectivamente, se utiliza para controlar una multitud de hongos en cereales, tales como trigo, centeno, cebada y avena; arroz, maíz, algodón y soja.

La expresión "plantas cultivadas" debe entenderse que incluye plantas que han sido modificadas mediante 30 reproducción, mutagénesis o ingeniería genética, incluidos, aunque no de forma limitativa, productos de agrobiotecnología comercializados o en desarrollo. Las plantas modificadas genéticamente son plantas, cuyo material genético ha sido modificado de esta manera mediante el uso de técnicas de ADN recombinante que, en circunstancias naturales, no pueden obtenerse fácilmente por cruzamiento, mutaciones o recombinación natural. 35 Normalmente, uno o más genes se han integrado en el material genético de una planta modificada genéticamente con el fin de mejorar determinadas propiedades de la planta. Dichas modificaciones genéticas también incluyen, pero sin limitación, la modificación dirigida posterior a la traducción de proteína(s), oligopéptidos o polipéptidos por ejemplo mediante glicosilación o adiciones de polímero tales como restos prenilados, acetilados o farnesilados, o restos de PEG.

Las plantas que se han modificado mediante reproducción, mutagénesis o ingeniería genética, por ejemplo se han 40 convertido en tolerantes a la aplicación de clases específicas de herbicidas, tales como inhibidores de hidroxifenilpiruvato dioxigenasa (HPPD); inhibidores de acetolactato sintasa (ALS), tales como sulfonil ureas (véanse por ejemplo, los documentos 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 45 imidazolinonas (véanse por ejemplo, los documentos 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 03/014357, WO 03/13225, WO 03/14356, WO 04/16073); inhibidores de la enolpiruvilshikimato-3-fosfato sintasa (EPSPS), tales como glifosato (véase, por ejemplo, el documento WO 92/00377); inhibidores de glutamina sintetasa (GS), tal como glufosinato (véanse por ejemplo, los documentos EP-A 242 236, EP-A-242246) o herbicidas de oxinilo (véase, por ejemplo el documento 50 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 colza de verano Clearfield® (Canola, BASF SE, Alemania) tolerante a imidazolinonas, por ejemplo imazamox. Los métodos de ingeniería genética se han usado para obtener plantas cultivadas, tales como soja, algodón, maíz, remolacha y colza, tolerantes a herbicidas tales como glifosato y glufosinato, algunos de 55 los cuales están disponibles en el mercado con los nombres comerciales RoundupReady® (tolerante a glifosato, Monsanto, EE.UU.) y LibertyLink® (tolerante a glufosinato, Bayer CropScience, Alemania).

Además, también están incluidas plantas que, mediante el uso de técnicas de ADN recombinante, pueden sintetizar 60 una o más proteínas insecticidas, especialmente las conocidas del género bacteriano Bacillus, especialmente contra Bacillus thuringiensis, como δ -endotoxinas, por ejemplo CryIA(b), CryIA(c), CryIF, CryIF(a2), CryIIA(b), CryIIIA, CryIIIB(bi) o CryIIc; 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 avispa u otras 65 neurotoxinas específicas de insectos; toxinas producidas por hongos, tales como toxinas de Streptomycetes, lectinas de plantas, tales como lectinas de guisantes o de cebada; aglutininas; inhibidores de proteinasas, tales como

inhibidores de tripsina, inhibidores de serina proteasa, inhibidores de patatina, inhibidores de cistatina o papaína; proteínas inactivadoras de ribosomas (RIP), tales como ricina, maíz-RIP, abrina, lufina, saporina o briodina; enzimas del metabolismo de esteroides, tales como 3-hidroxiesteroide oxidasa, ecdisteroide-IDP-glicosiltransferasa, colesterol oxidasas, inhibidores de ecdisona o HMG-CoA-reductasa; bloqueadores de canales iónicos, tales como

5 bloqueadores de canales de sodio o calcio; hormona esterasa juvenil; receptores de hormonas diuréticas (receptores de helicoquinina); estilbena sintasa, bibencilo 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

10 nueva combinación de dominios de proteínas, (véase, por ejemplo el documento WO 02/015701). Otros ejemplos de dichas toxinas o plantas modificadas genéticamente que pueden sintetizar dichas toxinas se divulgan, por ejemplo, en los documentos 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 tales plantas genéticamente modificadas son generalmente conocidos por los expertos en la técnica y se describen, por ejemplo, en las publicaciones mencionadas anteriormente. Estas proteínas insecticidas contenidas en las plantas genéticamente modificadas transmiten a las plantas que producen estas

15 proteínas tolerancia a plagas nocivas de todos los grupos taxonómicos de artrópodos, especialmente de escarabajos (Coleoptera), insectos de dos alas (Diptera), y polillas (Lepidoptera) y a nematodos (Nematoda). Las plantas genéticamente modificadas que pueden sintetizar una o más proteínas insecticidas, por ejemplo, se describen en las publicaciones mencionadas anteriormente, y algunos de ellos están disponibles en el mercado tales como YieldGard® (cultivares de maíz que producen la toxina CryiAb), YieldGard® Plus (cultivares de maíz que producen

20 las toxinas CryI Ab y Cry3Bb1), Starlink® (cultivares de maíz que producen la toxina Cry9c), Herculex® RW (cultivares de maíz que producen Cry34Ab1, Cry35Ab1 y la enzima fosfinotricin-N-Acetiltransferasa [PAT]); NuCOTN® 33B (cultivares de algodón que producen la toxina CryI Ac), Bollgard® I (cultivares de algodón que producen la toxina CryiAc), Bollgard® II (cultivares de algodón que producen las toxinas CryiAc y Cry2Ab2); VIPCOT® (cultivares de algodón que producen una toxina VIP); NewLeaf® (cultivares de patata que producen la

25 toxina Cry3A); Bt-Xtra®, NatureGard®, KnockOut®, Bite-Gard®, Protecta®, Bt 1 1 (por ejemplo, Agrisure® CB) y Bt176 de Syngenta Seeds SAS, Francia, (cultivares de maíz que producen la toxina CryiAb y la enzima PAT), MIR604 de Syngenta Seeds SAS, Francia (cultivares de maíz que producen una versión modificada de la toxina Cry3A, c.f. documento WO 03/018810), MON 863 de Monsanto Europe S.A., Bélgica (cultivares de maíz que producen la toxina Cry3Bb1), IPC 531 de Monsanto Europe S.A., Bélgica (cultivares de algodón que producen una

30 versión modificada de la toxina CryiAc) 1507 de Pioneer Overseas Corporation, Bélgica (cultivares de maíz que producen la toxina Cry1 F y la enzima PAT).

Además, también están incluidas plantas que, mediante el uso de técnicas de ADN recombinante, pueden sintetizar una o más proteínas para aumentar la resistencia o tolerancia de esas plantas a patógenos bacterianos, virales o

35 fúngicos. Ejemplos de dichas proteínas son las denominadas "proteínas relacionadas con la patogénesis" (proteínas PR, véase, por ejemplo, el documento EP 392225), genes de resistencia a enfermedades de las plantas (por ejemplo, cultivares de patata, que expresan genes de resistencia que actúan contra *Phytophthora infestans* procedentes de la patata silvestre mexicana *Solanum bulbocastanum* o T4-lisozima, por ejemplo, variedades cultivadas de patata que pueden sintetizar estas proteínas con mayor resistencia contra bacterias tales como *Erwinia amylovora*. Los métodos para producir tales plantas genéticamente modificadas son generalmente conocidos por los

40 expertos en la técnica y se describen, por ejemplo, en las publicaciones mencionadas anteriormente.

Además, también están incluidas plantas que, mediante el uso de técnicas de ADN recombinante, pueden sintetizar una o más proteínas para aumentar la productividad (por ejemplo, producción de biomasa, rendimiento de grano,

45 contenido de almidón, contenido de aceite o contenido de proteínas), tolerancia a la sequía, salinidad u otros factores ambientales limitantes del crecimiento o la tolerancia a plagas y patógenos fúngicos, bacterianos o virales de esas plantas.

Además, también están incluidas plantas que, mediante el uso de técnicas de ADN recombinante, contienen una

50 cantidad modificada de sustancias o contenido de sustancias nuevas, específicamente para mejorar la nutrición humana o animal, por ejemplo cultivos que producen ácidos grasos omega-3 de cadena larga promotores de la salud o ácidos grasos omega-9 insaturados, (por ejemplo, colza Nexera®, DOW Agro Sciences, Canadá).

Además, también están incluidas plantas que, mediante el uso de técnicas de ADN recombinante, contienen una

55 cantidad modificada de sustancias o contenido de sustancias nuevas, específicamente para mejorar la producción de materia prima, por ejemplo, patatas que producen mayores cantidades de amilopectina (por ejemplo, la patata Amflora®, BASF SE, Alemania).

Los compuestos de fórmula estructural I y combinaciones de los mismos, respectivamente, son especialmente

60 adecuados para controlar las siguientes enfermedades de las plantas:

Albugo spp. (tizón blanco) en plantas ornamentales, hortalizas (por ejemplo, A. Candida) y girasoles (por ejemplo, A. tragopogonis); *Alternaria* spp. (manchas en las hojas por *Alternaria*) en hortalizas, colza (A. brassicola or brassicae), remolacha azucarera (A. tenuis), frutas, arroz, soja, patatas (por ejemplo, A. solani o A. alternata), tomates (por

65 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 Southern roya foliar meridional (*D. maydis*) o roya foliar septentrional (β . zeicola) en maíz, por ejemplo helmintosporiosis (β . sorokiniana) en cereales y, por ejemplo *B. oryzae* en arroz y turba; *Blumeria* (anteriormente *Erysiphe*) en gramíneas (mildíu pulverulento) en cereales (por ejemplo, en trigo o cebada); *Botrytis cinerea* (teleomorfo: *Botryotinia fuckeliana*: moho gris) en frutas y bayas (por ejemplo, fresas),
5 hortalizas (por ejemplo, lechuga, zanahorias, apio y coles), colza, flores, vinos, plantas forestales y trigo; *Bremia lactucae* (mildíu veloso) en lechuga; *Ceratocystis* (sin. *Ophiostoma*) spp. (podredumbre o deterioro) en árboles de hoja caduca y perenne, por ejemplo *C. ulmi* (enfermedad del olmo holandés) en olmos; *Cercospora* spp. (manchas en las hojas por *Cercospora*) en el maíz (por ejemplo, manchas grises en las hojas: *C. zeaemaydis*), arroz, remolacha azucarera (por ejemplo, *C. beticola*), caña de azúcar, hortalizas, café, sojas (por ejemplo, *C. sojae* o *C.*
10 *kikuchii*) y arroz; *Cladosporium* spp. en tomates (por ejemplo, *C. fulvum*: moho de las hojas) y cereales, por ejemplo *C. herbarum* (orejeta negra) en trigo; *Claviceps purpurea* (cornezuelo) en cereales; *Cochliobolus* (anamorfo: helmintosporiosis de *Bipolaris*) spp. (manchas en las hojas) del maíz (*C. carbonum*), cereales (por ejemplo, *C. sativus*, anamorfo: *B. sorokiniana*) y arroz (por ejemplo, *C. miyabeanus*, anamorfo: *H. oryzae*); *Colletotrichum* (teleomorfo: *Glomerella*) spp. (antracnosis) en algodón (por ejemplo, *C. gossypii*), maíz (por ejemplo, *C. graminicola*:
15 podredumbre del tallo por antracnosis), frutas blandas, patatas (por ejemplo, *C. coccodes*: punto negro), judías (por ejemplo, *C. lindemutianum*) y sojas (por ejemplo, *C. truncatum* o *C. gloeosporioides*); *Corticium* spp., por ejemplo *C. sasakii* (sheath blight) en el arroz; *Corynespora cassiicola* (manchas en las hojas) en sojas u plantas ornamentales; *Cicloconium* spp., por ejemplo *C. oleaginum* en olivos; *Cylindrocarpon* spp. (por ejemplo, chancro del frutal o deterioro del vino joven, teleomorfo: *Nectria* o *Neonectria* spp.) en frutales, vinos (por ejemplo, *C. liriodendri*,
20 teleomorfo: *Neonectria liriodendri*. enfermedad del pie negro) y plantas ornamentales; *Dematophora* (teleomorfo: *Rosellinia*) *neatrix* (podredumbre de raíces y tallos) en sojas; *Diaporthe* spp., por ejemplo *D. phaseolorum* (marchitamiento) de las sojas; *Drechslera* (sin. helmintosporiosis, teleomorfo: *Pirenophora*) spp. en maíz, cereales, como cebada (por ejemplo, *D. teres*, helmintosporiosis en red) y trigo (por ejemplo, *D. triticirepentis*: mancha marrón), arroz y césped; *Esca* (acronecrosis, apoplejía) en vinos, causadas por *Formitiporia* (sin. *Phellinus*)
25 *punctata*, *F. mediterranea*, *Phaeomoniella chlamydospora* (anteriormente *Phaeoacremonium chlamydosporum*), *Phaeoacremonium aleophilum* y/o *Botryosphaeria obtusa*; *Elsinoe* spp. en pomáceas (*E. piri*), frutas blandas (*E. veneta*: antracnosis) y vinos (*E. ampelina*: antracnosis); *Entyloma oryzae* (hongo foliar) en arroz; *Epicoccum* spp. (hongo negro) en trigo; *Erysiphe* spp. (mildíu pulverulento) en remolacha azucarera (*E. betae*), hortalizas (por ejemplo, *E. pisi*), como cucurbitáceas (por ejemplo, *E. cichoracearum*), repollos, colza (por ejemplo, *E. cruciferarum*);
30 *Eutypa lata* (chancro por *Eutypa* o acronecrosis, anamorfo: *Cytosporina lata*, sin. *Libertella blepharis*) en frutales, vinos y maderas ornamentales; *Exserohilum* (sin. *helminthosporium*) spp. en maíz (por ejemplo, *E. turcicum*); *Fusarium* (teleomorfo: *Gibberella*) spp. (podredumbre del bulbo, raíces o tallos) en diversas plantas, tales como *F. graminearum* o *F. culmorum* (podredumbre de la raíz, cornezuelo o roya) en cereales (por ejemplo, trigo o cebada), *F. oxysporum* en tomates, *F. solani* en sojas y *F. verticillioides* en maíz; *Gaeumannomyces graminis* (*take-all*) en cereales (por ejemplo, trigo o cebada) y maíz; *Gibberella* spp. en cereales (por ejemplo, *G. zeae*) y arroz (por
35 ejemplo, *G. fujikuroi*: enfermedad de Bakanae); *Glomerella cingulata* en vinos, pomáceas y otras plantas y *G. gossypii* en algodón; grano manchado complejo en arroz; *Guignardia bidwellii* (podredumbre negra) en vinos; *Gymnosporangium* spp. en plantas rosáceas y enebros, por ejemplo *G. sabiniae* (podredumbre) en peras; *Helminthosporium* spp. (sin. *Drechslera*, teleomorfo: *Cochliobolus*) en maíz, cereales y arroz; *Hemileia* spp., por ejemplo *H. vastatrix* (tizón de la hoja del café) en el café; *Isariopsis clavispora* (sin. *Cladosporium vitis*) en vinos; *Macrophomina phaseolina* (sin. *phaseoli*) (podredumbre de raíces y tallos) en sojas y algodón; *Microdochium* (sin. *Fusarium*) *nivale* (moho rosa) en cereales (por ejemplo, trigo o cebada); *Microsphaera diffusa* (mildíu pulverulento) en sojas; *Monilinia* spp., por ejemplo *M. laxa*, *M. fructicola* y *M. fructigena* (roya de botones florales y ramas, podredumbre marrón) en frutas con hueso y otras plantas rosáceas; *Mycosphaerella* spp. en cereales, plátanos,
45 frutas blandas y frutos secos molidos, tales como por ejemplo *M. graminicola* (anamorfo: *Septoria tritici*, *Septoria blotch*) en trigo o *M. fijiensis* (enfermedad de Sigatoka negra) en plátanos; *Peronospora* spp. (mildíu veloso) en coles (por ejemplo, *P. brassicae*), colza (por ejemplo, *P. parasitica*), cebollas (por ejemplo, *P. destructor*), tabaco (*P. tabacina*) y sojas (por ejemplo, *P. manshurica*); *Phakopsora pachyrhizi* y *P. meibomiaae* (soybean rust) en sojas; *Phialophora* spp. por ejemplo en vilos (por ejemplo, *P. tracheiphila* y *P. tetraspora*) y sojas (por ejemplo, *P. gregata*:
50 podredumbre del tallo); *Phoma lingam* (podredumbre de raíces y tallos) en colza y coles y *P. betae* (podredumbre de la raíz, manchas en las hojas y marchitamiento) en remolacha azucarera; *Phomopsis* spp. en girasoles, vinos (por ejemplo, *P. viticola*: podredumbre en latas y del tallo) y sojas (por ejemplo, podredumbre del tallo: *P. phaseoli*, teleomorfo: *Diaporthe phaseolorum*); *Physoderma maydis* (manchas marrones) en maíz; *Phytophthora* spp. (podredumbre de bulbos, raíces, hojas, frutos y tallos) en diferentes plantas, tales como pimentón y cucurbitáceas
55 (por ejemplo, *P. capsici*), sojas (por ejemplo, *P. megasperma*, sin. *P. sojae*), patatas y tomates (por ejemplo, *P. infestans*: tizón tardío) y árboles de hoja perenne (por ejemplo, *P. ramorum*: muerte súbita del roble); *Plasmodiophora brassicae* (hernia de la raíz) en coles, colza, rábano y otras plantas; *Plasmopara* spp., por ejemplo *P. viticola* (mildíu veloso de la uva vinícola) en vinos y *P. halstedii* en girasoles; *Podosphaera* spp. (powdery mildew) en plantas rosáceas, lúpulo, pomáceas y frutas blandas, por ejemplo *P. leucotricha* en manzanas; *Polymyxa* spp., por ejemplo en cereales, tales como cebada y trigo (*P. graminis*) y remolacha azucarera (*P. betae*) y por tanto enfermedades víricas transmitidas; *Pseudocercospora herpotrichoides* (mancha ocular, teleomorfo: *Tapesia yallundae*) en cereales, por ejemplo trigo o cebada; *Pseudoperonospora* (mildíu veloso) en diversas plantas, por ejemplo *P. cubensis* en cucurbitáceas o *P. humili* en lúpulo; *Pseudopezizcula tracheiphila* (ergotismo o, rotbrenner, anamorfo: *Phialophora*) en vinos; *Puccinia* spp. (tizones) en diversas plantas, por ejemplo *P. trititica* (tizón marrón o de las hojas), *P. striiformis* (tizón en tiras o amarillo), *P. hordei* (tizón enano), *P. graminis* (tizón del tallo o negro) o *P.*
65 *recondita* (tizón marrón o de las hojas) en cereales, tales como, por ejemplo, trigo, cebada o centeno, y espárragos

(por ejemplo, *P. asparagi*); *Pirenophora* (anamorfo: *Drechslera*) *tritici-repentis* (mancha marrón) en trigo o *P. feres* (helminthosporiosis en red) en cebada; *Piricularia* spp., por ejemplo *P. oryzae* (teleomorfo: *Magnaporthe grisea*, quemado del arroz) en arroz y *P. grisea* en césped y cereales; *Pythium* spp. (marchitamiento) del césped, arroz, maíz, trigo, algodón, colza, girasoles, soja, remolacha azucarera, hortalizas y otras plantas diversas (por ejemplo, *P. ultimum* o *P. aphanidermatum*); *Ramularia* spp., por ejemplo *R. colloocygni* (manchas en hojas por *Ramularia*, manchas en hojas fisiológicas) en cebada y *R. beticola* en remolacha azucarera; *Rhizoctonia* spp. en algodón, arroz, patatas, césped, maíz, colza, patatas, remolacha azucarera, hortalizas y otras plantas diversas, por ejemplo *R. solani* (podredumbre de raíces y tallos) en sojas, *R. solani* (tizón de la vaina) en trigo o *R. cerealis* (tizón primaveral por *Rhizoctonia*) en trigo o cebada; *Rhizopus stolonifer* (hongo negro, raíz blanda) en fresas, zanahorias, repollo, vinos y tomates; *Rhynchosporium secalis* (escaladura) en cebada, centeno y tritical; *Sarocladium oryzae* y *S. attenuatum* (podredumbre de la vaina) en arroz; *Sclerotinia* spp. (podredumbre del tallo u hongo blanco) en hortalizas y cultivos agrícolas, tal como colza oleaginosa, girasoles (por ejemplo, *S. sclerotiorum*) y sojas (por ejemplo, *S. rolfsii* o *S. sclerotiorum*); *Septoria* spp. en diversas plantas, por ejemplo *S. glicinas* (mancha marrón) en sojas, *S. tritici* (*Septoria blotch*) en trigo y *S.* (sin. *Stagonospora*) *nodorum* (*Stagonospora blotch*) en cereales; *Uncinula* (sin. *Erysiphe*) *necator* (mildiu pulverulento, anamorfo: *Oidium tuckeri*) en vinos; *Setosphaeria* spp. (tizón de la hoja) en maíz (por ejemplo, *S. turcicum*, sin. *Helminthosporium turcicum*) y césped; *Sphacelotheca* spp. (smut) en maíz, (por ejemplo, *S. miliaria*: tizón de la mazorca), sorgo y caña de azúcar; *Sphaerotheca fuliginea* (mildiu pulverulento) en cucurbitáceas; *Spongospora subterranea* (costra pulverulenta) en patatas y por tanto las enfermedades víricas transmitidas; *Stagonospora* spp. en cereales, por ejemplo *S. nodorum* (tizón por *Stagonospora*, teleomorfo: *Leptosphaeria* [sin. *Phaeosphaeria*] *nodorum*) en trigo; *Synchytrium endobioticum* en patatas (enfermedad de la verruga de la patata); *Taphrina* spp., por ejemplo *T. deformans* (enfermedad de la hoja enrollada) en melocotones y *T. pruni* (bolsillo de la ciruela) en ciruelas; *Thielaviopsis* spp. (podredumbre negra de la raíz) en el tabaco, pomáceas, hortalizas, sojas y algodón, por ejemplo *T. basicola* (sin. *Chalara elegans*); *Tilletia* spp. (copo común o tizón) en cereales, tales como por ejemplo *T. tritici* (sin. *T. caries*, copo del trigo) y *T. controversa* (copo enano) en trigo; *Typhula incarnata* (moho gris) en cebada o trigo; *Urocystis* spp., por ejemplo *U. occulta* (stem smut) en centeno; *Uromyces* spp. (rust) en hortalizas, tales como judías (por ejemplo, *U. appendiculatus*, sin. *U. phaseoli*) y remolacha azucarera (por ejemplo, *U. betae*); *Ustilago* spp. (tizón suelto) en cereales (por ejemplo, *U. nuda* y *U. avenae*), maíz (por ejemplo, *U. maydis*: tizón del maíz) y caña de azúcar; *Venturia* spp. (scab) en manzanas (por ejemplo, *V. inaequalis*) y peras; y *Verticillium* spp. (wilt) en diversas plantas, tales como frutas y plantas ornamentales, vinos, frutas blandas, hortalizas y cultivos agrícolas, por ejemplo *V. dahliae* en fresas, colza, patatas y tomates.

Los compuestos de fórmula estructural I y combinaciones de los mismos, respectivamente, también son adecuados para controlar los hongos nocivos en la protección de productos almacenados o cosechados y en la protección de materiales. Debe entenderse que la expresión "protección de materiales" denota la protección de materiales técnicos y no vivos, tales como adhesivos, colas, madera, papel y cartón, materiales textiles, cuero, dispersiones de pintura, plásticos, lubricantes de amortiguadores, fibras o tejidos, contra la infestación y destrucción por microorganismos nocivos, tales como hongos y bacterias. Análogamente a la protección de madera y otros materiales, se presta especial atención a los siguientes hongos nocivos: Ascomicetos 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. and *Tyromyces* spp., Deuteromicetos tales como *Aspergillus* spp., *Cladosporium* spp., *Penicillium* spp., *Trichormia* spp., *Alternaria* spp., *Paecilomyces* spp. y *Zygomycetos* tales como *Mucor* spp., y además en la protección de productos almacenados y cosechados, es interesante resaltar las siguientes levaduras: *Candida* spp. y *Saccharomyces cerevisiae*.

Los compuestos de fórmula estructural I y combinaciones de los mismos, respectivamente, se pueden usar para mejorar la salud de una planta. La invención también se refiere a un método para mejorar la salud de una planta por tratamiento de la planta, su material de propagación y/o el sitio donde crece o va a crecer la planta con una cantidad eficaz de compuestos de fórmula I o composiciones del mismo, respectivamente.

Debe entenderse que el término "salud de la planta" denota un estado de la planta y/o sus productos que se determina por varios indicadores individualmente o junto con otros tales como el rendimiento (por ejemplo, aumento en la biomasa y/o aumento en el contenido de ingredientes valiosos), vigor de las plantas (por ejemplo, crecimiento mejorado de la planta y hojas más verdes ("efecto de reverdecimiento")), calidad (por ejemplo, mejora en el contenido o la composición de determinados ingredientes) y tolerancia a estreses abióticas y/o bióticas. Los indicadores anteriormente identificados del estado de salud de una planta pueden ser interdependientes o pueden ser el resultado unos de otros.

Los compuestos de fórmula I se pueden presentar con diferentes modificaciones cristalinas que pueden diferir en actividad biológica. Análogamente, son materia sujeta de la presente invención.

Los compuestos de fórmula I se emplean como tales o en forma de composiciones para tratar los insectos o las plantas, materiales de propagación vegetal, tales como semillas, suelo, superficies, materiales o sales a proteger del ataque fúngico con una cantidad eficaz como fungicida de los principios activos. La aplicación puede llevarse a cabo tanto antes como después de la infección de las plantas, materiales de propagación vegetal, tales como semillas,

suelo, superficies, materiales o espacios por los hongos.

Los materiales de propagación vegetal se pueden tratar con los compuestos de fórmula I tal cuáles o con una composición que comprende al menos un compuesto de fórmula I profilácticamente bien en el momento o antes de plantar o trasplantar.

La invención también se refiere a composiciones agroquímicas que comprenden un disolvente o vehículo sólido y al menos un compuesto de fórmula I y al uso para controlar hongos nocivos.

Una composición agroquímica comprende una cantidad eficaz como fungicida de un compuesto I y/o II. El término "cantidad eficaz" representa una cantidad de la composición o del compuesto de fórmula I, que es suficiente para controlar los hongos nocivos en plantas cultivadas, o en la protección de materiales, y no da como resultado un daño sustancial a las plantas tratadas. Dicha cantidad puede variar en un amplio intervalo y depende de diferentes factores, tal como la especie fúngica a controlar, la planta cultivada o material a tratar, las condiciones climáticas y el compuesto específico de fórmula I usado.

Los compuestos de fórmula I y sales de los mismos pueden convertirse en los tipos de composiciones agroquímicas habituales, por ejemplo soluciones, emulsiones, suspensiones, polvos finos, polvos, pastas y gránulos. El tipo de composición depende del objetivo concreto previsto; en cada caso, deberá garantizarse una distribución fina y uniforme del compuesto de acuerdo con la invención.

Los ejemplos de tipos de composición son suspensiones (SC, OD, FS), concentrados emulsionables (EC), emulsiones (EW, EO, ES), pastas, pastillas, polvos o empolvados 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 tales como semillas (GF).

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

Las composiciones se preparan de forma conocida (véanse los documentos US 3.060.084, EP-A 707 445 (para concentrados líquidos), Browning: "Agglomeration", Chemical Engineering, 4 de diciembre de 1967, 147-48, Perry's Chemical Engineer's Handbook, 4ª edición, McGraw-Hill, Nueva York, 1963, pp. 8-57 y sig., documentos WO 91/13546, US 4.172.714, US 4.144.050, US 3.920.442, US 5.180.587, US 5.232.701, US 5.208.030, GB 2.095.558, US 3.299.566, Klingman: Weed Control as a Science (J. Wiley & Sons, New York, 1961), Hance et al.: Weed Control Handbook (8th Ed., Blackwell Scientific, Oxford, 1989) and Mollet, H. and Grubemann, A.: Formulation technology (Wiley VCH Verlag, Weinheim, 2001).

Las composiciones agroquímicas también comprenden los auxiliares que son habituales en las composiciones agroquímicas. Los auxiliares usados dependen de la forma de aplicación concreta y del principio activo, respectivamente.

Los ejemplos de auxiliares adecuados son disolventes, vehículos sólidos, dispersantes o emulsionantes (tales como solubilizantes adicionales, coloides protectores, tensioactivos y agentes de adhesión), espesantes orgánicos e inorgánicos, bactericidas, agentes anticongelantes, agentes antiespumantes, si es adecuado, colorantes y adherentes o aglutinantes (por ejemplo, en formulaciones para el tratamiento de semillas). Los disolventes adecuados son agua, disolventes orgánicos tales como fracciones de aceite mineral de punto de ebullición medio a alto, tales como el queroseno o el gasóleo, además de aceites de alquitrán de hulla y aceites de origen vegetal o animal, hidrocarburos alifáticos, cíclicos y aromáticos, por ejemplo tolueno, xileno, parafina, tetrahidronaftaleno, naftaleno alquilado o sus derivados, alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, butanol y ciclohexanol, glicoles, cetonas tales como ciclohexanona y gamma-butilolactona, dimetilamidas de ácidos grasos, ácidos grasos y ésteres de ácidos grasos y disolventes fuertemente polares, por ejemplo aminas tales como N-metilpirrolidona.

Los vehículos sólidos son tierras minerales tales como silicatos, geles de sílice, talco, caolines, caliza, cal, creta, ocre, loess, arcillas, dolomita, tierra de diatomeas, sulfato de calcio, sulfato de magnesio, óxido de magnesio, materiales sintéticos molidos, fertilizantes, tales como, por ejemplo, sulfato de amonio, fosfato de amonio, nitrato de amonio, ureas y productos de origen vegetal, tales como harina de cereales, harina de corteza de árbol, harina de madera y harina de cáscara de nuez, polvos de celulosa y otros vehículos sólidos.

Los tensioactivos adecuados (adyuvantes, humectantes, agentes de pegajosidad, dispersantes o emulsionantes) son sales de metales alcalinotérreos, alcalinotérreos y de amonio de ácidos sulfónicos aromáticos, tales como el ácido ligninosulfónico (tipos Borresperse®, Borregard, Noruega), ácido fenolsulfónico, ácidos naftalenosulfónicos (tipos Morwet®, Akzo Nobel, EE.UU.), ácido dibutilnaftaleno-sulfónico (tipos Nekal®, BASF, Alemania), y ácidos grasos, sulfonatos de alquilo, sulfonatos de alquilario, sulfatos de alquilo, lauriléter sulfatos, sulfatos de alcoholes grasos, y hexa-, hepta- y octadecanolatos sulfatados, éteres de glicol de alcohol graso sulfatado, condensados adicionales de naftaleno o de ácido naftalenosulfónico con fenol y formaldehído, polioxi-etileno octilfenil éter, isooctilfenol etoxilado, octilfenol, nonilfenol, éteres poliglicólicos de alquilfenilo, éter poliglicólico de tributilfenilo, éter

poliglicólico de triestearilfenilo, alquilaril poliéter alcoholes, condensados de alcohol y alcohol graso/óxido de etileno, aceite de ricino etoxilado, éteres alquílicos de polioxietileno, polioxipropileno etoxilado, lauril alcohol poliglicol éter acetal, ésteres de sorbitol, licores residuales de ligninosulfitos y proteínas, proteínas desnaturalizadas, polisacáridos (por ejemplo, metilcelulosa), almidones modificados de forma hidrófoba, alcohol polivinílico (tipos Mowiol®, Clariant, Suiza), policarboxilatos (tipos Sokolan®, BASF, Alemania), polialcoxilatos, polivinilaminas (tipos Lupasol®, BASF, Alemania), polivinil pirrolidona y sus copolímeros.

Los ejemplos de espesantes (es decir compuestos que transmiten una fluidez modificada a las composiciones, es decir viscosidad elevada en condiciones estáticas y baja viscosidad durante la agitación) son polisacáridos y arcillas orgánicas e inorgánicas tales como goma xantano (Kelzan®, CP Kelco, EE.UU.), Rhodopol® 23 (Rhodia, France), Veegum® (RT. Vanderbilt, EE.UU.) o Attaclay® (Engelhard Corp., NJ, EE.UU.).

Se pueden añadir bactericidas para la conservación y estabilización de la composición. Los ejemplos de bactericidas adecuados son los basados en diclorofeno y bencilalcohol hemiformal (Proxel® de ICI o Acticide® RS de Thor Chemie y Kathon® MK de Rohm & Haas) y derivados de isotiazolinona tales como alquilisotiazolinonas y benzoisotiazolinonas (Acticide® MBS de Thor Chemie).

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

Los ejemplos de agentes antiespumantes son emulsiones de silicona (tales como, por ejemplo Silikon® SRE, Wacker, Alemania o Rhodorsil®, Rhodia, Francia), alcoholes de cadena larga, ácidos grasos, sales de ácidos grasos, compuestos fluoroorgánicos y mezclas de los mismos.

Los colorantes adecuados son pigmentos de baja solubilidad en agua y tintes solubles en agua. Los ejemplos a mencionar tienen las designaciones rodamina B, C. 1. 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.

Los ejemplos de adherentes o aglutinantes son polivinilpirrolidonas, polivinilacetatos, poli(alcoholes vinílicos) y éteres de celulosa (Tylose®, Shin-Etsu, Japón).

Se pueden preparar polvos, materiales para esparcimiento y polvos mezclando o moliendo conjuntamente los compuestos de fórmula I y, si es adecuado, otros principios activos, con al menos un vehículo sólido.

Se pueden preparar gránulos, por ejemplo, gránulos revestidos, gránulos impregnados y gránulos homogéneos, aglutinando los principios activos con vehículos sólidos. Ejemplos de vehículos sólidos son tierras minerales tales como geles de sílice, silicatos, talco, caolín, tierra de batán, caliza, cal, creta, ocre, loess, arcilla, dolomita, tierra de diatomeas, sulfato de calcio, sulfato de magnesio, óxido de magnesio, materiales sintéticos molidos, fertilizantes, tales como, por ejemplo, sulfato de amonio, fosfato de amonio, nitrato de amonio, ureas y productos de origen vegetal, tales como harina de cereales, harina de corteza de árbol, harina de madera y harina de cáscara de nuez, polvos de celulosa y otros vehículos sólidos.

Ejemplos de tipos de composición incluyen, aunque no de forma limitativa: 1. Tipos de composición para dilución con agua, i) Concentrados solubles en agua (SL, LS): 10 partes en peso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención se disuelven en 90 partes en peso de agua o en un disolvente soluble en agua. Como alternativa, se añaden agentes humectantes u otros auxiliares. El principio activo se disuelve tras su dilución con agua. De este modo, se obtiene una composición que tiene un contenido del 10 % en peso de principio activo. ii) Concentrados dispersables (DC): 20 partes en peso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención se disuelven en 70 partes en peso de ciclohexanona con adición de 10 partes en peso de un dispersante, por ejemplo polivinilpirrolidona. La dilución con agua proporciona una dispersión. El contenido de principio activo es un 20 % en peso. iii) Concentrados emulsionables (EC): Se disuelven 15 partes en peso de compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención en 75 partes en peso de xileno con adición de dodecilbencenosulfonato de calcio y etoxilato de aceite de ricino (en cada caso 5 partes en peso). La dilución con agua proporciona una emulsión. La composición tiene un contenido en principio activo del 15 % en peso. iv) Emulsiones (EW, EO, ES): Se disuelven 25 partes en peso de compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención en 35 partes en peso de xileno con adición de dodecilbencenosulfonato 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 mediante una máquina emulsionante (Ultraturrax) y se transforma en una emulsión homogénea. La dilución con agua proporciona una emulsión. La composición tiene un contenido en principio activo del 25 % en peso. v) Suspensiones (SC, OD, FS): En un molino de bolas agitado, 20 partes en peso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención se trituran con adición de 10 partes en peso de dispersantes y agentes humectantes y 70 partes en peso de agua o un disolvente orgánico para dar una suspensión fina de principio activo. La dilución con agua proporciona una suspensión estable del principio activo. El contenido de principio activo de la composición es 20 % en peso. vi) Gránulos dispersables en agua y gránulos solubles en agua

- (WG, SG) 50 partes en peso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención se trituran a finos con adición de 50 partes en peso de dispersantes y agentes humectantes y se preparan como gránulos dispersables en agua o gránulos solubles en agua por medio de equipos técnicos (por ejemplo, extrusión, torre de pulverización, lecho fluidizado). La dilución con agua proporciona una dispersión o solución estable del principio activo. La
- 5 composición tiene un contenido en principio activo del 50 % en peso. vii) Polvo dispersable en agua y polvo solubles en agua (WP, SP, SS, WS) 75 partes en peso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención se trituran en un molino de rotor-estátor con adición de 25 partes en peso de dispersantes, agentes humectantes y gel de sílice. La dilución con agua proporciona una dispersión o solución estable del principio activo. El contenido de principio activo de la composición es del 75 % en peso. viii) Gel (GF): En un molino de bolas agitado, 20 partes en peso de un
- 10 compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención se trituran con adición de 10 partes en peso de dispersantes, 1 parte en peso de un humectante de agente gelificante y 70 partes en peso de agua o de un disolvente orgánico para dar una suspensión fina del principio activo. La dilución con agua proporciona una suspensión estable del principio activo, por lo que se obtiene una composición con un 20 % (p/p) de principio activo.
- 15 2. Tipos de composición a aplicar sin diluir: ix) Polvos para empolvado (DP, DS): 5 partes en peso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención se trituran finamente y se mezclan intensamente con 95 partes en peso de caolín finamente dividido. Esto proporciona una composición para empolvado que tiene un contenido en principio activo de 5 % en peso. x) Gránulos (GR, FG, GG, MG): 0,5 partes en peso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención se trituran finamente y se asocian con 99,5 partes en peso de vehículos. Los métodos actuales son
- 20 extrusión, secado por pulverización o lecho fluidizado. Esto proporciona gránulos que se aplican sin diluir que tienen un contenido de principio activo del 0,5 % en peso. xi) Soluciones ULV (UL) 10 partes en peso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención se disuelven en 90 partes en peso de un disolvente orgánico, por ejemplo xileno. Esto proporciona una composición que se aplica sin dilución que tiene un contenido en principio activo del 10 % en peso.
- 25 Las composiciones agroquímicas contienen por lo general entre 0,01 y 95 %, preferiblemente entre 0,1 y 90 %, lo más preferiblemente entre 0,5 y 90 %, en peso de principio activo. Los principios activos se emplean en una pureza de 90 % a 100 %, preferiblemente de 95 % a 100 % (de acuerdo con su espectro de RMN).
- 30 Los concentrados solubles en agua (LS), concentrados fluidos (FS), polvos para tratamiento en seco (DS), polvos dispersables en agua para tratamiento de suspensión (WS), polvos solubles en agua (LS), emulsiones (ES), concentrados emulsionables (EC) y geles (GF) se utilizan habitualmente con el fin de tratamiento de los materiales de propagación vegetal, particularmente semillas. Estas composiciones se pueden aplicar a los materiales de propagación vegetal, especialmente semillas, diluidos o sin diluir. Las composiciones en cuestión proporcionan,
- 35 después de una dilución de dos a diez veces, concentraciones de principio activo) de 0,01 al 60 % en peso, preferiblemente de 0,1 a 40 % en peso, en las preparaciones listas para usar. La aplicación puede realizarse antes o durante la siembra. Los métodos para aplicar o tratar los compuestos agroquímicos y las composiciones de los mismos, respectivamente, sobre el material de propagación vegetal, especialmente semillas, son conocidos en la materia, e incluyen aderezo, recubrimiento, aglomeración, espolvoreado, humedecimiento y métodos de aplicación
- 40 en surco del material de propagación. En una realización preferida, los compuestos o las composiciones de los mismos, respectivamente, se aplican sobre el material de propagación vegetal por un método tal que la germinación no se induzca, por ejemplo mediante el aderezo, aglomeración, revestimiento y empolvado de la semilla.
- 45 En una realización preferida, Se usa un tipo de suspensión (FS) para el tratamiento de las semillas. De forma típica, una composición FS puede comprender 1-800 g/l de principio activo, 1-200 g/l de tensioactivo, 0 a 200 g/l de agente anticongelante, 0 a 400 g/l de aglutinante, 0 a 200 g/l de un pigmento y hasta 1 litro de un disolvente, preferiblemente agua.
- 50 Los principios activos se pueden usar tal cual o en forma de sus composiciones, por ejemplo en forma de soluciones directamente pulverizables, polvos, suspensiones, dispersiones, emulsiones, dispersiones, pastas, productos lavables, materiales para esparcir, o gránulos, mediante pulverización, atomización, espolvoreado, propagación, cepillado, inmersión o vertido. Las formas de aplicación dependen completamente de los fines previstos; se pretende garantizar en cada caso la distribución más fina posible de los principios activos de acuerdo con la invención. Las formas de aplicación acuosas se pueden preparar a partir de concentrados de emulsión, pastas o polvos
- 55 humectables (polvos pulverizables, dispersiones oleosas) añadiendo agua. Para preparar emulsiones, pastas o dispersiones oleosas, las sustancias, como tales o disueltas en un aceite o disolvente, se pueden homogeneizar en agua mediante un humectante, pegamento, dispersante o emulsionante. Como alternativa, es posible preparar concentrados compuestos de principio activo, humectante, pegamento, dispersante o emulsionante y, si es adecuado, disolvente o aceite, y dichos concentrados son adecuados para la dilución con agua.
- 60 Las concentraciones de principio activo en las preparaciones listas para usar se pueden variar dentro de intervalos relativamente amplios. En general, estos son de 0,0001 a 10 %, preferiblemente de 0,001 al 1 % en peso de principio activo.
- 65 Los principios activos también pueden usarse con éxito en el proceso de volumen ultrabajo (ULV), siendo posible aplicar composiciones que comprenden más del 95 % en peso de principio activo, o incluso aplicar el principio activo

sin aditivos.

Cuando se emplean en protección de plantas, las cantidades de principios activos aplicados 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 ha, en particular de 0,1 a 0.75 kg por ha.

En el tratamiento de los materiales de propagación vegetal tales como semillas, por ejemplo mediante empolvado, revestimiento o maceración de la semilla, se requieren por lo general cantidades de principio de 0,1 a 1000 g, preferiblemente de 1 a 1000 g, más preferiblemente de 1 a 100 g y lo más preferiblemente de 5 a 100 g, por 100 kilogramos de material de propagación vegetal (preferiblemente semillas).

Cuando se usa en la protección de materiales o productos almacenados, la cantidad de principio activo aplicado depende del tipo de aplicación y del efecto deseado. Las cantidades normalmente aplicadas en protección de materiales son, por ejemplo, de 0,001 g a 2 kg, preferiblemente de 0,005 g a 1 kg, de principio activo por metro cúbico de material tratado.

Varios tipos de aceites, humectantes, adyuvantes, herbicidas, bactericidas, otros fungicidas y/o pesticidas se pueden añadir a los principios activos o a las composiciones que los comprenden, si es adecuado se añaden solo inmediatamente antes del uso (mezcla en tanque). Estos principios se pueden premezclar con las composiciones de acuerdo con la invención en una relación en peso de 1: 100 a 100:1, preferiblemente 1:10 a 10:1.

Los adyuvantes que se pueden utilizar son, especialmente, polisiloxanos orgánicos modificados tales como Break Thru S 240®; alcoholes alcoxilados tales como Atplus 245®, Atplus MBA 1303®, Plurafac LF 300® y Lutensol ON 30®; polímeros en bloque de OE/OP, por ejemplo Pluronic RPE 2035® y Genapol B®; alcoholes etoxilados tales como Lutensol XP 80®; y dioctil sulfosuccinato de sodio tal como Leophen RA®.

Las composiciones de acuerdo con la invención, en la forma de uso como fungicidas, también pueden estar presentes junto con otros principios activos, por ejemplo con herbicidas, insecticidas, reguladores de crecimiento, fungicidas o también con fertilizantes, en forma de premezcla, si es adecuado, se añaden solo inmediatamente antes del uso (mezcla en tanque).

La mezcla de los compuestos de fórmula I o de las composiciones que los comprenden en la forma de uso como fungicidas, con otros fungicidas da como resultado, en muchos casos, una ampliación del espectro de la actividad fungicida obtenido, o en la prevención del desarrollo de resistencia a fungicidas. Además, en muchos casos, se obtienen efectos sinérgicos.

La siguiente lista de principios activos, junto con los que se pueden usar los compuestos de acuerdo con la invención, pretende ilustrar las posibles combinaciones pero no las limita:

- A) estrobilurinas como azoxistrobin, dimoxistrobina, enestroburina, fluoxastrobina, kresoxim-metilo, metominostrobin, orisastrobina, picoxistrobina, pyraclostrobina, piribencarb, trifloxistrobina, 2-(2-(6-(3-cloro-2-metil-fenoxi)-5-fluoro-pirimidin-4-iloxi)-fenil)-2-metoxiimino-N-metil-acetamida, éster metílico del ácido 3-metoxi-2-(2-(N-(4-metoxi-fenil)-ciclopropano-carboximidoidilsulfanilmetil)-fenil)-acrílico, (2-cloro-5-[1-(3-metilbenciloxiimino)etil]bencil)carbamat and 2-(2-(3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-alilidenoaminooximetil)-fenil)-2-metoxiimino-N-metil-acetamida de metilo;
- B) carboxamidas y carboxanilidas: benalaxilo, benalaxil-M, benodanilo, bixafen, boscalid, carboxina, fenfuram, fenhexamid, flutolanilo, furametpyr, isopirazam, isotianilo, kiralaxilo, mepronilo, metalaxilo, metalaxil-M (mefenoxam), ofurace, oxadixilo, oxicarboxina, pentiopirad, sedaxano, teclotalam, tifluzamida, tiadinilo, 2-amino-4-metiltiazol-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; morfolidas de ácido carboxílico: dimetomorf, flumorf, pirimorf; amidas de ácido benzoico: flumetover, fluopicolida, fluopiram, zoxamida, N-(3-Etil-3,5,5-trimetil-ciclohexil)-3-formilamino-2-hidroxi-benzamida; otras carboxamidas: carpropamid, diclomet, mandiproamid, oxitetraciclina, siltiofarm y amida del ácido N-(6-metoxi-piridin-3-il) ciclopropanocarboxílico;
- 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, proticonazol, simeconazol, tebuconazol, tetraconazol, triadimefón, triadimenol, triticonazol, uniconazol, 1-(4-clorofenil)-2-([1,2,4]triazol-1-il)-cicloheptanol; imidazoles: cyazofamid, imazalilo, pefurazoato, procloraz, triflumizol; benzoimidazoles: benomilo, carbendazima, fuberidazol, tiabendazol; - otros: etaboxam, etridiazol, himexazol y 2-(4-cloro-fenil)-N-[4-(3,4-dimetoxifenil)-isoxazol-5-il]-2-prop-2-iniloxi-acetamida;
- D) compuestos de piridina heterocíclica: 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-di-carbonitrilo, N-(1-(5-bromo-3-cloro-piridin-2-il)-etil)-2,4-dicloronicotinamida, N-[(5-bromo-3-cloro-piridin-2-il)-metil]-2,4-dicloro-nicotinamida; pirimidinas: bupirinato, ciprodinilo, diflumetorim, fenarimol,

ferimzona, mepanipirim, nitrapirin, nuarimol, pirimetanil; piperazinas: triforina; pirroles: fencipclonilo, fludioxonilo; morfolinas: aldimorfo, dodemorfo, dodemorfoacetato, fenpropimorf, tridemorf; piperidinas: fenpropidina; -dicarboximidias: fluoroimida, iprodiona, procimidona, vinclozolina; heterociclos de 5 miembros no aromáticos: famoxadona, fenamidona, flutianilo, octilina, probenazol, S-alil éster del ácido 5-amino-2-isopropil-3-oxo-4-orto-
5 tolil-2,3-dihidro-pirazol-1-carbotiótico; otros: acibenzolar-S-metilo, amisulbrom, anilazin, blasticidina-S, captafol, captano, cinometionat, dazomet, debacarb, dicloquolina, difenzoquat, difenzoquatmetilsulfato, fenoxanilo, Folpet, ácido oxolínico, piperalina, proquinazid, piroquinol, quinoxifen, triazóxido, triciclazol, 2-butoxi-6-yodo-3-propilcromen-4-ona, 5-cloro-1-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-2-metil-1H-benzoimidazol, 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]pirimidina-7-ilamina;
10 E) tiocarbamatos y ditiocarbamatos: ferbam, mancozeb, maneb, metam, metasulfocarb, metiram, propineb, tiram, zineb, ziram; carbamatos: bentiavalicarb, dietofencarb, iprovalicarb, propamocarb, propamocarb clorhidrato, valifenalato y éster del ácido-(4-fluorofenil) N-(1-(1-(4-ciano-fenil)etanosulfonil)-but-2-il)carbámico;
F) otros principios activos - guanidinas: guanidina, dodina, base libre de dodina, guazatina, guazatin-acetato, iminocetadina, iminocetadin-triacetato, iminocetadin-tris(albésilato); antibióticos: kasugamicina, hidrocloreto de kasugamicina-hidrato, estreptomocina, polioxina, validamicina A; derivados de nitrofenilo: binapacril, dinobuton, dinocap, nitrtralisopropilo, tecnazen, compuestos organometálicos: sales de fentino, tal como fentin-acetato, cloruro de fentino o hidróxido de fentino; compuestos de heterociclilo que contienen azufre: ditionona, isoprotilano; compuestos de organofosfato: edifenfos, fosetilo, fosetil-aluminio, iprobenfos, ácido fosforoso y sus sales, pirazofos, tolclofos-metilo; compuestos de organocloro: clorotalonilo, diclofluánida, diclorofen, flusulfamida, hexaclorobenceno, pencicurón, pentaclorfenol y sus sales, ftalida, quintoceno, tiofanato-metilo, tolufluánida, N-(4-cloro-2-nitrofenil)-N-etil-4-metil-bencenosulfonamida; principios activos inorgánicos: mezcla de Burdeos, acetato de cobre, hidróxido de cobre, oxicluro de cobre, sulfato de cobre básico, azufre; bifenilo, bronopol, ciflufenamid, cimoxanilo, difenilamina, metrafenona, mildiomicina, oxin-cobre, prohexadiona-calcio, espiroxamina, tolufluánida, 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-dimetilfenil)-N-etil-N-metil formamidina, N'-(2-metil-5-trifluorometil-4-(3-trimetilsilanil-propoxi)-fenil)-N-etil-N-metilformamidina, N'-(5-difluorometil-2-metil-4-(3-trimetilsilanil-propoxi)-fenil)-N-etil-N-metilformamidina, metil-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida del ácido 2-{1-[2-(5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acetil]-piperidin-4-il}-tiazol-4-carboxílico, metil-(R)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il-amida del ácido 2-{1-[2-(5-metil-S-trifluorometil-pirazol-i-iO-aceti^i-piperidin^iJ-tiazol^i-carboxílico, 6-terc-butil-8-fluoro-2,3-dimetil-quinolin-4-il éster del ácido acético y 6-terc-butil-8-fluoro-2,3-dimetil-quinolin-4-il éste del ácido metoxiacético.
20 G) reguladores de crecimiento de ácido abscísico, amidoclor, ancimidol, 6-bencilaminopurina, brassinólida, butralina, clorquet (cloruro de clorquet), cloruro de colina, ciclanilida, daminozida, dikegulac, dimetipina, 2,6-dimetilpuridina, etefon, 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-calcio), prohidrojasmon, tiazuron, triapentenol, fosforotriato de tributilo, ácido 2,3,5-tri-yodobenzoico, trinexapac-etilo y uniconazol;
35 H) herbicidas de acetamidas: acetocloro, alacloro, butacloro, dimetaclor, dimetenamida, flufenacet, mefenacet, metolacloro, metazacloro, napropamida, naproanilida, petoxamid, pretilacloro, propacloro, tenilclor; derivados de aminoácidos: bilanafos, glifosato, glufosinato, sulfosato; ariloxifenoxipropionatos: clodinafop, cihalofopbutilo, fenoxaprop, fluazifop, haloxifop, metamifop, propaquizafop, quizalofop, quizalofop-P-tefurilo; Bipiridils: diquat, paraquat; (tio)carbamatos: asulam, butilato, carbetamida, desmedifam, dimepiperato, eptam (EPTC), esprocarb, molinato, orbencarb, fenmedifam, proslufocarb, piributicarb, tiobencarb, trialate; ciclohexanodionas: butroflumidim, cletodim, cicloxidim, profoxidim, setoxidim, tepraloxidim, tralcoxidim; -dinitroanilinas: benfluralin, etalfuralin, orizalina, pendimetalina, prodiamina, trifluralina; éte de difenilo: acifluorfen, aclonifen, bifenox, diclofop, etoxifen, fomesafen, lactofen, oxifluorfen; hidroxibenzonitrilos: bomoxinilo, diclobenilo, ioxinil; -imidazolinones: imazametabenz, imazamox, imazapic, imazapir, imazaquin, imazethapir; ácidos fenoxiacéticos: clomeprop, ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D), 2,4-DB, diclorprop, MCPA, MCPA-tioetilo, MCPB, Mecoprop; pirazinas: cloridazon, flufenpyr-etilo, flutiacet, norflurazón, piridato; piridinas: aminopirialid, clopiralid, diflufenican, ditiopir, fluridona, fluoxipir, picloram, picolinafén, tiazopir; sulfonilureas: amidosulfurón, azimsulfurón, bensulfurón, clorimurón-etilo, clorsulfurón, cinosulfuron, ciclosulfamurón, etoxisulfurón, flazasulfurón, flucetosulfurón, flupirsulfuron, foramsulfurón, halosulfuron, imazosulfurón, iodisulfurón, mesosulfuron, metsulfurón-metilo, nicosulfurón, oxasulfurón, primisulfurón, prosulfurón, pirazosulfuron, rimsulfurón, sulfometuron, sulfosulfurón, thifensulfuron, triasulfuron, tribenuron, trifloxisulfuron, triflusaluron, tritosulfurón, 1-((2-cloro-6-propil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)sulfonil)-3-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)urea; triazinas: ametrina, atracina, cianazina, dimetametrín, etiozin, hexazinona, metamitrón, metribuzina, prometrin, simazina, terbutilazina, terbutrina, triaziflam; ureas: clorotolurón, daimuron, diurón, fluometuron, isoproturon, linurón, metabenzotiazuron, tebutiuron; otros inhibidores de la acetolactato sintasa: bispiribac-sodio, cloransulam-metilo, diclosulam, florasulam, flucarbazona, flumetsulam, metosulam, ortosulfamuron, penoxsulam, propoxicarbazona, piribambenz-propilo, piribenzoxim, piriftalid, piriminobac-metil, pirimisulfano, piritiobac, piroxasulfona, piroxulam; otros: amicarbazona, aminotriazol, anilofos, beflubutamida, benazolin, bencarbazona, benfluresato, benzofenap, bentazona, benzobiciólón, bromacilo, bromobutida, butafenacilo, butamifos, cafenstrol, carfentrazona, cinidon-etilo, clorthal, cinmetilin, clomazona, cumiluron, ciprosulfamida, dicamba, difenzoquat, diflufenopir, Drechslera monoceras, endothal, etofumesato, etobenzanida, fentrazamida, flumiclorac-pentilo, flumioxazina, flupoxam, flurocloridona, flurtamona, indanofan, isoxabén, isoxaflutol, lenacilo, propanilo, propizamida, quinclorac, quinmerac, mesotriona, ácido metilarsónico, naptalam, oxadiargilo, oxadiazón, oxaziclomefona, pentoxazona, pinoxaden, piraclonilo, piraflufen-

etilo, pirasulfotol, pirazoxifen, pirazolinato, quinoclamina, saflufenacilo, sulcotriona, sulfentrazona, terbacilo, tefuriltriona, tembotriona, tiencarbazona, topamezona, 4-hidroxi-3-[2-(2-metoxietoximetil)-6-trifluorometil-piridina-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-piridina-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)-piridina-2-carboxílico.

l) insecticidas -organo(tio)fosfatos: acefato, azametifos, azinfos-metilo, clorpirifos, clorpirifos-metilo, clorfenvinfos, diazinón, diclorvos, dicrotofos, dimetoato, disulfotón, etión, fenitrothion, fentión, isoxatión, malatión, metamidofós, metidation, metil-paration, mevinfos, monocrotofos, oxidemetonmetilo, paraoxon, paratión, fentoato, fosalona, fosmet, fosfamidón, forato, foxim, pirimifos-metilo, profenofos, protiofos, sulprofos, tetraclorvinfos, terbufos, triazofos, triclorfon; carbamatos: alanycarb, aldycarb, bendiocarb, benfuracarb, carbarilo, carbosulfan, carboxifur, fenoxycarb, furatiocarb, metiocarb, metomil, oxamilo, pirimicarb, propoxur, tiodicarb, triazamato; piretroides: aletrina, bifentrina, ciflutrina, cihalotrina, cifenotrina, cipermetrina, alfa-cipermetrina, beta-cipermetrina, zeta-cipermetrina, deltametrina, esfenvalerato, etofenprox, fenpropatrina, fenvalerato, imiprotrin, lambdacialotrina, permetrina, praletrina, piretrina I y II, resmetrina, silafluofeno, tauflualinato, teflutrina, tetrametrina, tralometrino, transflutrina, proflutrina, dimeflutrina; reguladores de crecimiento de insectos: a) inhibidores de la síntesis de quitina: benzoilureas: clorfluazurón, ciramazin, diflubenzurón, flucicloxurón, flufenoxurón, hexaflumurón, lufenurón, novalurón, teflubenzurón, triflumuron; buprofezina, diofenolan, hexitiazox, etoxazol, clofentazina; b) antagonistas de la ecdisona: halofenozida, metoxifenozida, tebufenozida, azadiractin; c) juvenoides: piriproxifeno, metopreno, fenoxycarb; d) inhibidoras de la biosíntesis de lípidos: espirodiclofeno, espiromesifen, espirotetramat; compuestos agonistas/antagonistas del receptor nicotínico: clotianidina, dinotefurano, imidacloprid, tiametoxam, nitenpiram, acetamiprid, tiacloprid, 1-(2-clorotiazol-5-ilmetil)-2-nitrimino-3,5-dimetil-[1,3,5]triazinano; compuestos antagonistas de GABA: endosulfano, etiprol, fipronilo, vaniliprol, pirafluprol, piriprol, ámida del ácido 5-amino-1-(2,6-dicloro-4-metil-fenil)-4-sulfinoil-1H-pirazol-3-carbottióico; insecticidas de lactona macrocíclica: abamectina, emamectina, milbemectina, lepimectina, espinosad, espinotoram; acaricidas inhibidores de la cadena de transporte electrónico de la mitocondria (METI) I acaricidas: fenazaquina, piridaben, tebufenpirad, tolfenpirad, flufenimer; compuestos METI II y III: acequinocilo, fluaciprim, hidrametilnon; Desacopladores: clorfenapir; -inhibidores de la fosforilación oxidativa: cihexatin, diafentiuurón, óxido de fenbutatina, propargita; compuestos disruptores de la muda: criomazina; inhibidores de oxidasa de función mixta: butóxido de piperonilo; bloqueadores de los canales de calcio: indoxacarb, metaflumizona; -otros: benclotiaz, bifenazato, cartap, flonicamid, piridalilo, pimetozina, azufre, tiociclam, flubendiamida, clorantraniliprol, ciazipir (HGW86), cienopirafeno, flupirazofos, ciflumetofen, amidoflumet, imiciafos, bistrifluron, y pirifluquinazon.

La presente invención se refiere a demás a composiciones agroquímicas que comprenden una mezcla de al menos un compuesto de fórmula I (componente 1) y al menos un principio activo adicional útil para la protección de plantas, por ejemplo seleccionado de los grupos A) a I) (componente 2), en particular un fungicida adicional, por ejemplo uno o más fungicidas de los grupos A) a F), como se ha descrito anteriormente, y si se desea, un disolvente adecuado o vehículo sólido. Estas mezclas son de especial interés, ya que muchas de estas muestran, para la misma tasa de aplicación, mayores eficacias contra hongos nocivos. Además, el combate de hongos nocivos con una mezcla de compuestos de fórmula I y al menos un fungicida de los grupos A) a F), como se ha descrito anteriormente, es más eficaz que combatir dichos hongos con los compuestos de fórmula I individuales o los fungicidas de los grupos A) a F) individuales. Al aplicar los compuestos de fórmula I junto con al menos un principio activo de los grupos A) a I) se puede obtener un efecto sinérgico, es decir se obtiene algo más que la mera adición de los efectos individuales (mezclas sinérgicas).

De acuerdo con la presente invención, debe entenderse que la aplicación de los compuestos de fórmula I junto con al menos un principio activo adicional denota que al menos un compuesto de fórmula I y al menos un principio activo adicional se encuentran simultáneamente en el sitio de acción (es decir, el hongo nocivo a controlar o sus hábitats tales como plantas infectadas, materiales de propagación vegetal, particularmente semillas, superficies, materiales o el suelo así como las plantas, materiales de propagación vegetal, particularmente semillas, suelo, superficies, materiales o sales a proteger del ataque fúngico) una cantidad eficaz como fungicida. Esto se puede conseguir aplicando los compuestos de fórmula I y al menos un principio activo adicional simultáneamente, tanto a la vez (por ejemplo, como una mezcla de tanque) o por separado o sucesivamente, en el que el intervalo de tiempo entre las aplicaciones individuales se selecciona para garantizar que el principio activo aplicado en primer lugar sigue estando en el sitio de acción en cantidad suficiente en el momento de la aplicación, del uno o más principios activos adicionales. El orden de aplicación no es esencial para el funcionamiento de la presente invención.

En mezclas binarias, es decir composiciones de acuerdo con la invención que comprenden un compuesto I (componente 1) y un principio activo adicional (componente 2), por ejemplo un principio activo de los grupos A) to I), la relación de peso entre el componente 1 y el componente 2 generalmente depende de las propiedades de los principios activos usados, normalmente, 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.

En mezclas terciarias, es decir composiciones de acuerdo con la invención comprenden un compuesto I (componente 1) y un primer principio activo adicional (componente 2) y un segundo principio activo adicional (componente 3), por ejemplo dos principios activos de los grupos A) a I), la relación de peso entre el componente 1 y el componente 2 depende de las propiedades de los principios activos usados, 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 de peso del componente 1 y componente 3 preferiblemente está en el intervalo de 1:50 a 50:1 y particularmente en el intervalo de 1:10 a 10:1.

Los componentes se pueden usar individualmente o mezclados ya parcial o completamente entre sí para preparar la composición de acuerdo con la invención. También es posible envasarlos y utilizarlos adicionalmente como composición combinada tales como en un kit de piezas.

En una realización de la invención, los kits pueden incluir uno o más, incluidos todos, los componentes que se pueden usar para preparar una composición agroquímica sujeto. 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 puede estar ya combinado con los demás o preformulado. En aquellas realizaciones donde más de dos componentes se proporcionan en un kit, los componentes pueden ya estar combinados entre sí, y como tal se envasan en un único recipiente tal como un vial, frasco, lata, bolsa, bolsita o bote. En otras realizaciones, dos o más componentes de un kit pueden envasarse por separado, es decir, no están preformulados. Como tal, los kits pueden incluir uno o más recipientes separados tales como viales, latas, botellas, bolsitas, bolsas o botes, conteniendo cada recipiente un componente individual de una composición agroquímica. En ambas formas, un componente del kit se puede aplicar por separado o junto con el resto de componentes, o como un componente de una composición combinada de acuerdo con la invención para preparar la composición de acuerdo con la invención.

El usuario aplica la composición de acuerdo con la invención normalmente desde un dispositivo de predosificación, una mochila pulverizadora, un depósito de pulverización o una avioneta de pulverización. En el presente caso, la composición agroquímica se elabora con agua y/o tampón hasta la concentración deseada para su aplicación, siendo posible, si es adecuado, añadir otros auxiliares, y de esta forma se obtiene una composición agroquímica de acuerdo con la invención en forma de suspensión para pulverización lista para usar. En algunas realizaciones, se aplican de 50 a 500 litros de la suspensión para pulverización lista para usar por hectárea de área agrícola útil. En algunas realizaciones se aplican de 100 a 400 litros de la suspensión para pulverización lista para usar por hectárea. En algunas realizaciones, la invención proporciona un kit para la aplicación en invernadero de la composición de la invención lista para usar.

De acuerdo con una realización, los componentes individuales de la composición de acuerdo con la invención tales como las partes de un kit o las partes de una mezcla binaria o ternaria se pueden mezclar por el propio usuario en un tanque de pulverización y añadirse los auxiliares adicionales, si es adecuado (mezcla de tanque). En una realización adicional, bien los componentes individuales de la composición de acuerdo con la invención o los componentes parcialmente premezclados, por ejemplo componentes que comprenden compuestos de fórmula I y/o principios activos de los grupos A) a I), se pueden mezclar por el usuario en un tanque de pulverización y los auxiliares y aditivos se pueden añadir, si es adecuado (mezcla de tanque).

En una realización adicional, bien los componentes individuales de la composición de acuerdo con la invención o los componentes parcialmente premezclados, por ejemplo componentes que comprenden compuestos de fórmula I y/o principios activos de los grupos A) a I), se pueden aplicar conjuntamente (por ejemplo, tras la mezcla en tanque) de forma consecutiva.

En algunas realizaciones la invención proporciona una mezcla que comprende un compuesto de fórmula I (componente 1) y al menos un principio activo seleccionado entre las estrobilurinas del grupo A) (componente 2) y seleccionado especialmente entre azoxistrobina, dimoxistrobina, fluoxastrobina, kresoxim-metilo, orisastrobina, picoxistrobina, piraclostrobina y trifloxistrobina.

En algunas realizaciones la invención proporciona una mezcla que comprende un compuesto de fórmula I (componente 1) y al menos un principio activo seleccionado entre las carboxamidas del grupo B) (componente 2). En algunas realizaciones, la carboxamida se selecciona entre el grupo que consiste en bixafeno, boscalid, sedaxano, fenhexamid, metalaxilo, isopirazam, mefenoxam, ofurace, dimetomorf, flumorf, fluopicolid (picobenzamid), zoxamida, carpropamid, mandipropamid y N-(3',4',5'-trifluorobifenil-2-il)-3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida.

En algunas realizaciones la invención proporciona una mezcla que comprende un compuesto de fórmula I (componente 1) y al menos un principio activo seleccionado entre los azoles del grupo C) (componente 2). En algunas realizaciones, el azol se selecciona entre el grupo que consiste en ciproconazol, difenoconazol, epoxiconazol, fluquinconazol, flusilazol, flutriafol, metconazol, miclobutanilo, penconazol, propiconazol, protioconazol, triadimefón, triadimenol, tebuconazol, tetraconazol, triticonazol, procloraz, cyazofamid, benomilo, carbendazim y ethaboxam.

En algunas realizaciones la invención proporciona una mezcla que comprende un compuesto de fórmula I (componente 1) y al menos un principio activo seleccionado entre los compuestos heterocíclicos del grupo D) (componente 2). En algunas realizaciones, los compuestos heterocíclicos del grupo D) se seleccionan entre el grupo que consiste en fluazinam, ciprodinilo, fenarimol, mepanipirim, pirimetanilo, triforina, fludioxonilo, dodemorfo, fenpropimorf, tridemorph, fenpropidina, iprodiona, vinclozolin, famoxadona, fenamidona, probenazol, proquinazid, acibenzolar-S-metilo, captafol, folpet, fenoxanilo, quinoxifen y 5-etil-6-octil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7-ilamina.

En algunas realizaciones la invención proporciona una mezcla que comprende un compuesto de fórmula I (componente 1) y al menos un principio activo seleccionado entre los carbamatos del grupo E) (componente 2). En algunas realizaciones, los carbamatos se seleccionan entre el grupo que consiste en mancozeb, metiram, propineb, tiram, iprovalicarb, bentiavalicarb y propamocarb.

En algunas realizaciones la invención proporciona una mezcla que comprende un compuesto de fórmula I (componente 1) y al menos un principio activo seleccionado entre los fungicidas incluidos en el grupo F) (componente 2). En algunas realizaciones, los fungicidas del grupo F) se seleccionan entre el grupo que consiste en ditianon, sales de fentino, tal como fentin-acetato, fosetilo, fosetil-aluminio, H₃PO₃ y sus sales, clorthalonilo, diclofluanida, tiofanato-metilo, acetato de cobre, hidróxido de cobre, oxiclورو de cobre, sulfato de cobre, azufre, cimoxanilo, metrafenona y espiroxamina.

Los principios activos denominados como el componente 2, su preparación y su actividad contra hongos nocivos es algo conocido en la técnica. En algunas realizaciones estas sustancias están disponibles en el mercado. También se conocen los compuestos descritos por la nomenclatura IUPAC, su preparación y su actividad fungicida (véanse los documentos (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 99/24413; WO 99/27783; WO 00/29404; WO 00/46148; WO 00/65913; WO 01/54501; WO 01/56358; WO 02/22583; WO 02/40431; WO 03/10149; WO 03/1 1853; WO 03/14103; WO 03/16286; WO 03/53145; WO 03/61388; WO 03/66609; WO 03/74491; WO 04/49804; WO 04/83193; WO 05/120234; WO 05/123689; WO 05/123690; WO 05/63721; WO 05/87772; WO 05/87773; WO 06/15866; WO 06/87325; WO 06/87343; WO 07/82098; WO 07/90624).

Las mezclas de principios activos se pueden preparar como composiciones que comprenden, además de los principios activos, al menos un ingrediente inerte por los métodos habituales, por ejemplo, según el significado dado para las composiciones de los compuestos de fórmula I.

En lo que respecta a los ingredientes habituales de dichas composiciones, se hace referencia a las explicaciones dadas para las composiciones que contienen los compuestos de fórmula I.

Las mezclas de principios activos de acuerdo con la presente invención son adecuadas como fungicidas, tal como son los compuestos de fórmula I. En algunas realizaciones, las mezclas y composiciones de la presente invención son útiles para la protección de las plantas frente a un amplio espectro de hongos fitopatógenos. En algunas realizaciones, los hongos fitopatógenos pertenecen a las clases de Ascomicetos, Basidiomicetos, Deuteromicetos y Peronosporomicetos (sin. Oomicetos).

Los compuestos de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son también adecuados para tratar enfermedades en el ser humano y los animales, especialmente como antimicóticos, para el tratamiento del cáncer y para tratar infecciones por virus. El término "antimicótico", según se distingue por el término "fungicida", se refiere a un medicamento para combatir hongos zoopatógenos o patógenos humanos, es decir para combatir hongos en los animales, especialmente en mamíferos (incluidos los seres humanos) y aves.

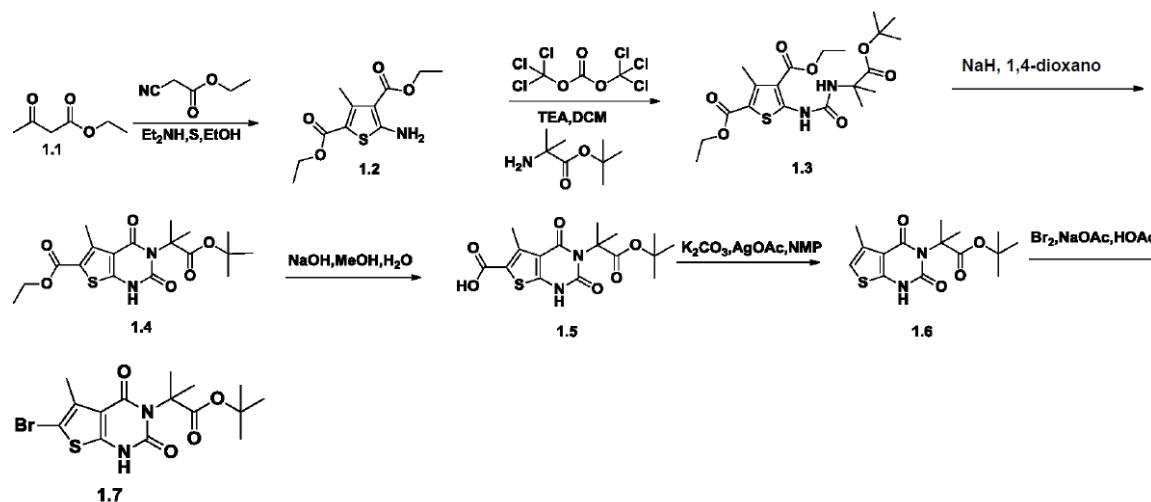
En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un medicamento que comprende al menos un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para preparar un medicamento antimicótico; es decir para preparar un medicamento para el tratamiento y/o profilaxia de infecciones por hongos zoopatógenos o patógenos.

EJEMPLIFICACIÓN

Como se representa gráficamente en los ejemplos siguientes, en determinadas realizaciones ilustrativas, los compuestos se preparan con de acuerdo con los siguientes procedimientos generales. Se entenderá que, aunque los métodos generales representan la síntesis de algunos compuestos de la presente invención, los siguientes métodos generales, y otros métodos conocidos de la persona normalmente experta en la técnica, pueden aplicarse a todos los compuestos y subclases y especies de cada uno de estos compuestos, como se describe en el presente documento.

Ejemplo de referencia 1: Intermedio 1.7.



- 5 **Síntesis del compuesto 1.2.** En un matraz de fondo redondo de 2000 ml se puso 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 de 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 retiraron por filtración. La solución se diluyó con 3000 ml de H₂O. Los sólidos se recogieron por filtración y la torta de filtro se lavó con 1 l de EtOH (30 %). La purificación dio como resultado 380 g (60 %) de 2,4-dietil 5-amino-3-metilfeno-2,4-dicarboxilato en forma de un sólido de color amarillo.

- 15 **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 puso 5-amino-3-metilfeno-2,4-dicarboxilato de 2,4-dietilo (200 g, 777,28 mmol, 1,00 equiv.) y diclorometano (1000 ml). Esto fue seguido de la adición de carbonato de dietilclorometilo (76,9 g, 259,14 mmol, 0,33 equiv.) a 0 °C. Esto fue seguido de 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 le 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 una noche a temperatura ambiente. Después, la reacción se detuvo mediante la adición de 1 l de agua. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto en bruto se recrystalizó en EA/PE en la relación 1:10 para proporcionar 105 g (31 %) de 1.3 en forma de un sólido de color amarillo.

- 25 **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 puso 1.3 (42 g, 94,91 mmol, 1,00 equiv.) y 1,4-dioxano (400 ml). Esto fue seguido de la adición de hidruro sódico (5,7 g, 142,50 mmol, 1,50 equiv.) a 10 °C. La solución resultante se agitó durante 2 h a 110 °C. La reacción se inactivó a continuación 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 se concentraron al vacío. El producto en bruto se recrystalizó en EA/PE en la relación de 1:10. La purificación dio como resultado 24,4 g (65 %) de 1.4 en forma de un sólido de color blanco.

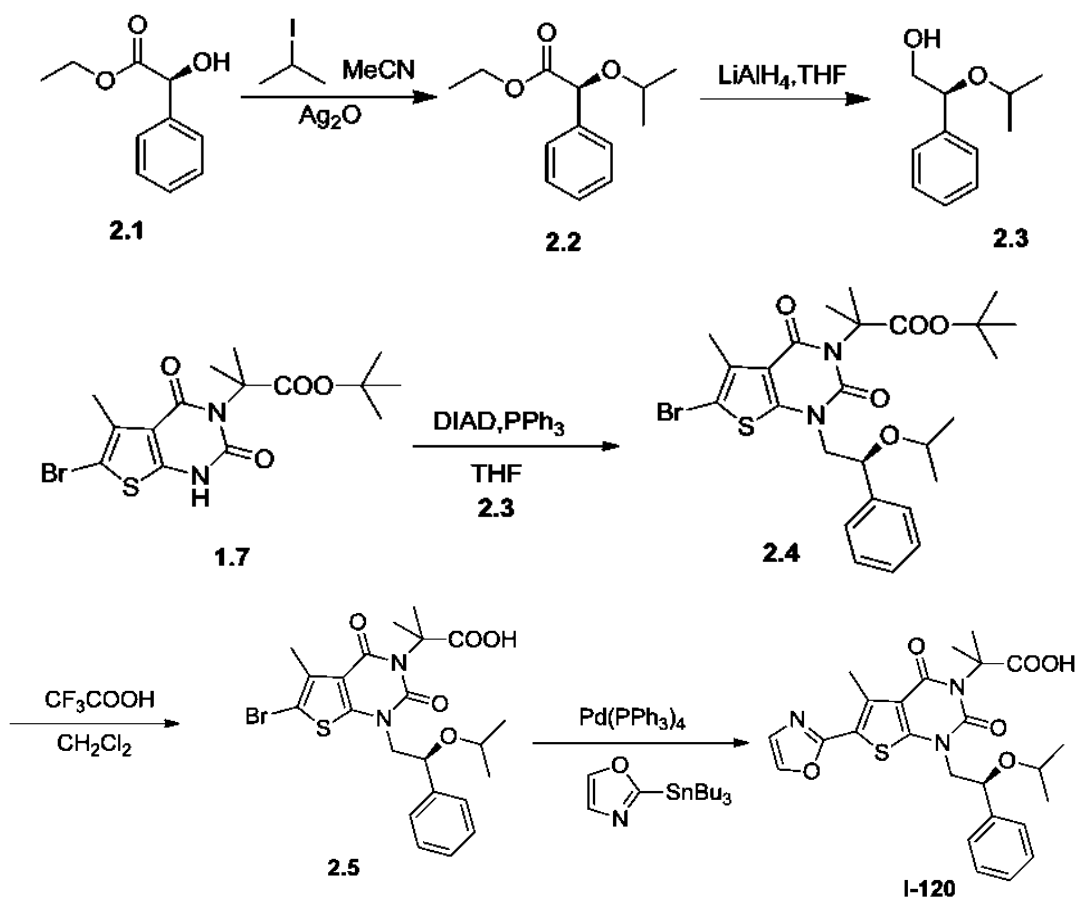
- 30 **Síntesis del compuesto 1.5.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml, se puso 1.5 (24,4 g, 61,54 mmol, 1,00 equiv.), hidróxido sódico (12,2 g, 305,00 mmol, 4,96 equiv.), agua (20 ml) y metanol (250 ml). La solución resultante se agitó durante 4 h a 50 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El valor del 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 con sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar 19,4 g (86 %) de 1.5 en forma de un sólido de color blanco.

- 40 **Síntesis del compuesto 1.6.** Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 1 l se cargó con 1.5 (19,4 g, 52,66 mmol, 1,00 equiv.), carbonato potásico (8,7 g, 62,95 mmol, 1,20 equiv.), CH₃COOAg (10,5 g) y NMP (400 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a 110 °C. La reacción se inactivó a continuación 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 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 dio como resultado 15,3 g (90 %) de 1.6 en forma de un sólido de color blanco.

- 45 **Síntesis del compuesto 1.7.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1000 ml, se introdujo 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 de 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** en forma de un sólido de color blanco.

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



Síntesis del compuesto 2.2. Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con **2.1** (15 g, 83,24 mmol, 1,00 equiv.), prop-1-ino (200 ml), Ag₂O (52 g, 225,11 mmol, 2,70 equiv.) y 2-yodopropano (60 g, 352,96 mmol, 4,24 equiv.). La solución resultante se agitó durante una noche a 40 °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 EA/PE (1:50). La purificación dio como resultado 3,2 g (bruto) de **2.2** en forma de un aceite de color amarillo.

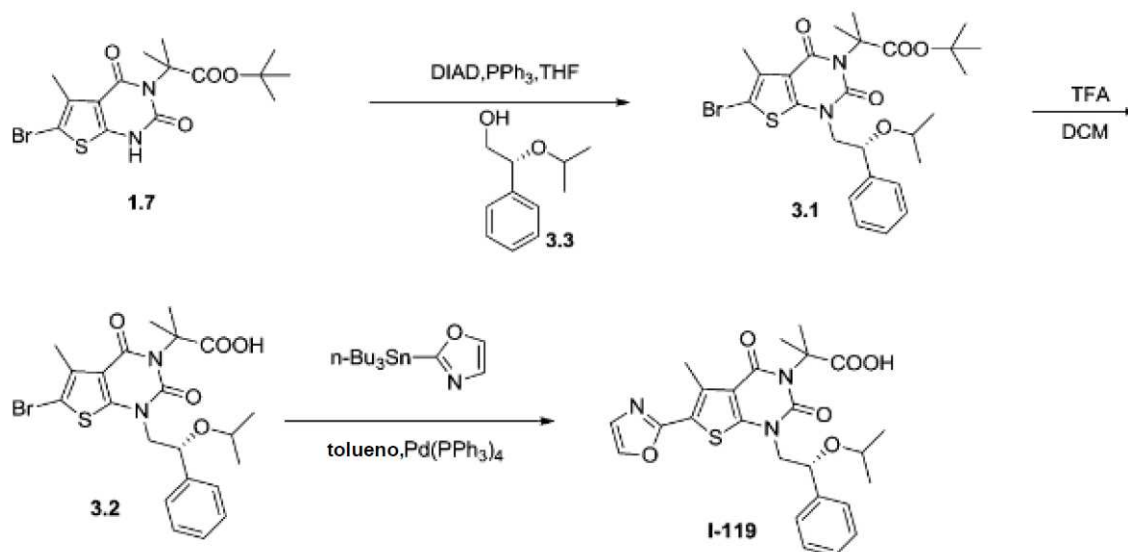
Síntesis del compuesto 2.3. Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 ml se cargó con tetrahidrofurano (10 ml) y **2.2** (300 mg, 1,35 mmol, 1,00 equiv.). Esto fue seguido de la adición de LiAlH₄ (51 mg, 1,34 mmol, 1,00 equiv.) en porciones a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó a continuación 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, se secaron con 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 dio como resultado 210 mg (86 %) de **2.3** en forma de un aceite de color amarillo.

Síntesis del compuesto 2.4. Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 ml se cargó con tetrahidrofurano (10 ml), **2.3** (500 mg, 1,24 mmol, 1,00 equiv.), PPh₃ (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 una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante una 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 dio como resultado 0,430 g (61 %) de **2.4** en forma de un aceite incoloro.

Síntesis del compuesto 2.5. Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 25 ml se cargó con diclorometano (5 ml), **2.4** (428 mg, 0,76 mmol, 1,00 equiv.) y CF₃COOH (2 ml). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación dio como resultado 0,282 g (73 %) de **2.4** en forma de un aceite incoloro.

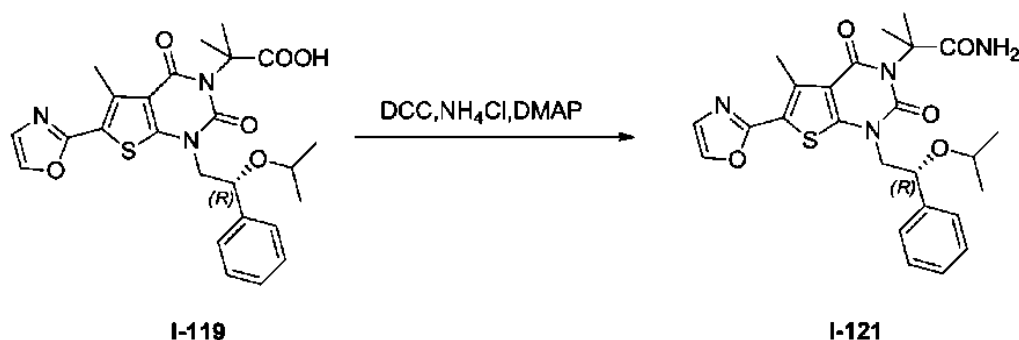
Síntesis del compuesto I-120. Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 ml se cargó con tolueno (10 ml), **2.5** (282 mg, 0,55 mmol, 1,00 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (200 mg, 0,17 mmol, 0,31 equiv.) y 2-(tripropilstannil)-1,3-oxazol (238 mg, 0,75 mmol, 1,36 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se calentó a reflujo durante una noche en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto en bruto (300 mg) se purificó por HPLC preparativa en las siguientes condiciones (SHIMADZU): columna: SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 μm; fase móvil: agua con NH₄HCO₃ al 0,05 % y CH₃CN (CH₃CN de 7,0 % hasta el 46,0 % en 10 min); detector: 254/220 nm. Se obtuvieron 0,193 g (70 %) de Compuesto **I-120** forma de un sólido de color blanco. EM (ES): *m/z* 498 (M+H)⁺. RMN ¹H (CD₃OD, 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).



El Compuesto **I-119** se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 2 salvo 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 de color amarillo. EM (ES): *m/z* 498 (M+H)⁺. RMN ¹H (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).

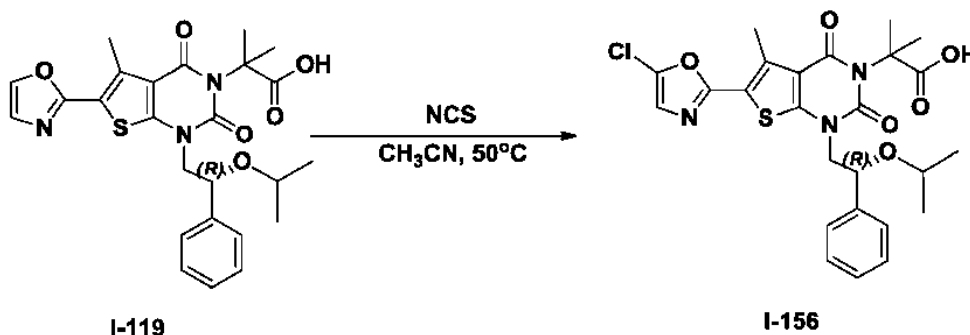
Ejemplo 4. Síntesis de 2-metil-2-[5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1-[(2R)-2-fenil-2-(propan-2-iloxi)etil]-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]propanamida (I-121).



Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 25 ml se cargó 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 una noche a 40 °C en un baño de aceite. Después, la reacción se detuvo 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 se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM:Me-OH = 15:1). El producto (50 mg) así obtenido se volvió a purificar por HPLC preparativa en las siguientes condiciones (SHIMADZU): columna: SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 μm; fase móvil: agua con NH₄HCO₃ al 0,05 % y CH₃CN (CH₃CN de 6,0 % hasta el 48,0 % en 13 min); detector: 254/220 nm. Se obtuvieron 0,030 g (43 %) de Compuesto **I-121** forma de un sólido de color blanco. EM (ES): *m/z* 497 (M+H)⁺.

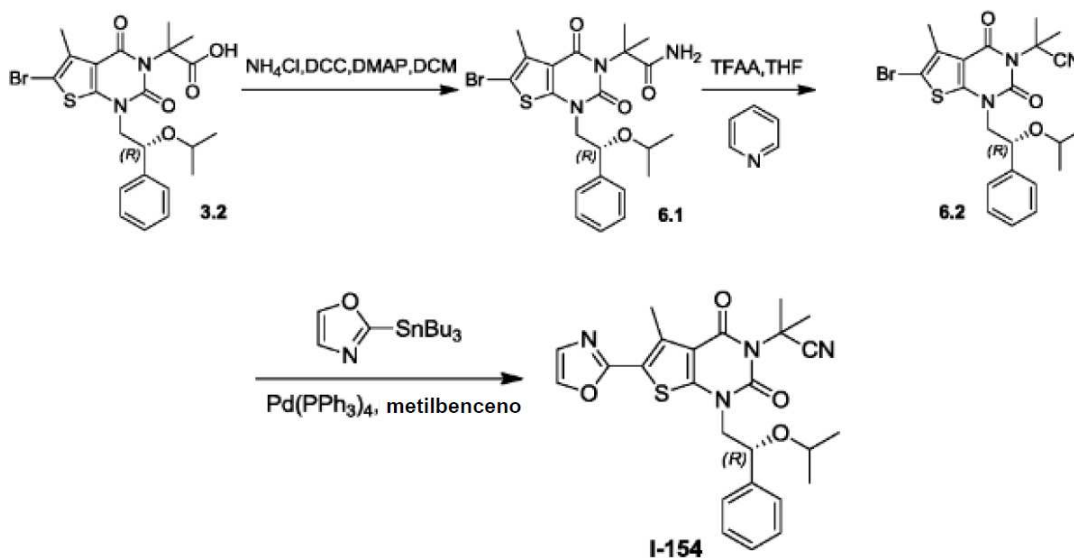
RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ 0,9 (m, 6H), 1,79 (d, *J* = 5,1 Hz, 6H), 2,77 (s, 3H), 3,54 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 7,24-7,44 (m, 6H), 7,94 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H).

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



10 En un matraz de fondo redondo de 50 ml protegido con nitrógeno se puso CH₃CN (10 ml), Compuesto **I-119** (60 mg, 0,12 mmol, 1,00 equiv.) y NCS (32 mg, 0,24 mmol, 1,99 equiv.). La solución resultante se agitó durante 3 días a 50 °C en un baño de aceite y se controló por CLEM. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto en bruto (60 mg) se purificó por HPLC preparativa en las siguientes condiciones (Waters): columna: Xbridge Prep C18, 5 μm, 19*50mm; fase móvil: agua con 50 mmol de NH₄HCO₃ y CH₃CN (CH₃CN 10 % hasta el 35 % en 10 min, hasta el 95 % en 1,5 min, hasta el 10 % en 1,5 min); detector: UV 254/220 nm. Se obtuvieron 0,010 g (16 %) de **I-156** en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (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).

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



25 **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** en forma de un sólido de color blanco.

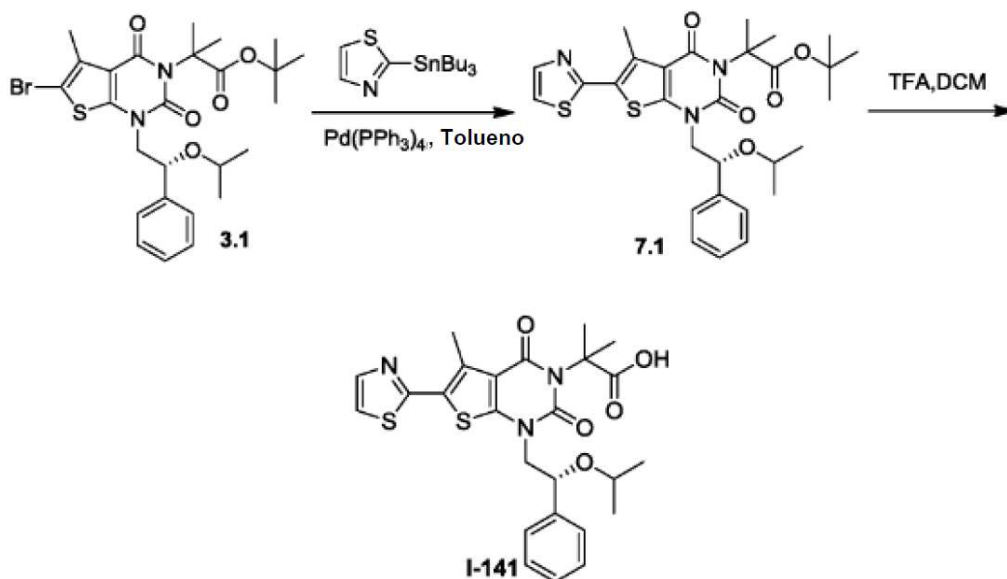
30 **Síntesis del compuesto 6.2.** Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 25 ml se cargó con **6.1** (100 mg, 0,20 mmol, 1,00 equiv.), tetrahydrofurano (5 ml) y piridina (78 mg, 0,99 mmol, 5,01 equiv.). Esto fue seguido de la adición de TFAA (103 mg, 0,49 mmol, 2,49 equiv.) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3). La purificación dio como resultado 90 mg (93 %) de **6.2** en forma de un sólido de color blanco.

Síntesis del compuesto I-154. En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 25 ml se puso **6.2** (100 mg, 0,20 mmol, 1,00 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (60 mg, 0,05 mmol, 0,26 equiv.), 2-(tributilstannil)-1,3-oxazol (153 mg, 0,43 mmol, 2,17 equiv.) y metilbenceno (5 ml). La solución resultante se agitó durante una noche a 110 °C y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). La purificación dio como resultado 5,2 mg (6 %) de Compuesto **I-154**. RMN ¹H (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)⁺.

5

10

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



Síntesis del compuesto 7.1. A un matraz de fondo redondo de tres bocas de 25 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se 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 una 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 dio como resultado 137 mg (65 %) de **7.1** en forma de un sólido de color blanco.

15

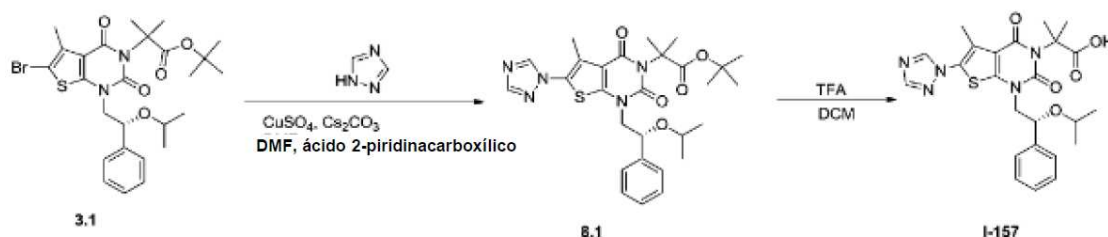
20

Síntesis del compuesto I-141. Un matraz de fondo redondo de 10 se cargó 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 una noche a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El producto en bruto (130 mg) se purificó por HPLC preparativa en las siguientes condiciones (SHIMADZU): columna: Xbridge Prep Fenil 5 μm, 19*150 mm; fase móvil: agua(NH₄HCO₃ al 0,05 %) y CH₃CN (CH₃CN de 6,0 % hasta el 50,0 % en 11,5 min); detector: 220/254 nm. Se obtuvieron 43,9 mg (36 %) de Compuesto **I-141** forma de un sólido de color blanco. EM (ES): *m/z* 514 (M+H)⁺. RMN ¹H (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).

25

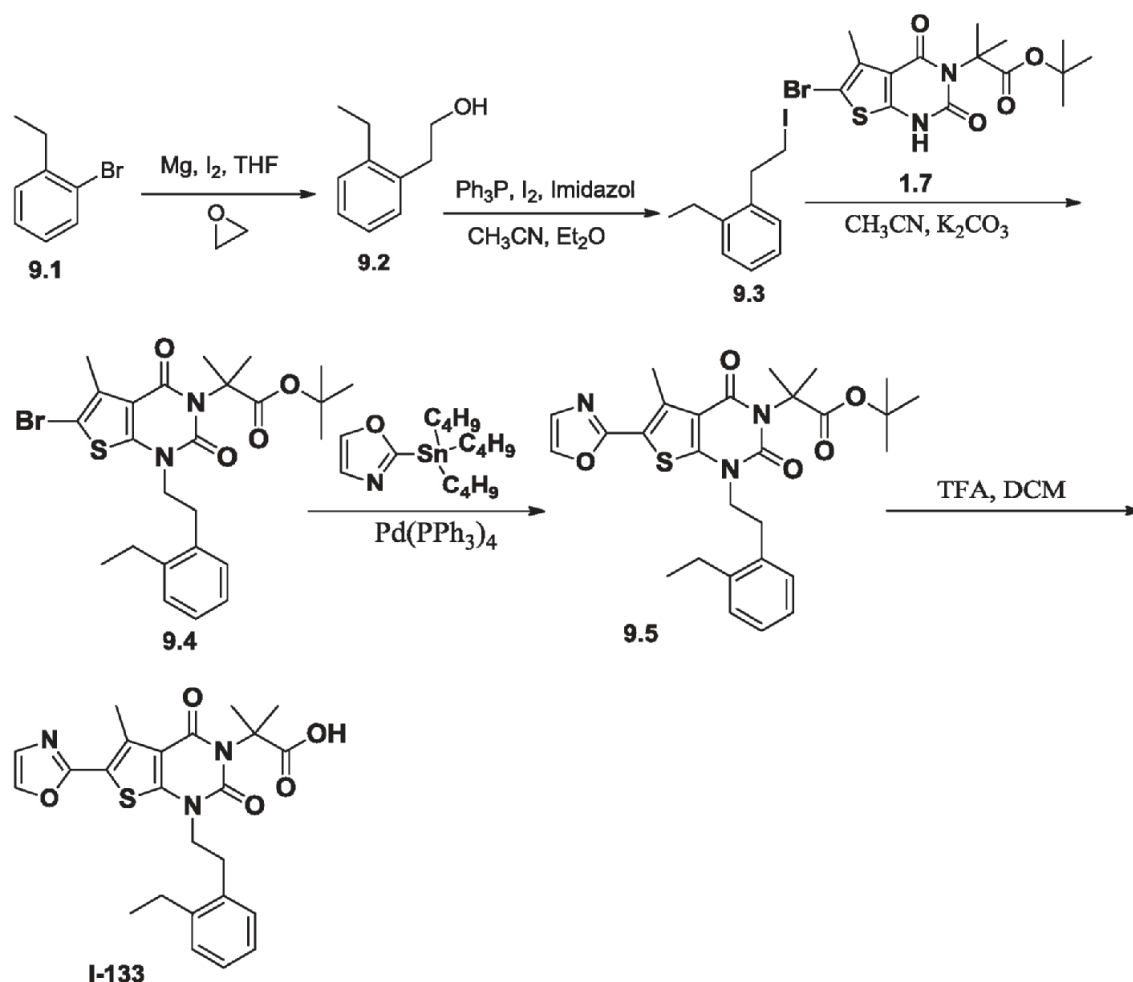
30

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).



35

- Síntesis del compuesto 8.1.** Un tubo precintado de 8 ml se cargó 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 piridina-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 irradiación de microondas durante 30 min a 170 °C. La reacción se inactivó a continuación 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 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 dio como resultado 30 mg (31 %) de **8.1** en forma de un sólido de color blanco.
- Síntesis del compuesto I-157.** Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó 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 una noche a 30 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (50:1). El producto en bruto (60 mg) se purificó por HPLC preparativa en las siguientes condiciones (Waters): columna: SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 µm; fase móvil: agua (NH₄HCO₃ 50 mM) y CH₃CN (CH₃CN al 5,0 % hasta el 50,0 % en 10 min, hasta el 95,0 % en 2 min, hasta el 5,0 % en 2 min); detector: UV 254/220 nm. La purificación dio como resultado 9.9 mg (19 %) de Compuesto **I-157** en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (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 (I-133).**



- Síntesis del compuesto 9.2.** En un matraz de fondo redondo de 250 ml protegido con N₂ se puso tetrahydrofurano (100 ml), Mg (1,0 g, 41,67 mmol, 2,14 equiv.) e I₂ (0,010 g). A continuación una solución de 1-bromo-2-etilbenceno (3,6 g, 19,45 mmol, 1,00 equiv.) en THF (15 ml) se añadió gota a gota. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 h. Después, se enfrió a 0 °C y se añadió oxirano (50 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se inactivó a continuación 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 se

concentraron al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación dio como resultado 1,83 g (63 %) de 2-(2-etilfenil)etan-1-ol en forma de un aceite incoloro.

5 **Síntesis del compuesto 9.3.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso éter (10 ml), CH₃CN (5 ml) y 2-(2-etilfenil)etan-1-ol (900 mg, 5,99 mmol, 1,00 equiv.). A continuación 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.) se añadieron a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó a continuación 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 con 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 dio como resultado 1.16 g (74 %) de 1-etil-2-(2-yodoetil)benceno en forma de un aceite incoloro.

15 **Síntesis del compuesto 9.4.** Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con **9.3** (200 mg, 0,50 mmol, 1,00 equiv.), carbonato potásico (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 una 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 dio como resultado 220 mg (83 %) de compuesto **9.4** en forma de un sólido de color blanco.

20 **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-(tributilstannil)-1,3-oxazol (280 mg, 0,78 mmol, 1,90 equiv.) y tetraquis(trifenilfosfane) paladio (67 mg, 0,06 mmol, 0,14 equiv.). La solución resultante se agitó durante una 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 dio como resultado 180 mg (84 %) de **9.5** en forma de un sólido de color blanco.

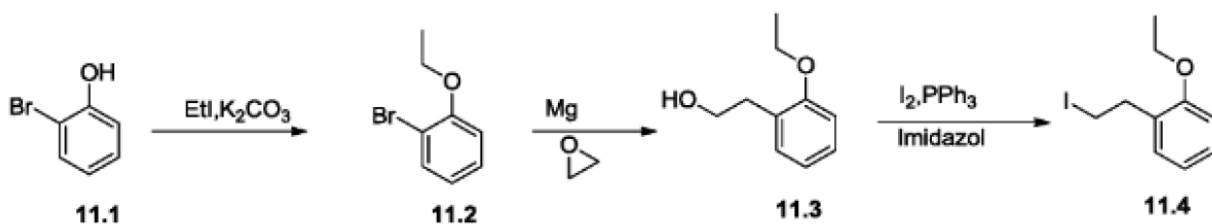
30 **Síntesis del compuesto I-133.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso el compuesto **9.5** (180 mg, 0,34 mmol, 1,00 equiv.), diclorometano (10 ml) y ácido trifluoroacético (3 ml). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). La purificación dio como resultado 130 mg (81 %) de Compuesto **I-133** en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,19 (t, J = 7,5, 3H), 1,68 (s, 6H), 2,50 (c, J = 1,8, 2H), 2,74 (s, 3H), 3,03 (t, J = 7,8, 2H), 4,04 (t, J = 7,8, 2H), 7,10-7,21 (m, 4H), 7,38 (s, 1H), 8,23 (s, 1H). EM (ES): m/z 468 (M+H)⁺, 509 (M+CH₃CN)⁺.

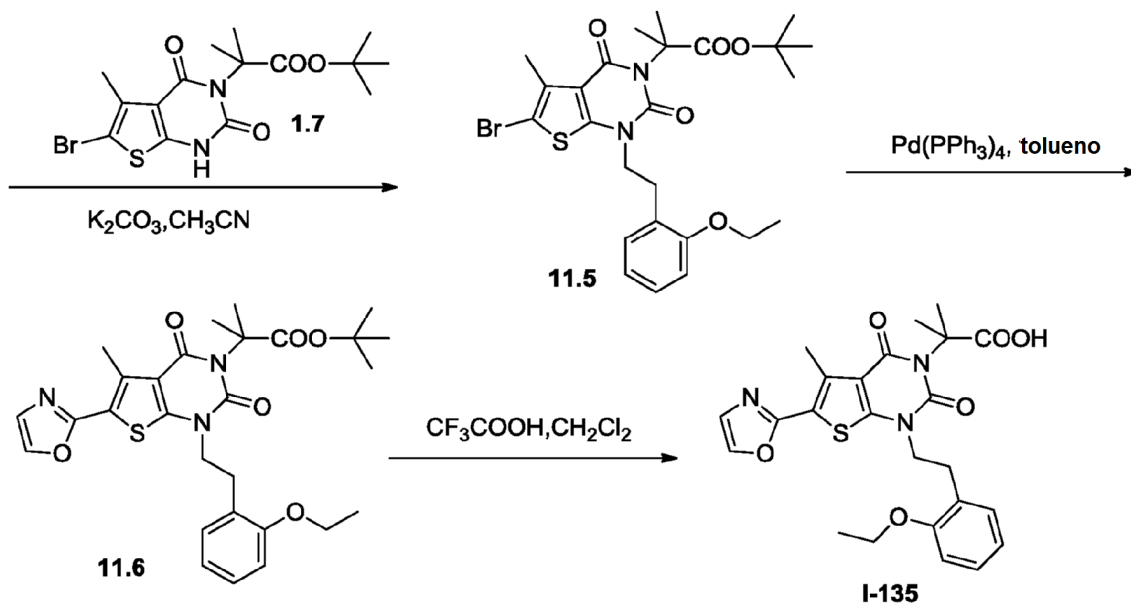
35 **Ejemplo 10: Síntesis de 2-[1-[2-(2-etilfenil)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanamida (I-134).**



40 El Compuesto **I-134** se preparó a partir de **I-133** de una manera análoga al Compuesto **I-121** (Ejemplo 4). Se aislaron 37,4 mg (42 %) de Compuesto **I-134** en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): m/z 467 (M+H)⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆, 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).

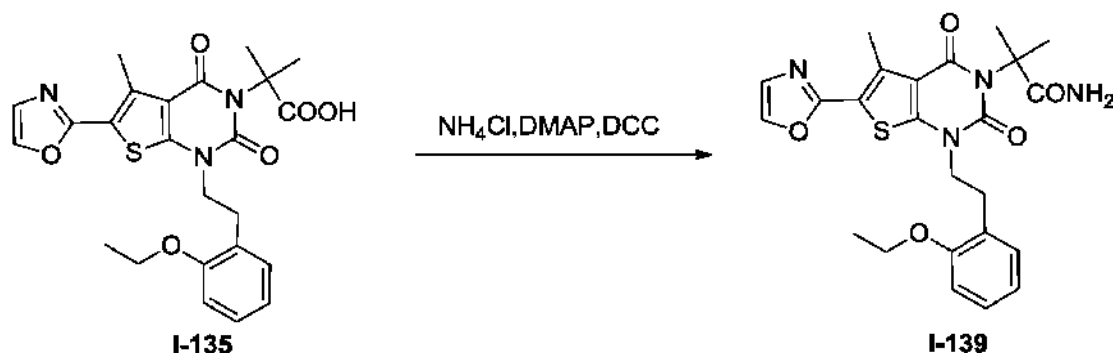
45 **Ejemplo 11: Síntesis de ácido 2-[1-[2-(2-etoxifenil)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-135).**





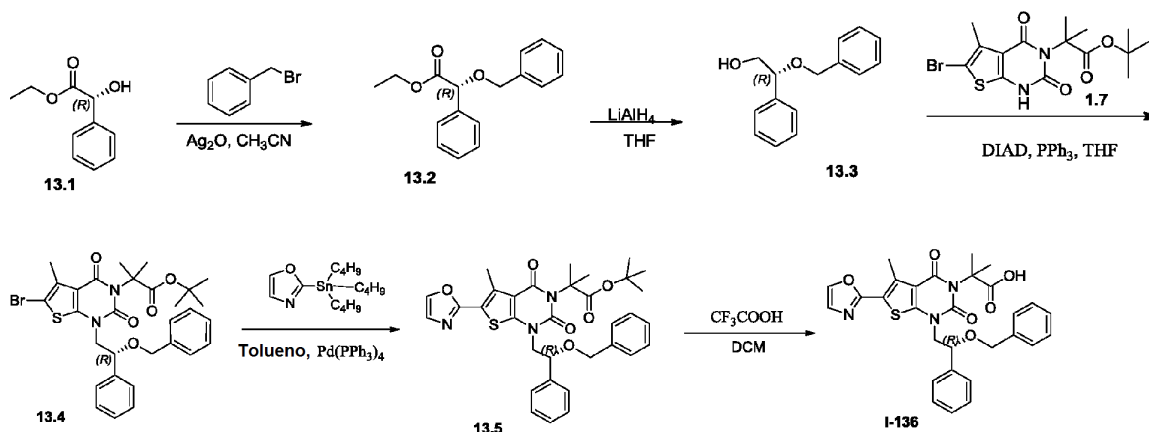
- Síntesis del Compuesto 11.2.** En un matraz de fondo redondo de 500 ml se puso CH_3COCH_3 (200 ml), 2-bromofenol (10,38 g, 60,00 mmol, 1,00 equiv.), yodoetano (28,08 g, 180,04 mmol, 3,00 equiv.) y carbonato potásico (33,12 g, 239,64 mmol, 3,99 equiv.). La solución resultante se calentó a reflujo durante una noche en un baño de aceite. Los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100). La purificación dio como resultado 11,48 g (95 %) de 1-bromo-2-etoxibenceno en forma de un aceite incoloro.
- 10 **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 puso Mg (1,0 g, 41,67 mmol, 2,09 equiv.) e I_2 (10 mg). A continuación se añadió una solución de 1-bromo-2-etoxibenceno (4,0 g, 19,89 mmol, 1,00 equiv.) en 25 ml de THF gota a gota y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 0,5 h. Después de que se completara la reacción, la mezcla resultante se enfrió a 0 °C y a continuación se añadió oxirano (50 ml) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de 50 ml de NH_4Cl (ac.) y se extrajo con 3x50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato sódico 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 dio como resultado 2,14 g (65 %) de 2-(2-etoxifenil)etan-1-ol en forma de un aceite de color amarillo.
- 15 **Síntesis del Compuesto 11.4.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso 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 con hielo. A continuación se añadieron PPh_3 (2,72 g, 10,37 mmol, 1,30 equiv.), imidazol (707 mg, 10,40 mmol, 1,30 equiv.) e I_2 (2,44 g, 9,61 mmol, 1,20 equiv.). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de 50 ml de $NaHSO_3$ (ac.). La capa orgánica se separó y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (0:100). La purificación dio como resultado 1,34 g (61 %) de 1-etoxi-2-(2-yodoetil)benceno en forma de un aceite incoloro.
- 20 **Síntesis del compuesto I-135.** El Compuesto I-135 se preparó a partir de 11.4 y 1.7 de una forma análoga al Ejemplo 9. Se aisló un sólido de color blanco con un rendimiento global del 50 % en dos etapas. EM (ES): m/z 484 (M+H)⁺. RMN ¹H (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 δ (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H).
- 25 **Síntesis del compuesto I-135.** El Compuesto I-135 se preparó a partir de 11.4 y 1.7 de una forma análoga al Ejemplo 9. Se aisló un sólido de color blanco con un rendimiento global del 50 % en dos etapas. EM (ES): m/z 484 (M+H)⁺. RMN ¹H (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 δ (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H).
- 30 **Síntesis del compuesto I-135.** El Compuesto I-135 se preparó a partir de 11.4 y 1.7 de una forma análoga al Ejemplo 9. Se aisló un sólido de color blanco con un rendimiento global del 50 % en dos etapas. EM (ES): m/z 484 (M+H)⁺. RMN ¹H (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 δ (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).



5 El **Compuesto I-139** se preparó a partir del **Compuesto I-135** de una forma análoga al Ejemplo 10. Se aisló un sólido de color blanco con un 67 % de rendimiento. EM (ES): m/z 505 ($M+Na$)⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆, 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 = 7,8Hz, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 8,22 (s, 1H).

10 **Ejemplo 13: Síntesis de ácido 2-[1-[(2R)-2-(benciloxi)-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-136).**



15 **Síntesis del Compuesto 13.2.** En un matraz de fondo redondo de 500 ml se puso 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 equiv.). La solución resultante se agitó durante una noche a 40 °C en un baño de aceite. Los sólidos se retiraron por filtración. 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). La purificación produjo 6,38 g (en bruto) de **13.2** en forma de un aceite de color amarillo.

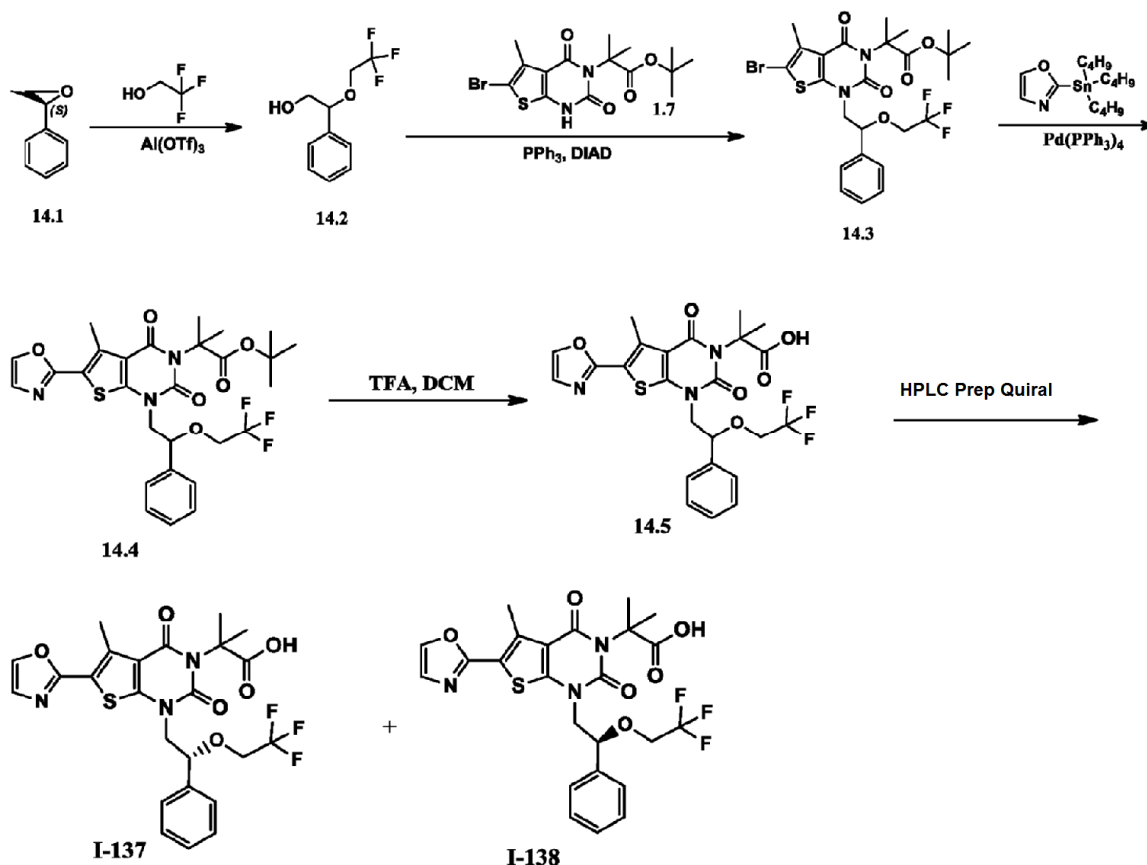
20 **Síntesis del Compuesto 13.3.** En un matraz de fondo redondo de 500 ml se puso tetrahidrofurano (200 ml) y **13.2** (6,38 g, 23,60 mmol, 1,00 equiv.). A continuación se añadió LiAlH (898 mg, 23,66 mmol, 1,00 equiv.) a 0 °C, lentamente. La solución resultante se agitó durante 2 h a 0 °C en un baño de hielo con sal. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de 2 ml de NH₄Cl (ac.). La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación dio como resultado 1,80 g (33 %) de **13.3** en forma de un aceite de color amarillo.

30 **Síntesis del Compuesto 13.4.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml mantenido bajo atmósfera inerte de nitrógeno se puso 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 una 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 dio como resultado 0,422 g (bruto) de compuesto **13.4** en forma de un aceite de color amarillo.

35 **Síntesis del compuesto I-136.** El **Compuesto I-136** se preparó a partir de **13.4** y 2-(tributylstannil)-1,3-oxazol de manera análoga al Ejemplo 9. Se aisló un sólido de color blanco con un rendimiento del 24 % en dos etapas. RMN

^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 1,64 (s, 6H), 2,76 (s, 3H), 4,10 (m, 2H), 4,18 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 4,46 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 4,80 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 2,1$ Hz, 2H), 7,18 (t, $J = 3,0$ Hz, 3H), 7,42 (m, 6H), 8,24 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H).

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



10 **Síntesis del Compuesto 14.2.** En un matraz de fondo redondo de 25 ml se puso (2S)-2-feniloxirano (1 g, 8,32 mmol, 1,00 equiv.), 2,2,2-trifluoroetan-1-ol (5 ml) y bis[(trifluorometano)sulfonilo]aluminil trifluorometanosulfonato (197 mg, 0,42 mmol, 0,05 equiv.). La solución resultante se agitó durante 2 h 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 dio como resultado 410 mg (22 %) de 2-fenil-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etan-1-ol en forma de un aceite incoloro.

20 **Síntesis del Compuesto 14.3.** En un matraz de fondo redondo de 25 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 1.7 (300 mg, 0,74 mmol, 1,00 equiv.), PPh_3 (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 una 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 dio como resultado 260 mg (58 %) de 14.3 en forma de un sólido de color blanco.

25 **Síntesis del Compuesto 14.4.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 14.3 (260 mg, 0,43 mmol, 1,00 equiv.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (74 mg, 0,06 mmol, 0,14 equiv.) y 2-(tributilstannil)-1,3-oxazol (231 mg, 0,65 mmol, 1,43 equiv.) en tolueno (10 ml). La solución se agitó durante una 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 dio como resultado 150 mg (59 %) de 14.4 en forma de un sólido de color blanco.

30 **Síntesis del Compuesto 14.5.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso 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 en una columna de gel de

sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). La purificación dio como resultado 70 mg (52 %) de **14.5** en forma de un sólido de color blanco.

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 µm; fase móvil: hexanos y etanol (mantener al 15,0 % de etanol durante 25 min); detector: 220/254 nm. Se obtuvieron 6,8 mg (sólido de color crema) de Compuesto **I-137** y 20 mg (sólido de color crema) de Compuesto **I-138**.

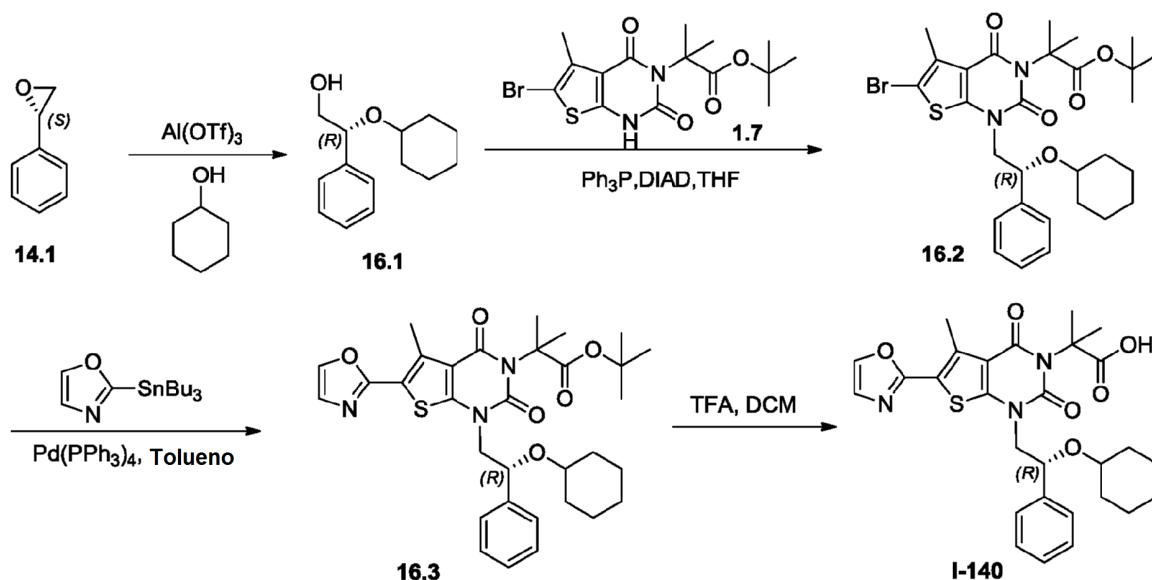
Datos analíticos del Compuesto I-137: EM (ES): m/z 538 (M+H)⁺, 579 (M+ CH₃CN)⁺.

RMN ¹H (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).

Datos analíticos del Compuesto I-138: EM (ES): m/z 538 (M+H)⁺, 560 (M+ Na)⁺.

RMN ¹H (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).

Ejemplo 16: Síntesis de ácido 2-[1-[(2R)-2-(ciclohexiloxi)-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-140).

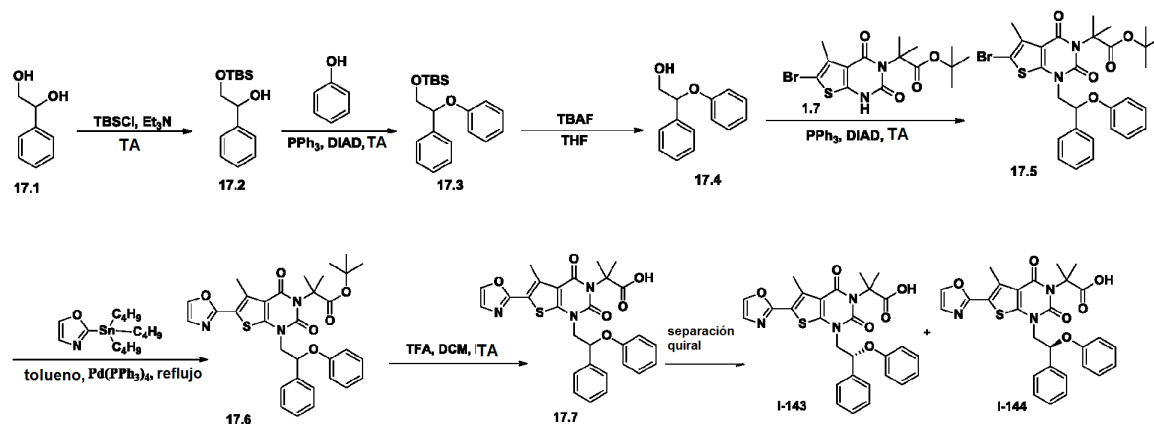


Síntesis del Compuesto 16.1. En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso Al(OTf)₃ (237 mg, 0,50 mmol, 0,05 equiv.), ciclohexanol (7 ml). Esto fue seguido de la adición de (2S)-2-feniloxirano (1,2 g, 9,99 mmol, 1,00 equiv.) gota a gota con agitación. La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después, la reacción se detuvo 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 en forma de un sólido de color amarillo.

Síntesis del compuesto I-140. El Compuesto **I-140** se preparó, de una forma análoga a **14.5**, a partir de **16.1** y **1.7**. Se aisló un semisólido de color blanco con un rendimiento del 16 % a partir de **1.7**. MS: (ES): m/z 538 (M+H)⁺, 579 (M+CH₃CN)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,17-1,61 (m, 10H), 1,84 (d, $J = 6,8, 6$), 2,86 (s, 3H), 3,21-3,29 (m, 1H), 3,80-3,88 (m, 1H), 4,22-4,27 (m, 1H), 4,97-5,00 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,33-7,50 (m, 5H), 8,00 (s, 1H).

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

5



Síntesis del Compuesto 17.2. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml se puso 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 una 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 con sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10). La purificación dio como resultado 17 g (93 %) de 2-[(terc-butildimetilsilil)oxi]-1-feniletan-1-ol en forma de un aceite de color blanco.

10

15

Síntesis del Compuesto 17.3. En un matraz de fondo redondo de 100 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso **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-feniletoksi)silano en forma de un sólido de color blanco.

20

30

Síntesis del Compuesto 17.4. En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso 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 una noche a temperatura ambiente. Después, la reacción se detuvo 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 se concentraron al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con EP/AE (10/1). La purificación dio como resultado 480 mg (63 %) de **17.4** en forma de un sólido de color blanco.

25

30

Síntesis del Compuesto 17.7. El Compuesto **17.7** se preparó, de una forma análoga a **14.5**, a partir de **17.4** y **1.7**. Se aisló el producto en bruto con un rendimiento del 32 % para las tres etapas.

Síntesis de los Compuestos I-143 e I-144. El producto en bruto (110 mg) se purificó 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 al 15,0 % de etanol durante 5 min); detector: UV 220/254 nm. Esta purificación dio como resultado 6,6 mg (9 %) de Compuesto **I-143** en forma de un sólido de color blanco y 15,9 mg (21 %) de Compuesto **I-144** en forma de un sólido de color blanco.

35

40

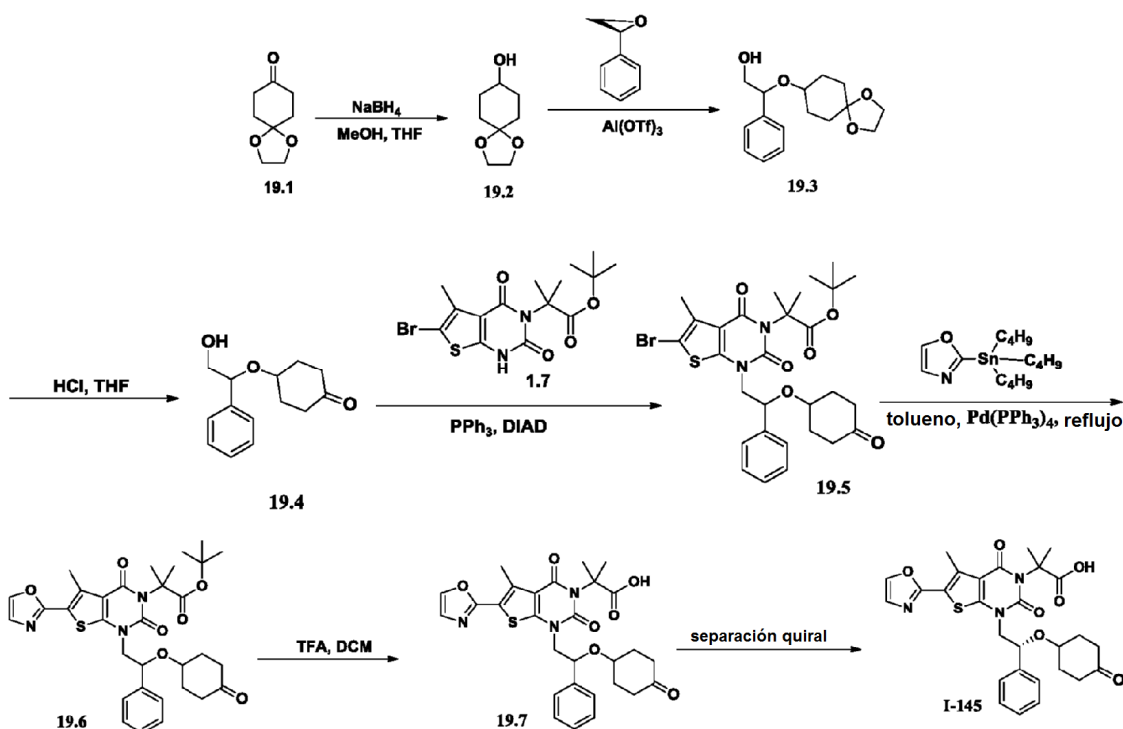
Datos analíticos del Compuesto I-143: EM (ES): *m/z* 532 (M+H)⁺. RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): 1,79 (s, 6H), 2,71 (s, 3H), 4,22 (m, 1H), 4,39 (d, 2H), 5,71 (m, 1H), 6,83 (m, 3H), 7,12 (t, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,38 (t, 2H), 7,51 (d, 2H), 8,01 (s, 1H).

45

Datos analíticos del Compuesto I-144: EM (ES): *m/z* 532 (M+H)⁺. RMN ¹H (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).

50



Síntesis del Compuesto 19.2. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml se puso 1,4-dioxaspiro[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. La reacción se inactivó a continuación 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 se secaron con sulfato sódico 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 dio como resultado 19,6 g (97 %) de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol en forma de un aceite incoloro.

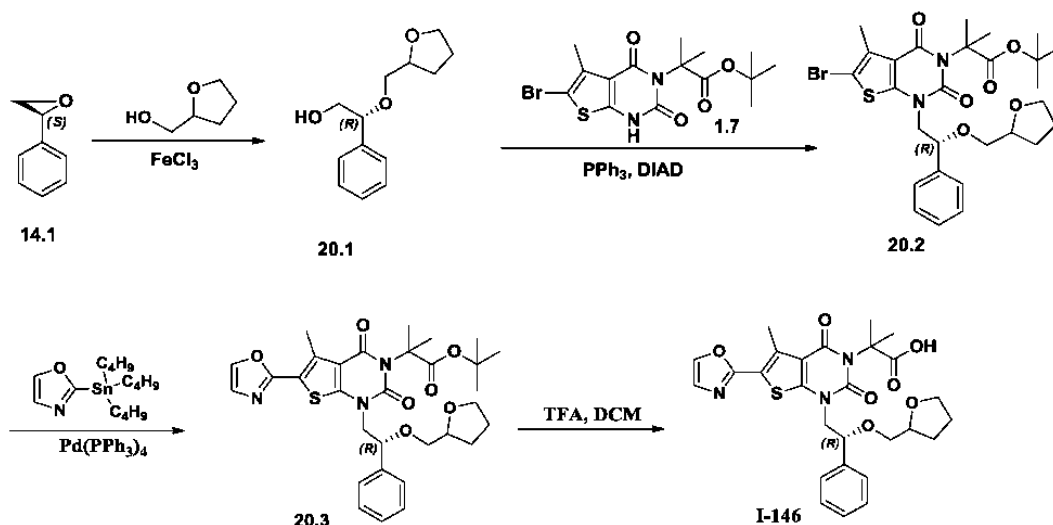
Síntesis del Compuesto 19.3. En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (10 g, 63,21 mmol, 3,80 equiv.), (2S)-2-feniloxirano (2 g, 16,65 mmol, 1,00 equiv.) and Al(OTf)₃ (197 mg, 0,42 mmol, 0,02 equiv.). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. 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 dio como resultado 2,7 g (bruto) de **19.3** en forma de un aceite incoloro.

Síntesis del Compuesto 19.4. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso **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 una noche a 70 °C. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de 30 ml de carbonato sódico (ac.). La solución resultante se extrajo con 2x50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron con sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación dio como resultado 1,6 g (70 %) de **19.4** en forma de un aceite incoloro.

Síntesis del Compuesto 19.7. El Compuesto **19.7** se preparó, de una forma análoga a **14.5**, a partir de **19.4** y **1.7**. Se aisló un sólido de color amarillo claro con un rendimiento del 21 % en tres etapas.

Síntesis del compuesto I-145. El producto en bruto (58 mg) se purificó por HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): columna: Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 μm; fase móvil: hexanos y etanol (mantener al 25,0 % de etanol durante 25 min); detector: UV 220/254 nm. Se obtuvieron 20,1 mg de un producto sólido de color blanco. EM (ES): *m/z* 552 (M+H)⁺. RMN ¹H (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-feniletil]-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]propanoico (I-146).



5

Síntesis del Compuesto 20.1. En un matraz de fondo redondo de 50 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso (2R)-2-feniloxirano (1 g, 8,32 mmol, 1,00 equiv.), oxolan-2-ilmetanol (5 ml) y FeCl_3 (68 mg, 0,42 mmol, 0,05 equiv.). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, la reacción se detuvo 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 se concentraron al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10). La purificación dio como resultado 360 mg (19 %) de **20.1** en forma de un aceite de color blanco.

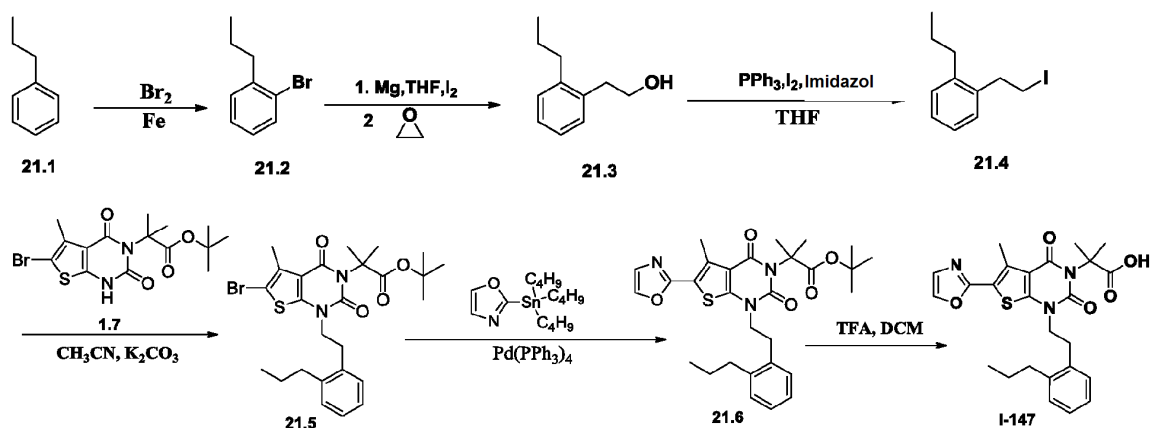
10

Síntesis del compuesto I-146. El Compuesto **I-146** se preparó, de una forma análoga a **14.5**, a partir de **20.1** y **1.7**. EM (ES): m/z 562 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺. RMN ¹H (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,99 (s, 1H), 7,48-7,29 (m, 6H), 4,93-4,92 (m, 1H), 4,25-4,19 (m, 1H), 3,99-3,85 (m, 2H), 3,70-3,61 (m, 2H), 3,59-3,41 (m, 1H), 3,32-3,13 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 1,85 (s, 6H), 1,82-1,70 (m, 3H), 1,68-1,47 (m, 1H).

15

20

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).



25

Síntesis del Compuesto 21.2. En un matraz de fondo redondo de 250 ml se puso propilbenceno (20 g, 166,40 mmol, 1,00 equiv.) y Fe (10 g, 178,57 mmol, 1,07 equiv.). Esto fue seguido de la adición de Br_2 (26,6 g, 166,45 mmol, 1,00 equiv.) gota a gota con agitación. La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de 100 ml de NaHSO_3 (ac.). La mezcla se extrajo con 3x100 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron con sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. La purificación dio como resultado 29,4 g (bruto) de 1-bromo-2-propilbenceno en forma de un aceite de color amarillo.

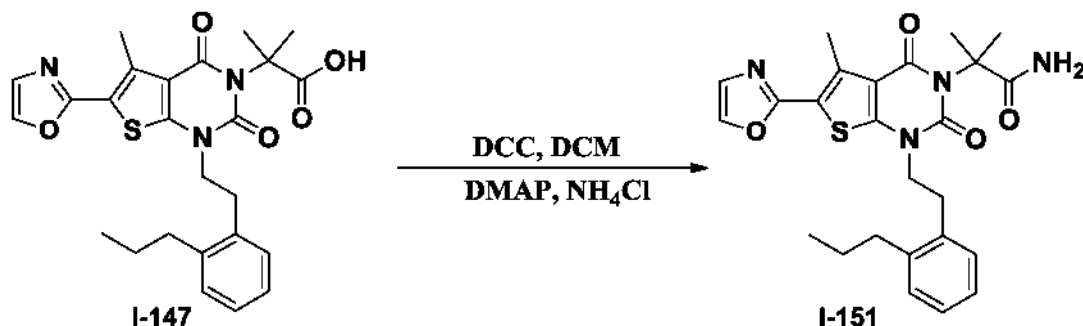
30

Síntesis del Compuesto 21.3. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml, mantenido con una atmósfera de nitrógeno, se puso I₂ (10 mg, 0,04 mmol) y Mg (500 mg, 20,83 mmol, 2,07 equiv.). A continuación se añadió 1-bromo-2-propilbenceno (2,0 g, 10,05 mmol, 1,00 equiv.) disuelto en tetrahidrofurano (50 ml) gota a gota al matraz y la mezcla se calentó a reflujo. Después de que la reacción se completara, la mezcla resultante se enfrió a 0 °C y a continuación se añadió oxirano (50 ml) en una porción. La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de 5 ml de NH₄Cl (ac.). Los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación dio como resultado 0,24 g (15 %) de 2-(2-propilfenil)etan-1-ol en forma de un aceite incoloro.

Síntesis del Compuesto 21.4. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso 2-(2-propilfenil)etan-1-ol (240 mg, 1,46 mmol, 1,00 equiv.), PPh₃ (498 mg, 1,90 mmol, 1,30 equiv.), I₂ (446 mg), imidazol (129 mg) y diclorometano (20 ml). La solución resultante se agitó durante 16 h a 30 °C. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de 100 ml de NaHSO₃ (ac.). La solución resultante se extrajo con 2x50 ml de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron y se secaron al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100). La purificación dio como resultado 200 mg (50 %) de 1-(2-yodoetil)-2-propilbenceno en forma de un aceite incoloro.

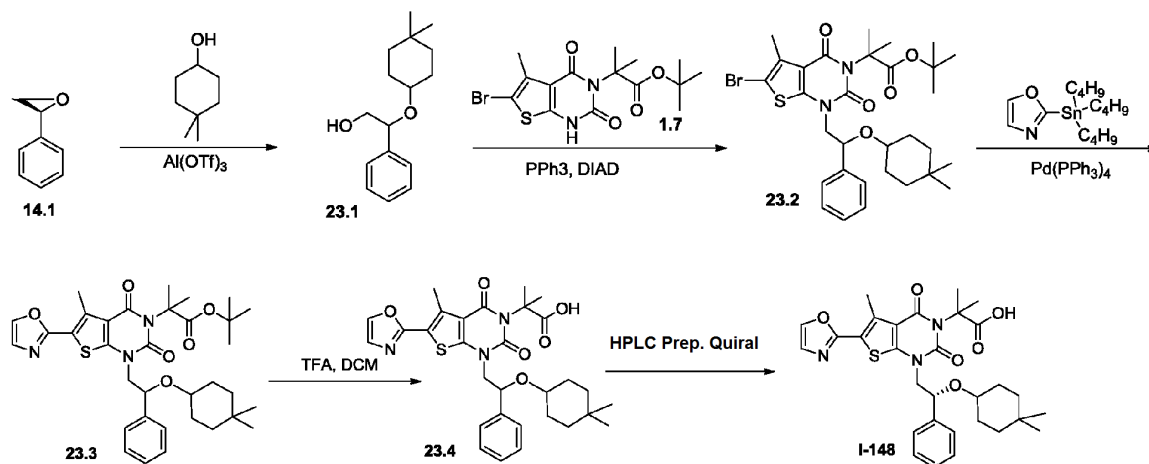
Síntesis del compuesto I-147. El Compuesto I-147 se preparó a partir de 21.4 y 1.7 de una forma análoga al Ejemplo 9. Se aisló un sólido de color blanco con un rendimiento del 45 % en tres etapas. EM (ES): *m/z* 538 (M+H)⁺. RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): 1,30 (t, 3H), 1,70-1,80 (m, 2H), 1,95 (s, 6H), 2,74 (t, 2H), 2,8 (s, 3H), 3,13 (t, 2H), 4,13 (t, 2H), 7,10-7,15 (m, 4H), 7,28 (s, 1H), 7,97 (s, 1H).

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



El **Compuesto I-151** se preparó de manera análoga al Compuesto I-121 (Ejemplo 4). Se aisló un sólido de color blanco con un 11 % de rendimiento. EM (ES): *m/z* 464 (M-NH₂)⁺. ¹H (CD₃OD, 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).

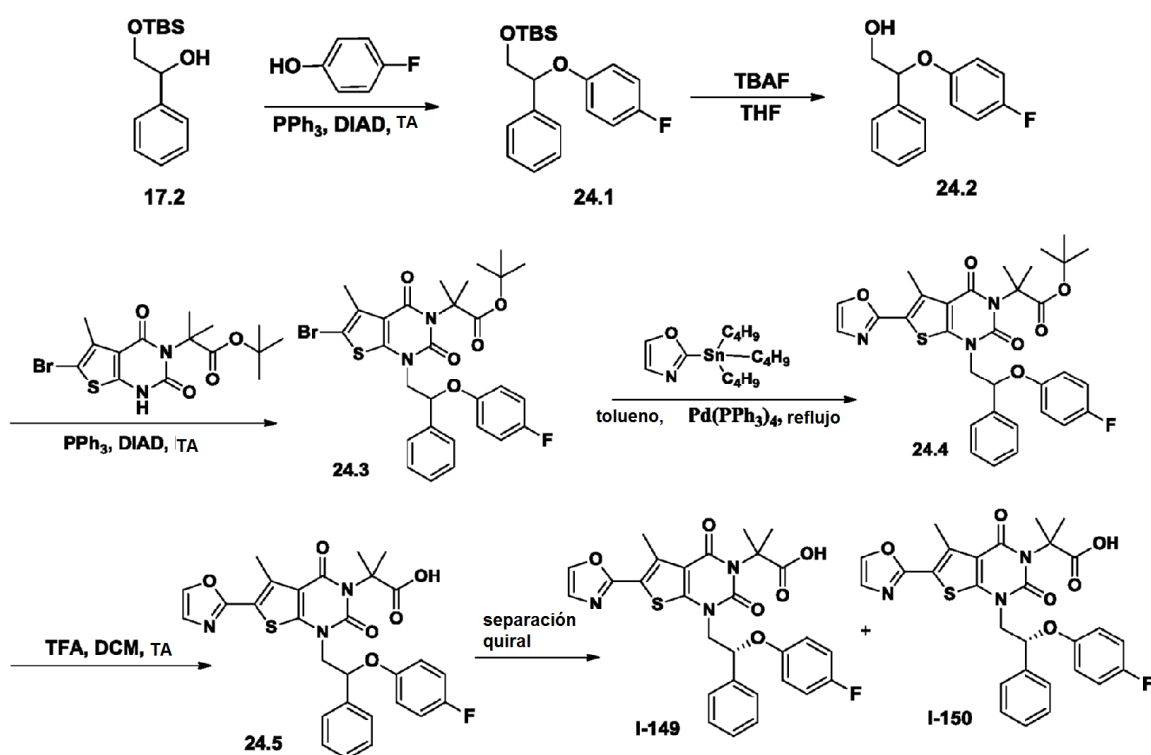
Ejemplo 23. Síntesis de ácido 2-[1-[(2R)-2-[(4,4-dimetilciclohexil)oxi]-2-feniletil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno [2,3-d] pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico acid (I-148).



Síntesis del Compuesto 23.4. El Compuesto **23.4** se preparó de manera análoga al Compuesto **14.5**, sustituyendo 4,4-dimetilciclohexanol durante 2,2,2-trifluoroetan-1-ol. Se aisló un sólido de color blanco con un rendimiento del 34 % a partir de **1.7**.

5 **Purificación del Compuesto I-148.** **23.4** en bruto se purificó 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 (TFA al 0,1 %) (mantener al 5,0 % de etanol (TFA al 0,1 %) durante 8 min); detector: UV 220/254 nm. La purificación dio como resultado 73 mg (36,5 %) de Compuesto **I-148** en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): m/z 566 (M+H)⁺. RMN ¹H (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).

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



20 **Síntesis del Compuesto 24.2.** 2-(4-fluorofenoxi)-2-feniletan-1-ol (**24.2**) se preparó de manera análoga al Compuesto **17.4**, sustituyendo 4-fluorofenol por fenol. Se aisló un aceite incoloro con un rendimiento de ca. 31 % (bruto).

25 **Síntesis del Compuesto 24.5.** **24.5** se preparó de manera análoga al Compuesto **14.5**. Se aisló un sólido de color blanco con un rendimiento del 28 % a partir de **1.7**.

30 **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 al 15,0 % de etanol durante 30 min; detector: UV 220/254 nm. Se obtuvieron 48,1 mg de un producto sólido de color blanco.

Datos analíticos del Compuesto I-149: EM (ES): m/z 550 (M+H)⁺, 591 (M+CH₃CN)⁺.

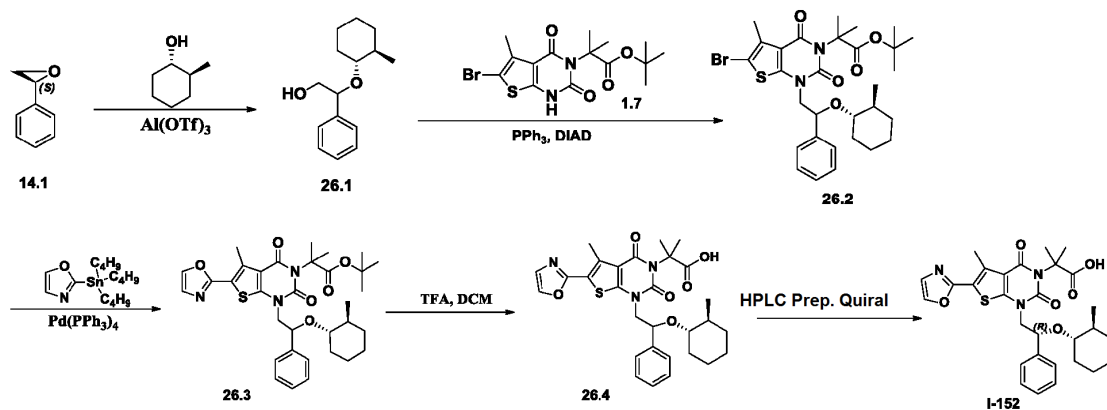
35 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): 1,79 (s, 6H), 2,78 (s, 3H), 4,20 (dd, $J = 14,7, 8,7, 1\text{H}$), 4,36 (dd, $J = 14,7, 3,9, 1\text{H}$), 5,65 (m, 1H), 6,77-6,89 (m, 4H), 7,29-7,53 (m, 6H), 7,99 (s, 1H).

Datos analíticos del Compuesto I-150: EM (ES): m/z 550 (M+H)⁺, 591 (M+ CH₃CN)⁺. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 1,79 (s, 6H), 2,8 (s, 3H), 4,20 (dd, $J = 14,7, 8,7, 1\text{H}$), 4,36 (dd, $J = 14,7, 3,9, 1\text{H}$), 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).

5



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 18 % de rendimiento.

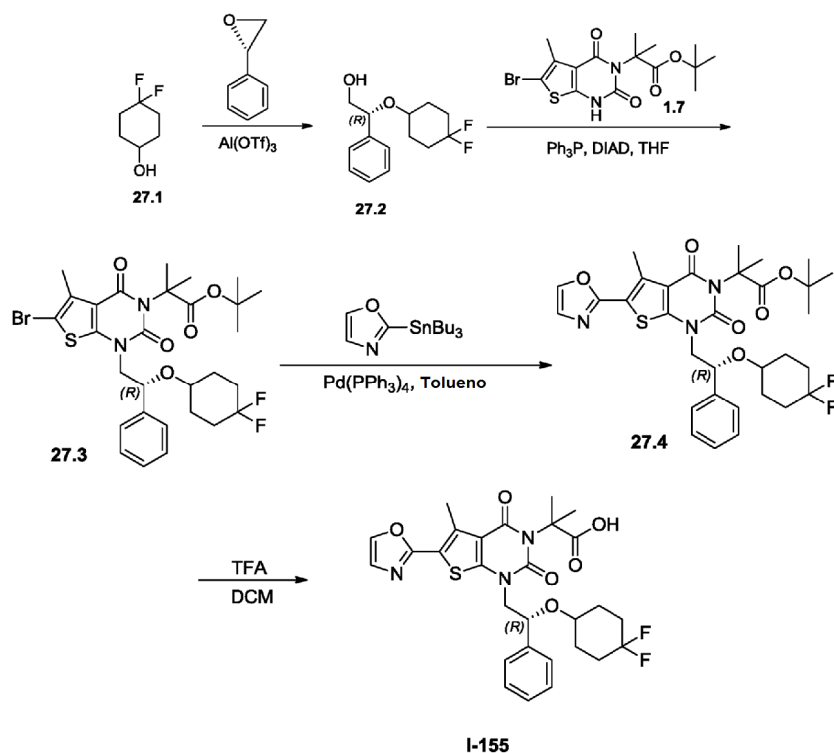
10

Síntesis del Compuesto 26.4. 26.4 se preparó de manera análoga a 14.5. Se aisló un sólido de color blanco con un rendimiento de ca. 34 % a partir de 1.7.

Purificación del Compuesto I-152. Los enantiómeros de 26.4 (110 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 0,2) y etanol (TFA al 0,2 %) (mantener al 2,0 % de etanol (TFA al 0,2 %) durante 20 min); detector: UV 220/254 nm. La purificación dio como resultado 58,7 mg (53 %) de Compuesto I-152 en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): m/z 552 ($\text{M}+\text{H}^+$), 615 ($\text{M}+\text{Na}+\text{CH}_3\text{CN}^+$). RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 0,76 (d, $J = 6,3$, 2H), 0,86 (d, $J = 6,6$ 2H), 1,07 (m, 2H), 1,50 (m, 5H), 1,81 (s, 6H), 2,00 (d, $J = 14,1$, 1H), 2,80 (m, 4H), 3,91 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 5,09 (m, 1H), 7,29-7,49 (m, 6H), 8,00 (s, 1H).

20

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



5

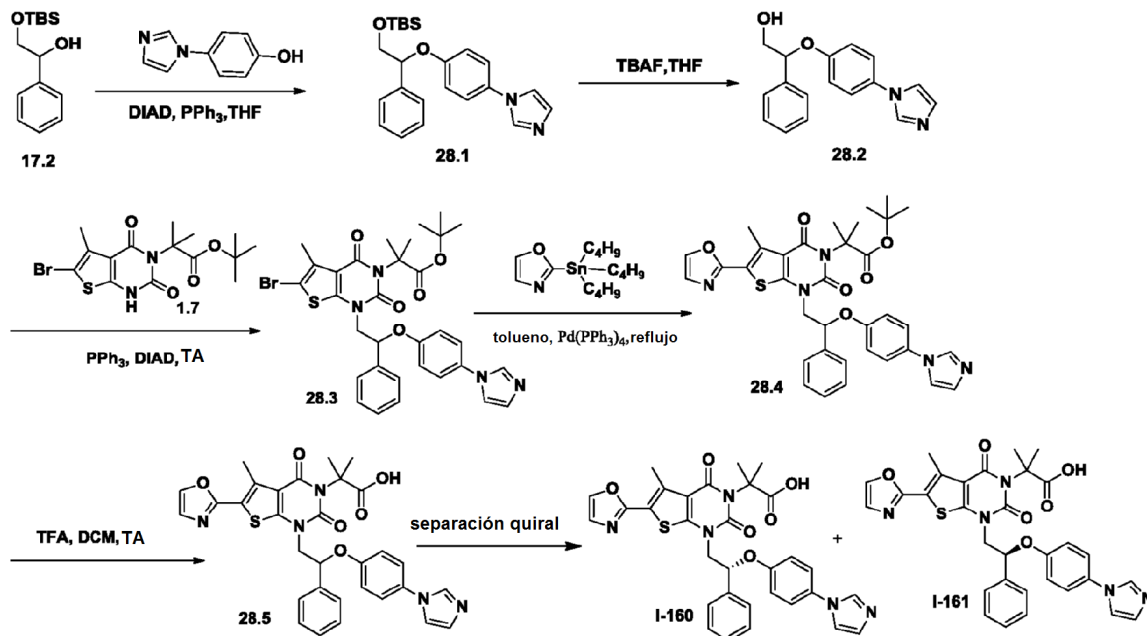
Síntesis del Compuesto 27.2. El Compuesto **27.2** se preparó de manera análoga a **14.2**, sustituyendo 4,4-difluorociclohexan-1-ol por 2,2,2-trifluoroetan-1-ol. Se aisló un aceite color amarillo con un 18 % de rendimiento.

10

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 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 596 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 637 ($\text{M}+\text{Na}+\text{CH}_3\text{CN}$)⁺. RMN ¹H (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-imidazol-1-il)fenoxi]-2-feniletil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno [2,3-d] pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (**I-160**) y el **Ejemplo 29:** Síntesis de 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**).

5



Síntesis del Compuesto 28.2. 2-[4-(1H-imidazol-1-il)fenoxi]-2-feniletan-1-ol (**28.2**) se preparó de manera análoga a **17.4**, sustituyendo 4-(1H-imidazol-1-il)fenol por fenol. Se aisló un sólido de color blanco con un rendimiento del 25 % a partir de **17.2**.

10

Síntesis del Compuesto 28.5. El Compuesto **28.5** se preparó de manera análoga a **14.5**, sustituyendo **28.2** por **14.2**. Se aisló un sólido de color blanco con un rendimiento de ca. 32 % a partir de **1.7**.

15

Purificación de compuestos I-160 e 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 al 30 % de etanol durante 70 min); detector: 220/254 nm. La fracción con un tiempo de retención de 49,5 min se recogió y se concentró al vacío para proporcionar 0,019 g (26 %) de **I-160** en forma de un sólido de color blanco. La fracción con un tiempo de retención de 42,0 min se recogió y se concentró al vacío para proporcionar 0,023 g de **I-161** en forma de un sólido de color blanco.

20

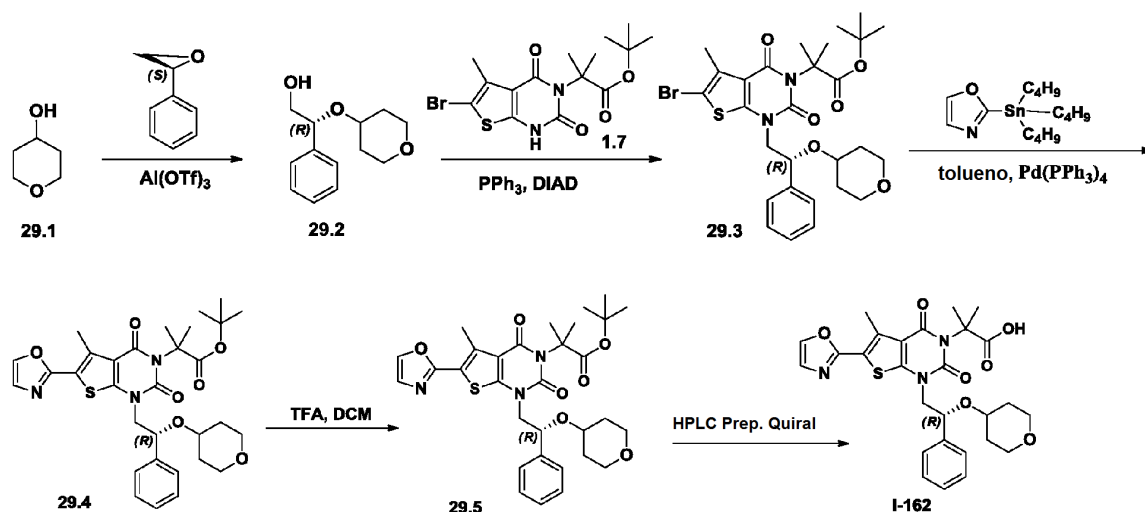
Datos analíticos del Compuesto I-160: EM (ES): m/z 598 (M+H)⁺. RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ 1,76 (s, 6H), 2,75 (s, 3H), 4,22 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 5,80 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,44 (m, 8H), 7,64 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 9,17 (s, 1H).

25

Datos analíticos del Compuesto I-161: EM (ES): m/z 598 (M+H)⁺. RMN ¹H (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).

30

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).



5

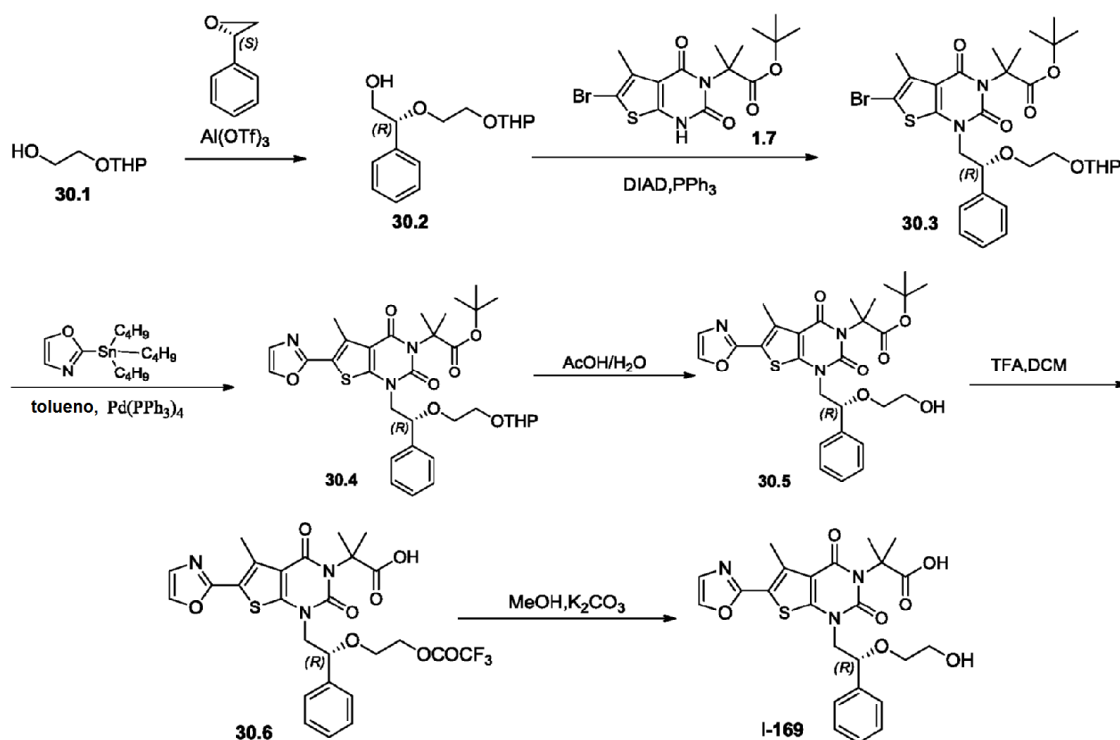
Síntesis del Compuesto 29.2. (2R)-2-(oxan-4-iloxi)-2-feniletan-1-ol (**29.2**) se preparó de manera análoga a **14.2**, sustituyendo oxan-4-ol por 2,2,2-trifluoroetan-1-ol. Se aisló un aceite incoloro con un 21 % de rendimiento.

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 de color blanco con un rendimiento del 80 % a partir de **1.7**.

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*25 cm, 5 μm ; fase móvil: hexanos (TFA al 0,1 %) y etanol (con TFA al 0,1 %; mantener al 30 % de etanol durante 13 min); detector: 220/254 nm. La fracción con un tiempo de retención de 8,5 min se recogió. Esta fracción proporcionó 0,050 g de **I-162** en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): m/z 540 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. RMN ¹H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 1,20 (m, 2H), 1,70 (m, 8H), 2,80 (s, 3H), 3,21-3,50 (m, 5H), 3,82 (s, 1H), 4,17 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 4,91 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,40 (m, 6H), 8,24 (s, 1H), 12,44 (s, 1H).

20

Ejemplo 30: ácido 2-[1-[(2R)-2-(2-hidroxi-2-fenilet)-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).



5 **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 de Compuesto **14.2**. Se aisló un aceite incoloro con un 5 % de rendimiento.

10 **Síntesis del Compuesto 30.4.** El Compuesto **30.4** se preparó de manera análoga al Compuesto **14.4**. Se aisló un sólido de color amarillo con un rendimiento global del 40 % a partir de los compuestos **30.2** y **1.7**.

15 **Síntesis del Compuesto 30.5.** En un matraz de fondo redondo de 25 ml se puso **30.4** (150 mg, 0,27 mmol, 1,00 equiv.), AcOH (4 ml) y agua (1 ml). La solución resultante se agitó durante una noche a 35°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con EP/AE (2:1). El producto en bruto (100 mg) se purificó por HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): Columna: CHIRALPAK AD-H SFC, 5^*25cm , $5\ \mu\text{m}$; fase móvil: hexanos (TEA al 0,2 % y etanol (TEA al 0,2 %) (mantener al 10 % de etanol (TEA al 0,2 %) durante 17 min); detector: UV 220/254 nm. La fracción con un tiempo de retención de 12,9 min se recogió. La concentración proporcionó 25 mg (17 %) de **30.5** en forma de un sólido de color blanco.

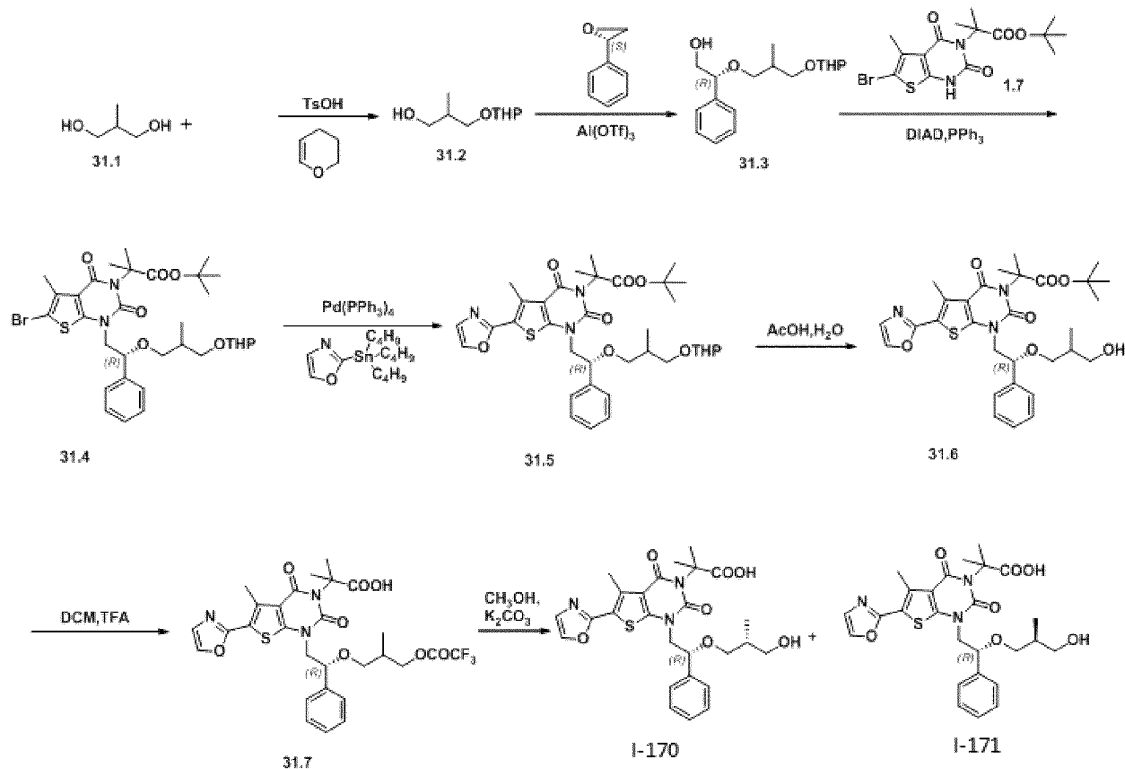
20 **Síntesis del Compuesto 30.6.** En un matraz de fondo redondo de 25 ml se puso diclorometano (5 ml), **30.5** (20 mg, 0,04 mmol, 1,00 equiv.) y CF_3COOH (1.5 ml). La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. La purificación dio como resultado 0,020 g (bruto) de **30.6** en forma de un aceite incoloro.

25 **Síntesis del compuesto I-169.** En un matraz de fondo redondo de 25 ml se puso metanol (5 ml), **30.6** (20 mg, 0,03 mmol, 1,00 equiv.) y carbonato potásico (30 mg, 0,22 mmol, 6,46 equiv.). La solución se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto en bruto (30 mg) se purificó por HPLC preparativa en las siguientes condiciones (Waters): Columna: SunFire Prep C18, $19^*150\ \text{mm}$ $5\ \mu\text{m}$; fase móvil: agua (NH_4CO_3 50 mM) y CH_3CN (CH_3CN al 5,0 % hasta el 45,0 % en 10 min, hasta el 95,0 % en 2 min, hasta el 5,0 % en 2 min); detector: UV 254/220 nm. Este procedimiento dio como resultado 0,013 g (77 %) de Compuesto **I-169** en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): m/z 500 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ 1,80 (s, 6H), 2,80 (s, 3H), 3,39-3,49 (m, 3H), 3,59 (c, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,03 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,15 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,34 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,41 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,97 (s, 1H).

35

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 el 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).

5



Síntesis del Compuesto 31.2. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 50 ml se puso 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 dio como resultado 6,9 g (18 %) de 2-metil-3-(oxan-2-ilo)propan-1-ol en forma de un líquido de color amarillo claro.

10

Síntesis del Compuesto 31.3. El Compuesto 31.3 se preparó a partir de 31.2 de manera análoga a la síntesis de Compuesto 14.2. Se aisló un aceite incoloro con un 5 % de rendimiento.

15

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 % a partir de 31.3 y 1.7.

20

Síntesis de los Compuestos I-170 e I-171. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso metanol (5 ml), 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 una noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto en bruto (100 mg) se purificó por 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 10 % hasta el 27 % en 2 min, mantener a 27 % durante 15 min, hasta el 95 % en 2 min, hasta el 10 % en 2 min); detector: UV 254/220 nm. La purificación dio como resultado 0,024 g (57 %) de Compuesto I-170 en forma de un sólido de color blanco (tR = 10,28 min) y 0,023 g (57 %) de Compuesto I-171, también en forma de un sólido de color blanco (tR = 11,62 min).

25

30

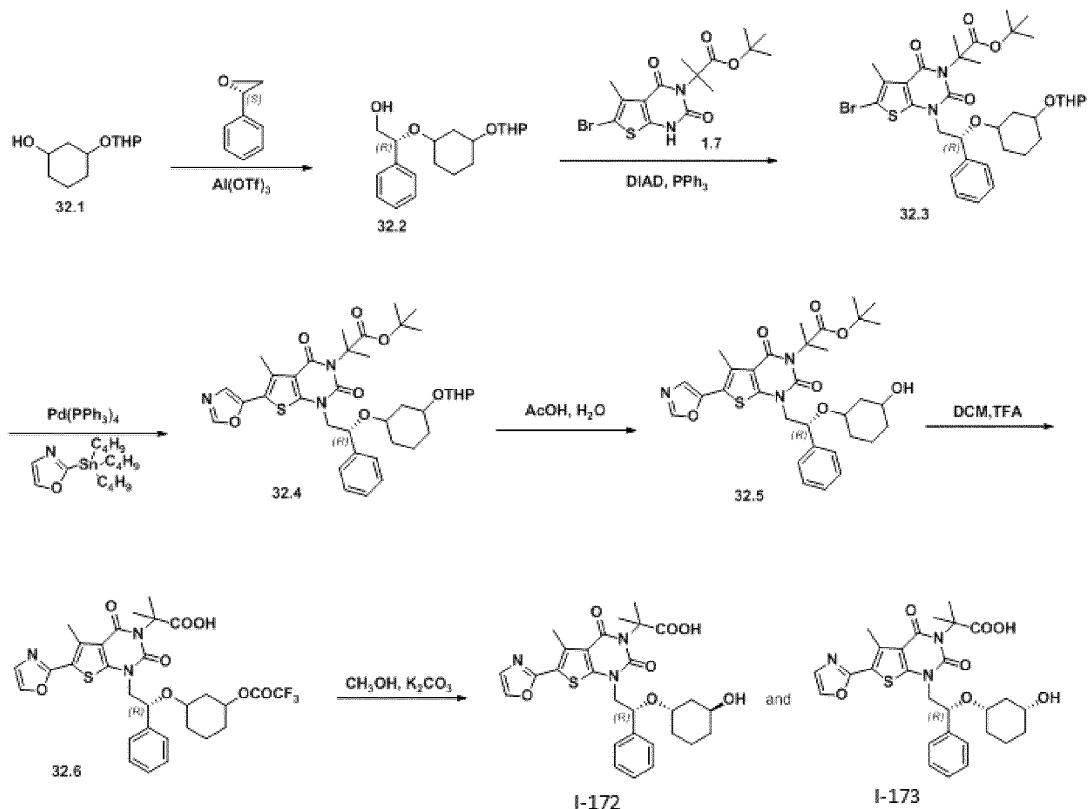
Datos analíticos del compuesto I-170: EM (ES): *m/z* 528 (M+H)⁺. RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,74-0,81 (m, 3H), 1,81 (m, 7H), 2,83 (s, 3H), 3,24 (m, 4H), 3,88 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,44 (m, 4H), 7,98 (s, 1H).

35

Datos analíticos del compuesto I-171: EM (ES): *m/z* 528 (M+H)⁺. RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,74-0,81 (m, 3H), 1,81 (m, 7H), 2,83 (s, 3H), 3,24 (m, 4H), 3,88 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,44 (m, 4H), 7,98 (s, 1H).

Ejemplo 32: Síntesis 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 el **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).

5



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 de 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).

10

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

15

20

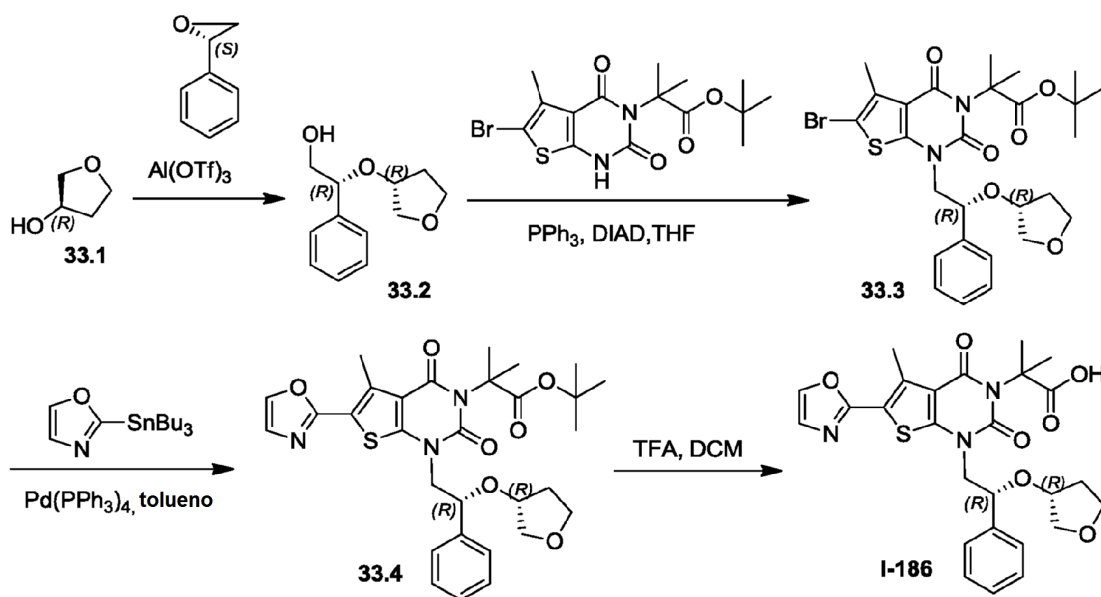
Datos analíticos del Compuesto I-172: EM (ES): m/z 554 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ 0,88 (m, 1H), 1,20 (m, 3H), 1,35 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,80 (m, 6H), 2,10 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 3,20 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 7,29 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 6,8, 14,4$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 7,6, 15,2$ Hz, 2H), 7,50 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,99 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).

25

Datos analíticos del Compuesto I-173: EM (ES): m/z 554 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ 1,20 (m, 3H), 1,35 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,82 (m, 6H), 2,04 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 3,47 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,70 (m, 1H), 4,33 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 5,05 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,35 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,43 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,99 (s, 1H).

30

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).

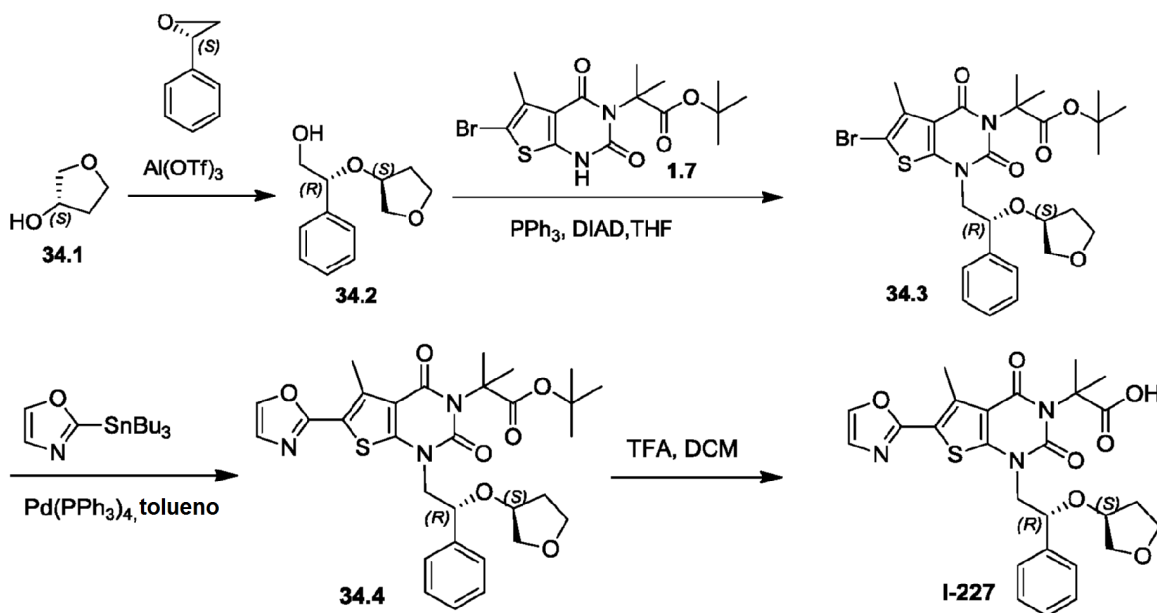


5

Síntesis del Compuesto 33.4. El Compuesto 33.4 se preparó a partir de 33.1 de manera análoga a la síntesis de Compuesto 14.4. Se aisló un sólido de color blanco con un rendimiento global del 6 % a partir de 33.1.

Síntesis del compuesto I-186. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso diclorometano (5 ml), 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 en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (100:1). El producto (100 mg) así obtenido se volvió a purificar mediante HPLC preparativa ultrarrápida 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 dio como resultado 72,7 mg (67 %) de Compuesto I-186 en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): m/z 526 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 548 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺. RMN ¹H (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-iloxi]-2-feniletil]-1H,2H,3H,4H-tieno [2,3-d]pirimidin-3-il]propanoico (I-227).



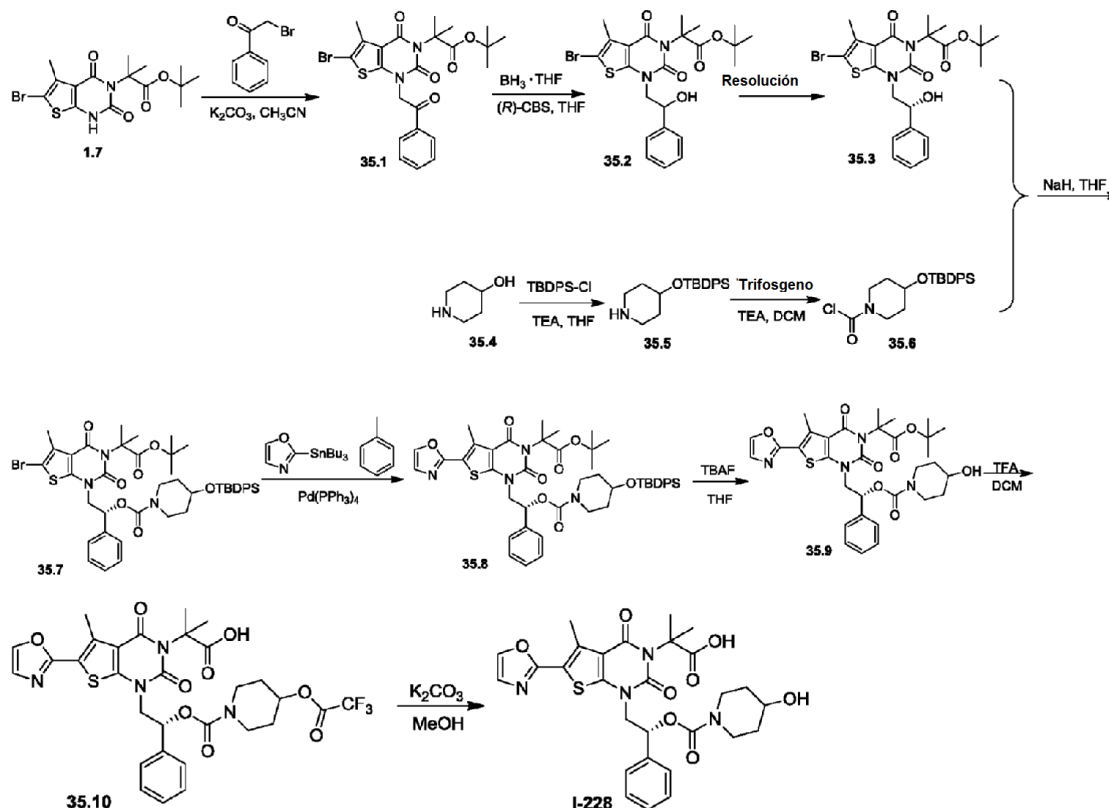
5

Síntesis del Compuesto 34.4. El Compuesto 34.4 se sintetizó de manera análoga a la síntesis de Compuesto 33.4. Se aisló un sólido de color blanco con un rendimiento global del 12 % a partir de 34.1.

Síntesis del compuesto I-227. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso 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 en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (100:1). El producto (120 mg) así obtenido se volvió a purificar mediante HPLC preparativa ultrarrápida 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 dio como resultado 53,3 mg (35 %) de Compuesto I-227 en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): m/z 526 ($\text{M}+\text{H}^+$), 548 ($\text{M}+\text{Na}^+$). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1,59-1,60 (m, 6H), 1,64-1,67 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 3,60-3,72 (m, 4H), 3,81-3,88 (m, 1H), 4,11-4,25 (m, 2H), 4,89-4,95 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,33-7,37 (m, 1H), 7,43 (t, $J = 7,6$, 2H), 7,51 (d, $J = 7,2$, 2H), 7,98 (s, 1H).

20

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).



5

Síntesis del Compuesto 35.5. En un matraz de fondo redondo de 250 ml se puso 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 retiraron por filtración. El filtrado se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). La purificación dio como resultado 1,1 g (8 %) de 4-[(terc-butildifenilsilil)oxi]piperidina en forma de un aceite incoloro.

10

Síntesis del Compuesto 35.6. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso una solución de 4-[(terc-butildifenilsilil)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 una noche a temperatura ambiente momento en que 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 con sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:4). La purificación dio como resultado 1,15 g (97 %) de 35.6 en forma de un aceite de color amarillo claro.

20

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 añadieron carbonato potásico (1,54 g, 11,14 mmol, 3,00 equiv.) y 2-bromo-1-feniletan-1-ona (770 mg, 3,87 mmol, 1,05 equiv.). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después, la reacción se detuvo mediante la adición de 20 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3x30 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 2x40 ml de cloruro sódico (sat.). La mezcla se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación dio como resultado 1,8 g (93 %) de **35.1** en forma de un sólido de color blanco.

25

Síntesis del Compuesto 35.2. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso 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 de la adición de una solución de BH₃-THF (4 ml, 1,50 equiv.) en tetrahidrofurano (5 ml) gota a gota con agitación durante 8 h. La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de 15 ml de NH₄Cl (sat.). La solución resultante se extrajo con 3x20 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 2x30 ml de cloruro sódico (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).

35

La purificación dio como resultado 1,4 g (93 %) de **35.2** en forma de un sólido de color blanco.

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 dio como resultado 0,98 g de **35.3** en forma de un sólido de color blanco.

Síntesis del Compuesto 35.7. A una solución de **35.3** (300 mg, 0,57 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió hidruro sódico (69 mg, 1,73 mmol, 3,00 equiv, 60 %) a 0 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 30 min y a continuación 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 una noche a temperatura ambiente. Después, la reacción se detuvo mediante la adición de 10 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3x20 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 2x20 ml de cloruro sódico (sat.). La mezcla se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:6). La purificación dio como resultado 360 mg (71 %) de **35.7** en forma de un sólido de color blanco.

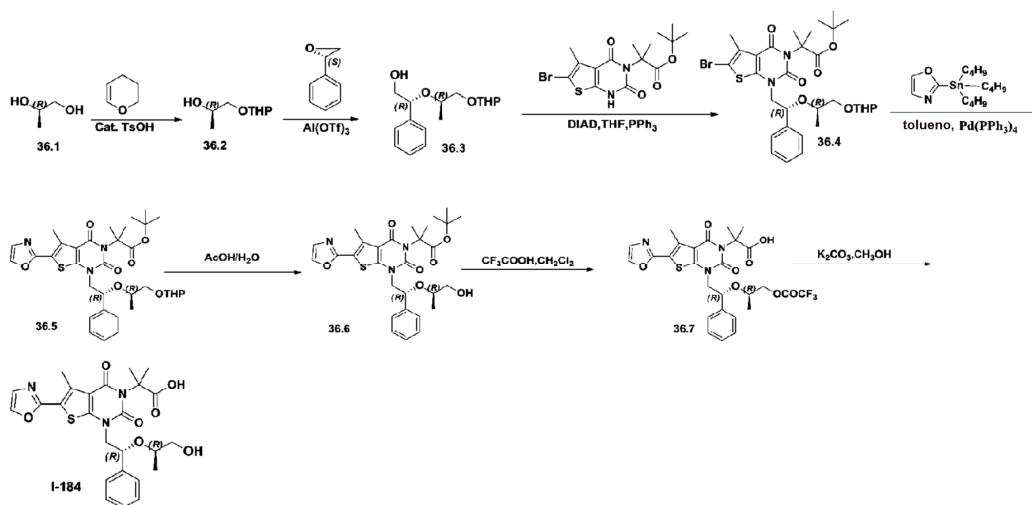
Síntesis del Compuesto 35.8. En un matraz de fondo redondo de 25 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso **35.7** (140 mg, 0,16 mmol, 1,00 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (28 mg, 0,02 mmol, 0,15 equiv.), 2-(tributilstannil)-1,3-oxazol (85 mg, 0,24 mmol, 1,51 equiv.) y tolueno (5 ml). La solución resultante se agitó durante una 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 dio como resultado 100 mg (72 %) de **35.8** en forma de un aceite incoloro.

Síntesis del Compuesto 35.9. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso tetrahidrofurano (5 ml) y **35.8** (100 mg, 0,11 mmol, 1,00 equiv.). Esto fue seguido de 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. Después, la reacción se detuvo mediante la adición de 0,5 ml de agua. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación dio como resultado 50 mg (69 %) de **35.9** en forma de un aceite de color amarillo.

Síntesis del Compuesto 35.10. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso 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 h a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (100:1). La purificación dio como resultado 40 mg (bruto) de **35.10** en forma de un aceite incoloro.

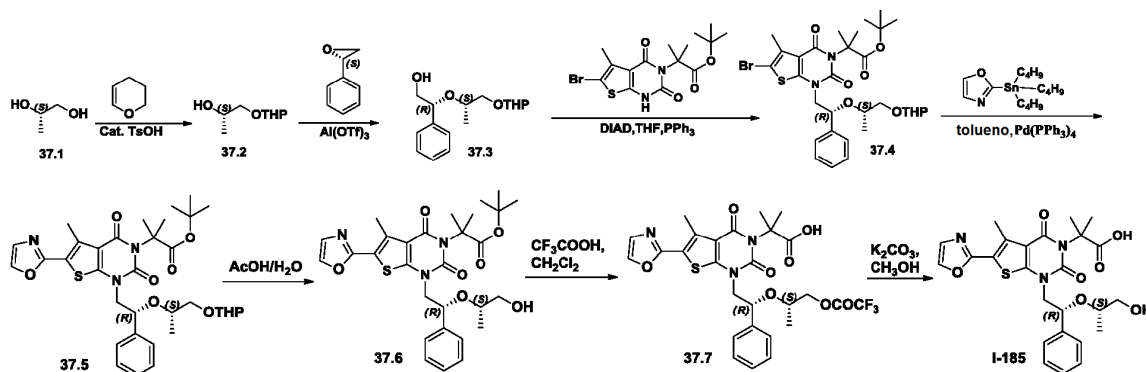
Síntesis del compuesto I-228. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso **35.10** (40 mg, 0,06 mmol, 1,00 equiv.), carbonato potásico (21 mg, 0,15 mmol, 2,58 equiv.) y metanol (5 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Los sólidos se retiraron por filtración. El valor del pH del filtrado se ajustó a 6 con TFA. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (100:1). La purificación dio como resultado 22,7 mg (66 %) de Compuesto **I-228** en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): *m/z* 583 (M+H)⁺. RMN ¹H (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).



5 El Compuesto **I-184** se preparó de manera análoga al Ejemplo 31. Purificación: La cromatografía en capa fina se reveló con diclorometano/metanol (40:1). Se aisló un sólido de color blanco con un rendimiento global del 0,17 % a partir de **36.1**. EM (ES): m/z 514 (M+H)⁺. RMN ¹H (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).

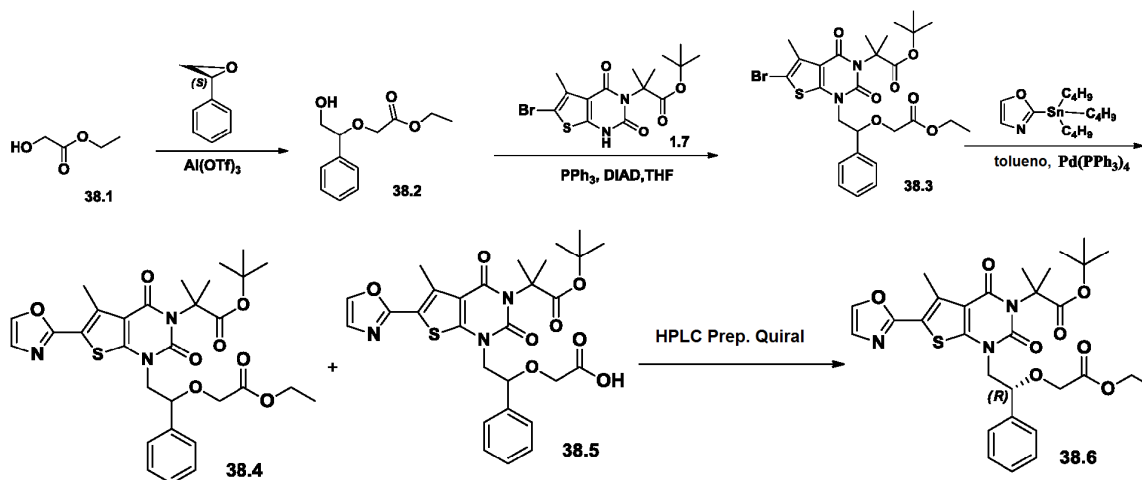
10 **Ejemplo 37: Síntesis de v2-[1-[(2R)-2-[[[(2S)-1-hidroxiopropan-2-il]oxi]-2-feniletil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-185).**



15 El Compuesto **I-185** se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 31. Se aisló un sólido de color blanco con un rendimiento global del 0,061 % a partir de **37.1**. EM (ES): m/z 514 (M+H)⁺. RMN ¹H (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).

20

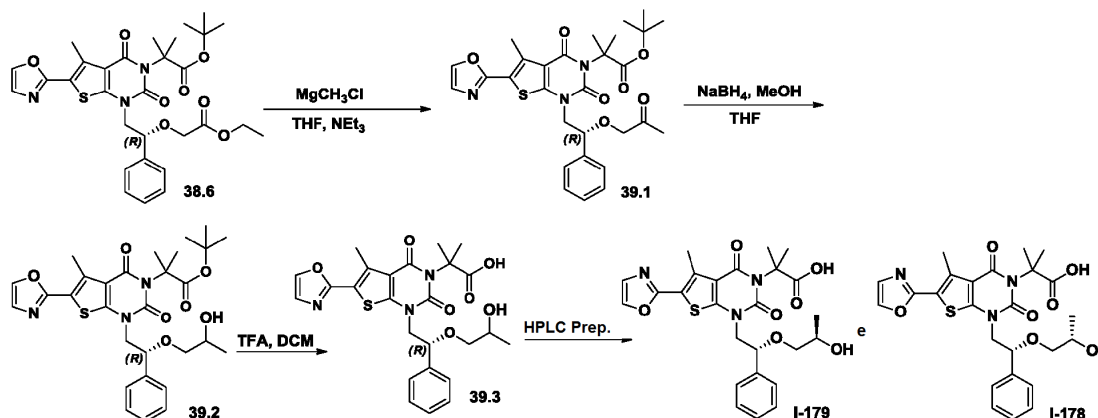
Ejemplo 38: Síntesis del Intermedio 38.6.



- 5 **Síntesis del Compuesto 38.4.** El Compuesto 38.4 se preparó a partir de 38.1 de manera análoga a la síntesis de Compuesto 14.4. Se aisló un sólido de color blanco con un rendimiento global del 16 % a partir de 1.7 (1,1 % a partir de 38.1). El subproducto 38.5 también se aisló.

- 10 **Síntesis del Compuesto 38.6.** Los enantiómeros de 38.4 (240 mg) se separaron por 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 al 25,0 % de etanol durante 25 min); detector: UV 220/254. Se obtuvieron 160 mg de un producto sólido de color blanco.

- 15 **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 (I-179) y el 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 (I-178).**



- 20 **Síntesis del Compuesto 39.1.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml se puso 38.6 (160 mg, 0,27 mmol, 1,00 equiv.), tetrahidrofurano (20 ml) y Et_3N (54.1 mg, 0,54 mmol, 2,00 equiv.). Esto fue seguido de la adición de cloro(metil)magnesio (0,26 ml, 3M) en porciones. La solución resultante se agitó durante 3 h a -50°C . La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de 20 ml de NH_4Cl (sat., aq). La solución resultante se extrajo con 2x30 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron con sulfato sódico 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 dio como resultado 40 mg (26 %) de 39.1 en forma de un sólido de color blanco.

- 30 **Síntesis del Compuesto 39.2.** En un matraz de fondo redondo de 25 ml se puso 39.1 (40 mg, 0,07 mmol, 1,00 equiv.), metanol (10 ml) y NaBH_4 (2.6 mg, 0,07 mmol, 0,98 equiv.). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después, la reacción se detuvo mediante la adición de 10 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 2x15 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron en un horno presión reducida. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). La

purificación dio como resultado 30 mg (75 %) de **39.2** en forma de un sólido de color blanco.

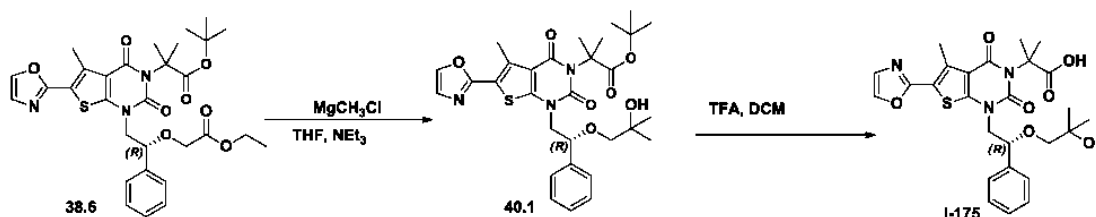
Síntesis del Compuesto 39.3. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se puso **39.2** (30 mg, 0,05 mmol, 1,00 equiv.), diclorometano (5 ml) y ácido trifluoroacético (1 ml). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de capa fina revelada con diclorometano/metanol (20:1) para proporcionar 20 mg (74 %) de **39.3** en forma de un sólido de color blanco.

Resolución de los Compuestos I-179 e I-178. Los enantiómeros de **39.3** (20 mg) se purificaron por HPLC preparativa en las siguientes condiciones (Waters): Columna: XBridge Prep Fenil OBD 5 μ m, 19*150 mm; fase móvil: agua (NH_4HCO_3 50 mM) y CH_3CN (CH_3CN al 5,0 % hasta el 95,0 % en 10 min, mantener al 95,0 % durante 2 min y después a 5,0 % durante 2 min); detector: UV 254/220 nm. La purificación dio como resultado 6,7 mg (34 %; tR = 8,55 min) de Compuesto **I-179** en forma de un sólido de color blanco y 2,3 mg (12 %, tR = 9,47 min) de Compuesto **I-178** en forma de un sólido de color blanco.

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

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

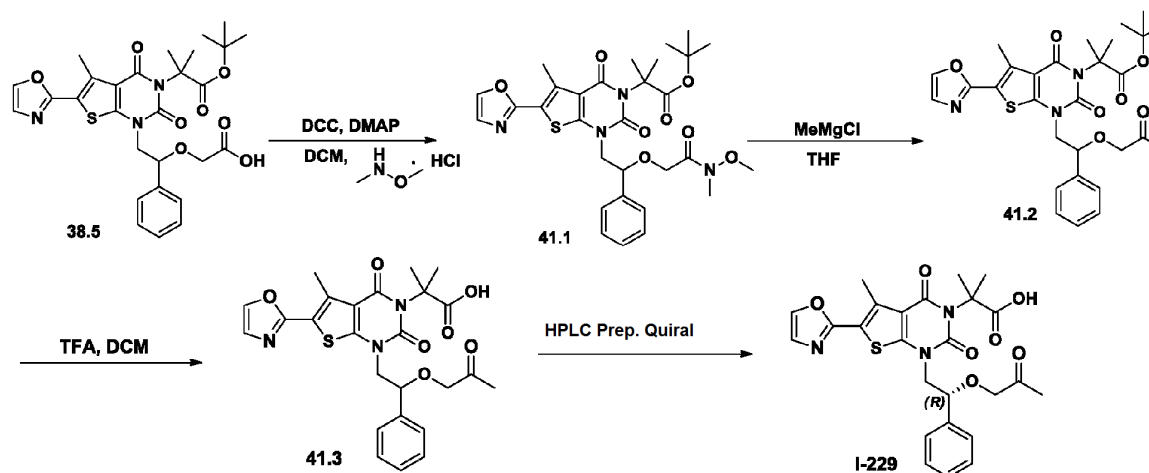
Ejemplo 40: Síntesis de ácido 2-[1-[(2R)-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-2-feniletíl]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-175).



Síntesis del Compuesto 40.1. En un matraz de fondo redondo de 25 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso intermedio **38.6** (160 mg, 0,27 mmol, 1,00 equiv.), tetrahydrofurano (10 ml), Et_3N (54,1 mg, 0,54 mmol, 2,00 equiv.). Esto fue seguido de 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. La reacción se inactivó a continuación 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 con sulfato sódico 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 dio como resultado 40 mg (26 %) de **40.1** en forma de un sólido de color blanco.

Síntesis del compuesto I-175. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se puso 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 en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (20:1). La purificación dio como resultado 23,4 mg (65 %) de Compuesto **I-175** en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): m/z 528 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. RMN ¹H (300 MHz, CD_3OD): δ 0,97 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,77 (s, 6H), 2,76 (s, 6H), 3,00 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,13 (d, J = 9,0Hz, 1H), 3,91 (dd, J = 14,4, 9,0 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 14,4, 3,9 Hz, 1H), 7,24-7,44 (m, 6H), 7,92 (s, 1H).

Ejemplo 41: Síntesis 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).



5

Síntesis del Compuesto 41.1. El Compuesto I-229 se preparó de manera análoga al Compuesto I-121 (Ejemplo 4). Se aislaron 100 mg (46 %) de 41.1 en forma de un sólido de color blanco.

10 **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 puso 41.1 (100 mg, 0,16 mmol, 1,00 equiv.) y tetrahidrofurano (10 ml). Esto fue seguido de 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 en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). La purificación dio como resultado 55 mg (59 %) de 41.2 en forma de un sólido de color blanco.

15

15 **Síntesis del Compuesto 41.3.** En un matraz de fondo redondo de 10 ml se puso ácido trifluoroacético (1 ml), 41.2 (55 mg, 0,10 mmol, 1,00 equiv.) y diclorometano (5 ml). La solución se agitó durante una 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 dio como resultado 10 mg (20 %) de 41.3 en forma de un sólido de color blanco.

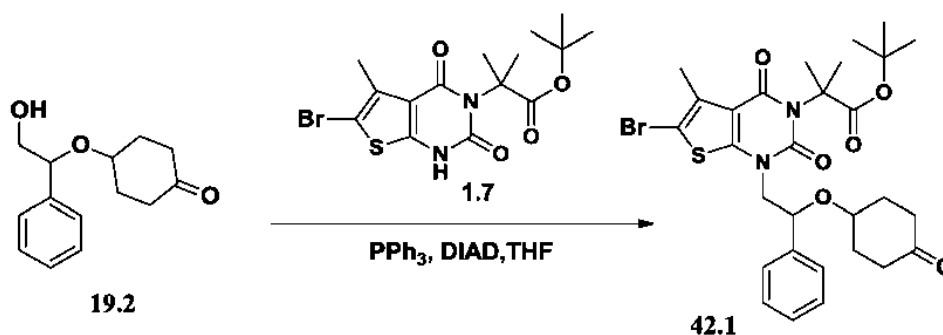
20

25 **Síntesis del compuesto I-229.** El producto en bruto (1 g) se purificó 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 (TFA al 0,1) (mantener al 15 % de etanol (TFA al 0,1 %) durante 30 min); detector: UV 220/254 nm. La purificación dio como resultado 3,0 mg (30 %) de Compuesto I-229 en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): m/z 512 (M+H)⁺. RMN ¹H (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).

25

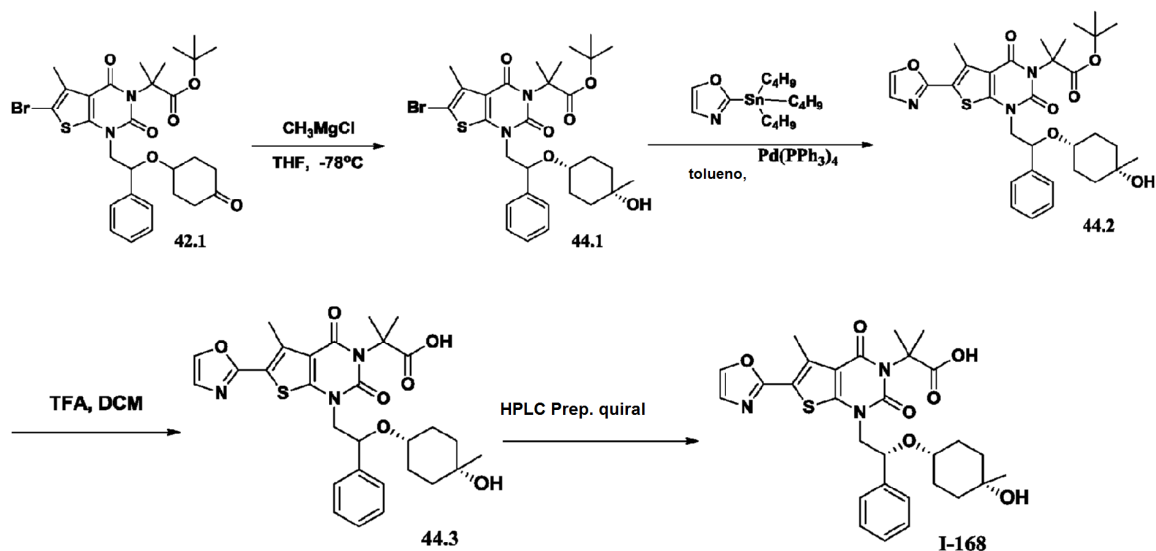
30 **Ejemplo 42: Síntesis del intermedio 42.1.**

30



35 **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 puso 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 después 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 dio como resultado 1 g (43 %) de intermedio 42.1 en forma de un sólido de color blanco.

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



5

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 puso intermedio **42.1** (500 mg, 0,81 mmol, 1,00 equiv.) y tetrahidrofurano (25 ml). Esto fue seguido de 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. La reacción se inactivó a continuación 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 con sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación dio como resultado 125 mg (24 %) de **43.1** en forma de un sólido de color blanco.

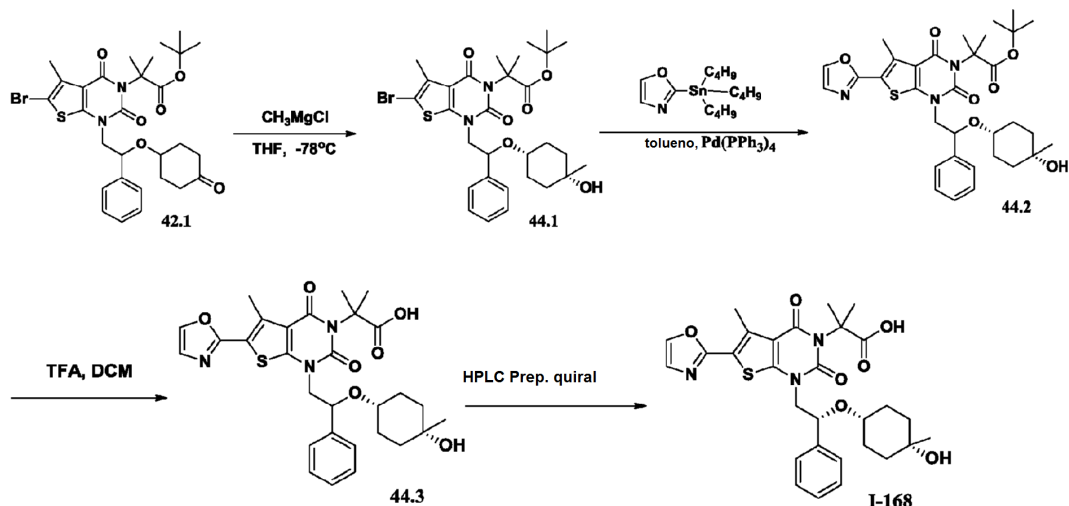
10

Síntesis del compuesto I-163. El Compuesto **I-163** se preparó a partir de **43.1** de una forma análoga al Ejemplo 14. Condiciones de purificación: Los enantiómeros de **43.3** (40 mg) se purificaron por HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): Columna: Chiralpak IC, 2×25 cm, $5 \mu\text{m}$; fase móvil: hexanos y etanol (mantener al 20,0 % de etanol durante 12 min); detector: UV 220/254 nm. Se obtuvieron 6,8 mg de producto (color blanco) con un rendimiento global del 0,13 % a partir de **42.1**. EM (ES): m/z 568 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 590 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺. RMN ^1H (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).

20

25

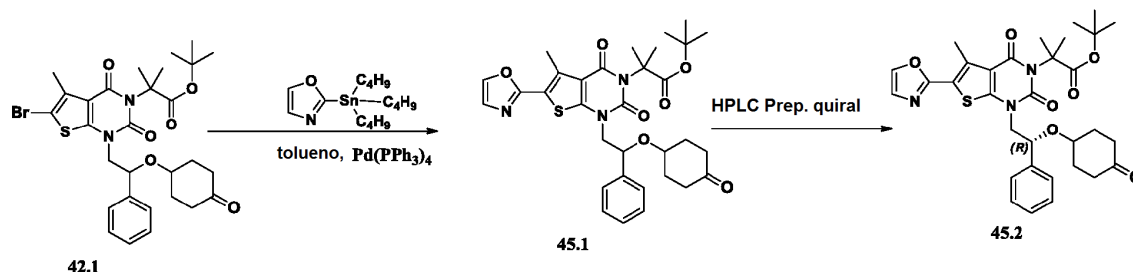
Ejemplo 44: Síntesis de ácido 2-(1-((R)-2-(((1*s*,4*S*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)oxi)-2-feniletil)-5-metil-6-(oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il)-2-metilpropanoico (I-168).



El Compuesto **I-168** se preparó de manera análoga al Ejemplo 43. Se aisló un sólido de color blanco con un rendimiento global del 5,1 % a partir de **42.1**. EM (ES): m/z 568 (M+H)⁺, 590 (M+Na)⁺. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): 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).

5

Ejemplo 45: Síntesis del intermedio 45.2.

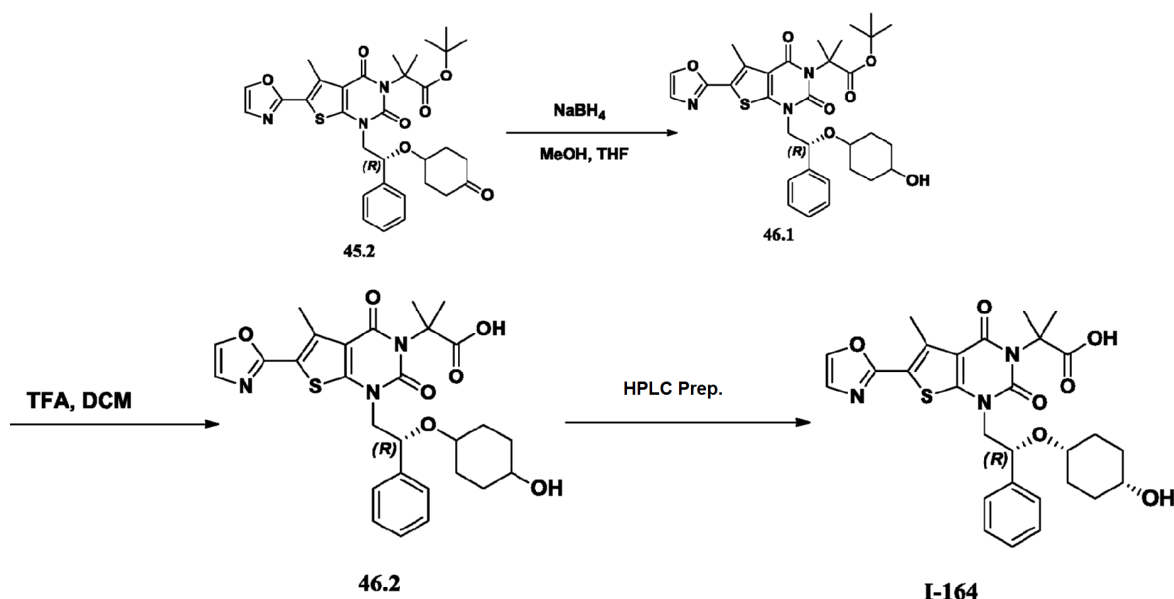


10 **Síntesis del Compuesto 45.1.** El Compuesto **45.1** se preparó a partir de 2-(tributilstannil)oxazol y **42.1** de manera análoga a la síntesis de **I-120** (Ejemplo 2). Se aisló un sólido de color blanco con un 45 % de rendimiento.

15 **Síntesis del intermedio 45.2.** Los enantiómeros de **45.1** racémico (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 (0.1 %TEA) e IPA (mantener al 25,0 % de IPA durante 40 min); detector: UV 220/254 nm. Se obtuvieron 80 mg (sólido blanco) del producto.

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

20



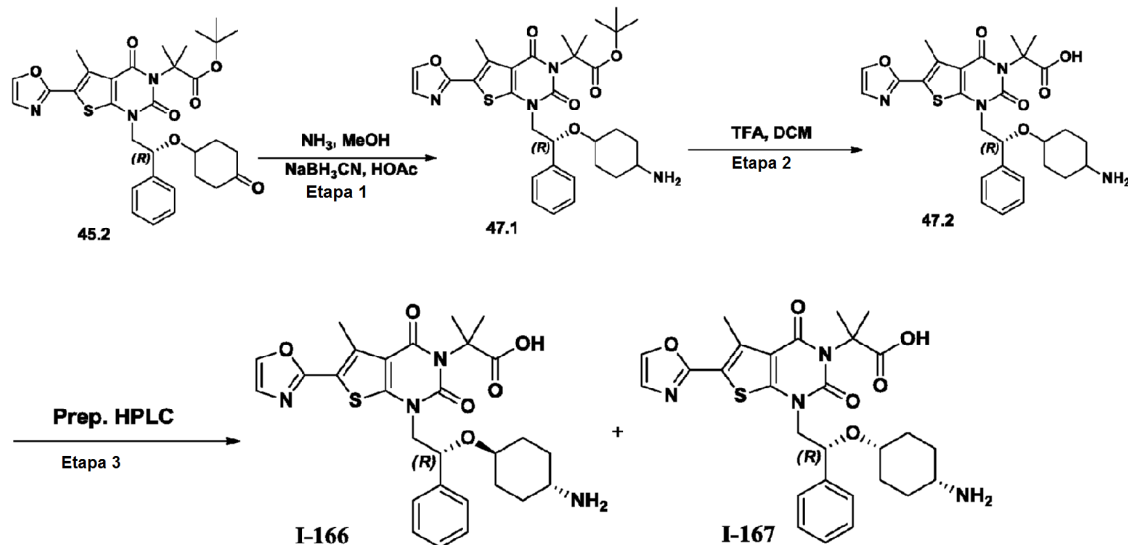
25 **Síntesis de 46.1.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso intermedio **45.2** (40 mg, 0,07 mmol, 1,00 equiv.), metanol (10 ml) y NaBH₄ (3,7 mg, 0,10 mmol, 1,53 equiv.). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente momento en que se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) para proporcionar 35 mg (87 %) de **46.1** en forma de un sólido de color blanco.

30 **Síntesis del compuesto I-164.** El Compuesto **I-164** se preparó a partir de **46.1** de una forma análoga al compuesto **2.5**. Se aisló un sólido de color blanco con un rendimiento del 28 % a partir de **46.1**. Condiciones de purificación: El producto en bruto (30 mg) se purificó por HPLC preparativa en las siguientes condiciones (Waters): Columna: XBridge Shield RP18 OBD, 5 μm, 19*150 mm; fase móvil: agua (NH₄HCO₃ 50 mM) y CH₃CN (CH₃CN al 6,0 % hasta el 50,0 % en 14 min); detector: UV 254/220 nm. La purificación dio como resultado 9 mg de Compuesto **I-164** (t_R = 7,86 min) en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): m/z 554 (M+H)⁺, 576 (M+Na)⁺, 617 (M+Na+CH₃CN)⁺.

35

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

5



Síntesis del Compuesto 47.1. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso 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 una noche a temperatura ambiente momento en que se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa con DCM /metanol (1:20) para proporcionar 26 mg (65 %) de **47.1** en forma de un sólido de color blanco.

10

Síntesis del Compuesto 47.2. El Compuesto **47.2** se preparó a partir de **47.1** de una forma análoga al compuesto **2.5**. Se aisló un sólido de color blanco con un 64 % de rendimiento.

15

Síntesis de los Compuestos I-166 e I-167. Los enantiómeros de **47.2** (15 mg) se separaron por HPLC preparativa en las siguientes condiciones (Waters): Columna: XBridge Shield RP18 OBD, 5 μm , 19*150 mm; fase móvil: agua (con NH_4HCO_3 50 mM) y CH_3CN (CH_3CN al 20,0 % hasta el 80,0 % en 25 min); detector: UV 254/220 nm. Se obtuvieron 0,6 mg de Compuesto **I-166** ($t_R = 18,73$ min; sólido de color blanco, 5,1 % de rendimiento a partir de **47.2**) y 0,5 mg de Compuesto **I-167** ($t_R = 22,06$ min; sólido de color blanco, 1,9 % de rendimiento a partir de **47.2**).

20

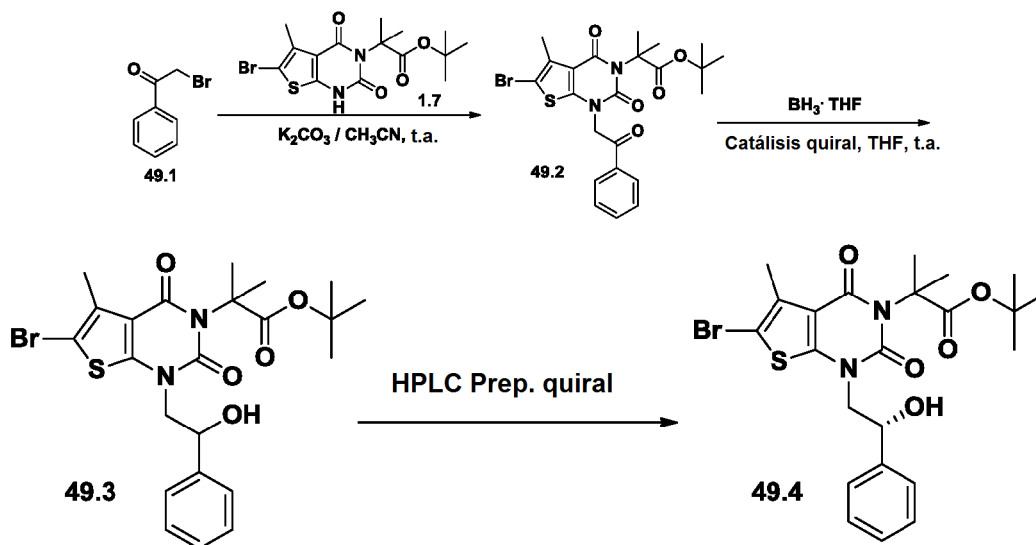
Datos analíticos del Compuesto I-166: EM (ES): m/z 553 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 0,82-0,86 (m, 2H), 1,09-1,26 (m, 12H), 1,76-1,95 (m, 10H), 2,77 (s, 3H), 3,41-3,70 (m, 2H), 4,96-5,01 (m, 2H), 7,23-7,47 (m, 6H), 7,93 (s, 1H).

25

Datos analíticos del Compuesto I-167: EM (ES): m/z 553 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 1,18 -1,78 (m, 14H), 1,90-1,95 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,86-2,91 (m, 1H), 3,45-3,51 (m, 1H), 3,92-3,96 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,85-5,04 (m, 1H), 7,25-7,57 (m, 6H), 7,95 (s, 1H).

30

Ejemplo de referencia 49: Síntesis del Intermedio 49.4.

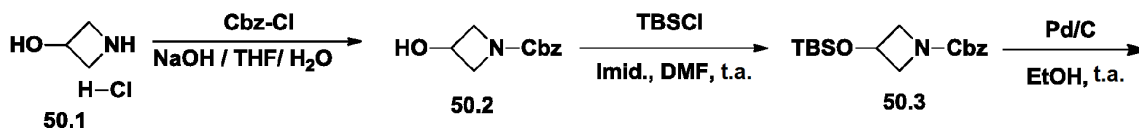


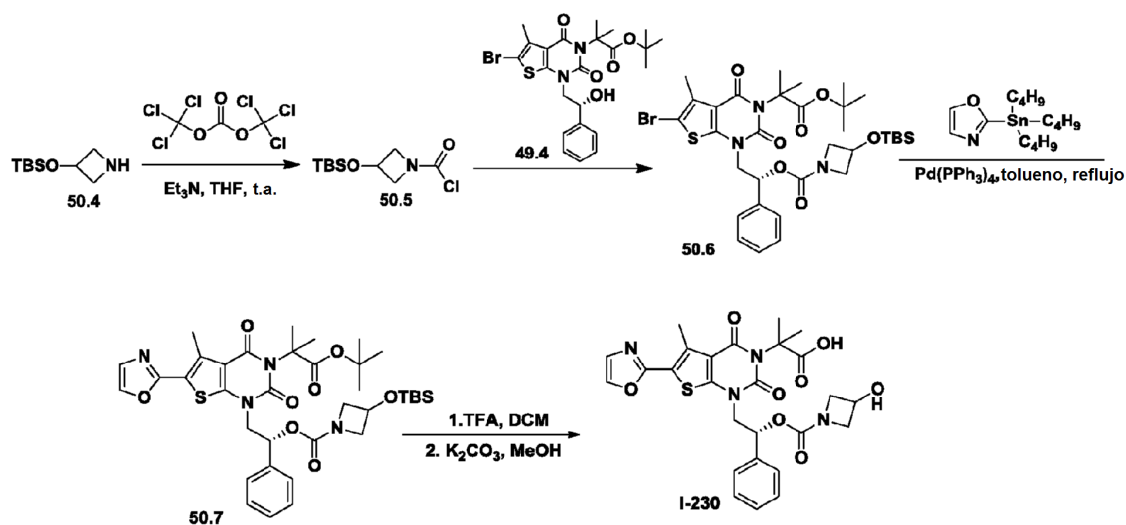
- 5 **Síntesis del Compuesto 49.2.** A una solución de 1.7 (1,5 g, 3,72 mmol, 1,00 equiv.) en CH_3CN (20 ml) se añadieron carbonato potásico (1,54 g, 11,14 mmol, 3,00 equiv.) y 2-bromo-1-feniletan-1-ona (770 mg, 3,87 mmol, 1,05 equiv.). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después, la reacción se detuvo 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 sódico (sat.), se secaron con sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5).
 10 La purificación dio como resultado 1,8 g (93 %) de 49.2 en forma de un sólido de color blanco.

- Síntesis del Compuesto 49.3.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso una solución de 49.2 (1,5 g, 2,88 mmol, 1,00 equiv.) and (R)-CBS (239 mg, 0,86 mmol, 0,30 equiv.) en tetrahidrofurano (15 ml). Esto fue seguido de la adición de una solución de BH_3 -THF (4 ml, 1,50 equiv.) en tetrahidrofurano (5 ml) gota a gota con agitación durante 8 h. La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de 15 ml de NH_4Cl (sat., ac.). La mezcla se extrajo con 3x20 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con 2x30 ml de cloruro sódico (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 dio como resultado 1,4 g (93 %) de 49.3 en forma de un sólido de color blanco.
 15
 20

- Síntesis del Compuesto 49.4.** Los enantiómeros del 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, 5*25 cm, 5 μm ; fase móvil: CO_2 (80 %), metanol (20 %); detector: UV 254 nm. La purificación dio como resultado 0,98 g de 49.4 en forma de un sólido de color blanco así como 0,3 g de 2-[6-bromo-1-[(2S)-2-hidroxi-2-feniletil]-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoato de terc-butilo, también en forma de un sólido de color blanco.
 25

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





Síntesis del Compuesto 50.2. A una solución de clorhidrato de azetidina-3-ol (2 g, 18,26 mmol, 1,00 equiv.) e hidróxido sódico (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 equiv.) gota a gota con agitación a 0 °C durante 30 min. La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después, la reacción se detuvo 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. La mezcla resultante se lavó con 2x40 ml de cloruro sódico (sat.). La mezcla se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). La purificación dio como resultado 2,0 g (53 %) de 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de bencilo (**50.2**) en forma de un líquido de color amarillo claro.

Síntesis del Compuesto 50.3. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso 3-hidroxiazetidina-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 una noche a temperatura ambiente. Después, la reacción se detuvo 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 sódico (sat.). La mezcla se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación dio como resultado 3,0 g (90 %) de 3-[(terc-butildimetilsilil)oxi]azetidina-1-carboxilato de bencilo (**50.3**) en forma de un líquido de color amarillo claro.

Síntesis del Compuesto 50.4. A una solución de 3-[(terc-butildimetilsilil)oxi]azetidina-1-carboxilato de bencilo (4,2 g, 13,06 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (15 ml) se añadió paladio sobre carbón activo (1,3 g, 0,30 equiv.) a 0 °C en un baño de agua con hielo. La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Los sólidos se retiraron por filtración. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar 2,2 g (90 %) de 3-[(terc-butildimetilsilil)oxi]azetidina (**50.4**) en forma de un líquido de color amarillo claro.

Síntesis del Compuesto 50.5. A una solución de ditriclorometil carbonato (2,38 g, 8,02 mmol, 1,50 equiv.) en diclorometano (20 ml) se añadió una solución de 3-[(terc-butildimetilsilil)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. La agitación se continuó durante 30 min momento en que se añadió una solución de trietilamina (810 mg, 8,00 mmol, 1,50 equiv.) en diclorometano (5 ml) gota a gota con agitación a 0 °C en 30 min. La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó a continuación 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 sódico (sat.), se secaron con sulfato sódico 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 dio como resultado 1,3 g (97 %) de cloruro de 3-[(terc-butildimetilsilil)oxi]azetidina-1-carbonilo en forma de un líquido de color amarillo claro.

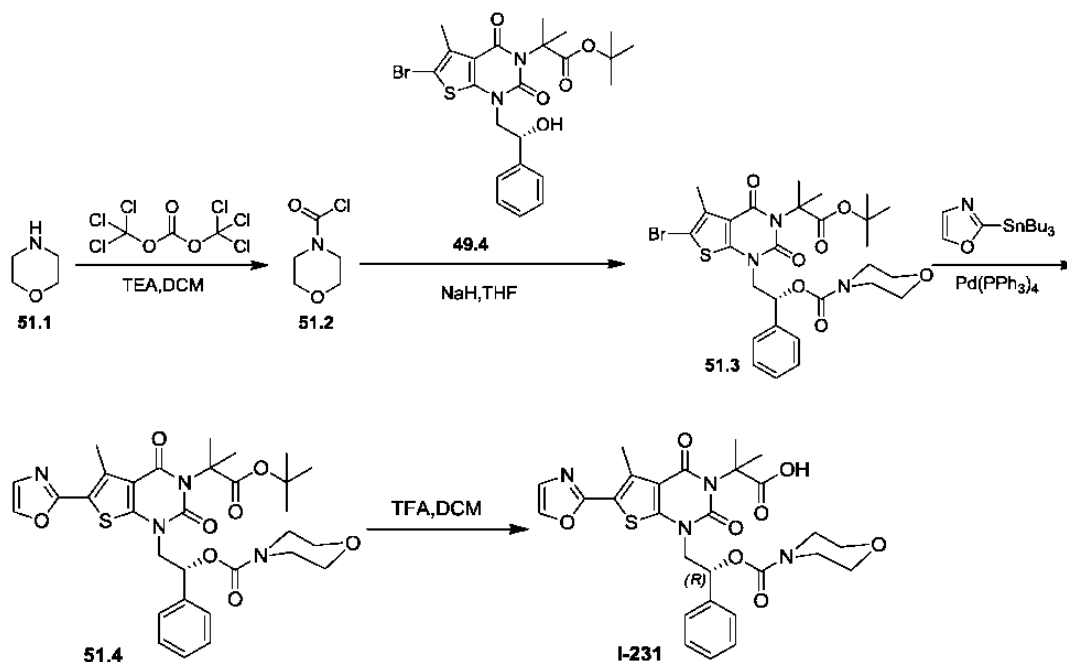
Síntesis del Compuesto 50.6. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 50 ml se puso una solución de **49.4** (200 mg, 0,38 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (10 ml). Esto fue seguido de la adición de hidruro sódico (46 mg, 1,15 mmol, 3,00 equiv, 60 %) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 0,5 h a 0 °C. A esto se le añadió una solución de cloruro de 3-[(terc-butildimetilsilil)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 una noche a temperatura ambiente. Después, la reacción se detuvo mediante la adición de 10 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3x20 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 2x20 ml de salmuera. La mezcla se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con EP/AE (6/1). La purificación dio como resultado 220 mg (78 %) de **50.6**

en forma de un sólido de color blanco.

Síntesis del Compuesto 50.7. En un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado con nitrógeno se puso 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-(tributilstannil)-1,3-oxazol (181 mg, 0,51 mmol, 1,20 equiv.). La solución resultante se calentó a reflujo durante una 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 dio como resultado 0,190 g (62 %) de **50.7** en forma de un sólido de color blanco.

Síntesis del Compuesto I-230. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso 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 momento en que se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 5 ml de metanol. El valor del pH de la solución se ajustó a 10 con carbonato potásico. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto en bruto (150 mg) se purificó por 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, a continuación hasta el 95 % en 2 min, a continuación hasta el 5 % en 2 min); detector: UV 254/220 nm. se obtuvieron 56,5 mg (39,5 %) de **I-230** en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): *m/z* 555 (M+H)⁺. RMN ¹H (300MHz, 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).

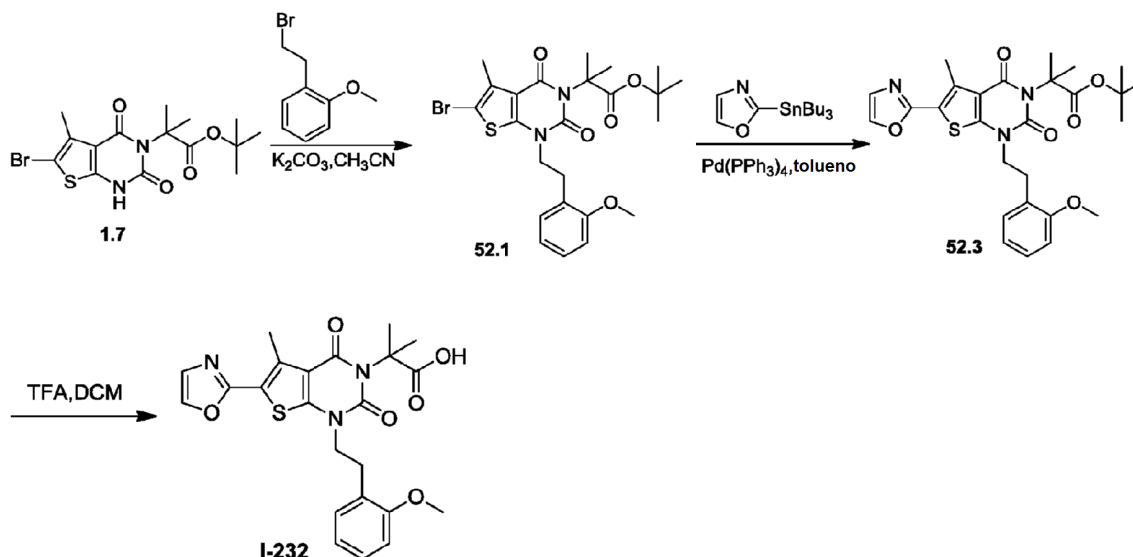
Ejemplo 51: Síntesis de ácido 2-metil-2-[5-metil-1-[(2R)-2-[(mofolin-4-il)carboniloxi]-2-feniletil]-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]propanoico (I-231).



Síntesis del Compuesto 51.2. En un matraz de fondo redondo de 500 ml se puso carbonato de ditriclorometilo (10,2 g, 34,37 mmol, 1,50 equiv.) y diclorometano (100 ml). Esto fue seguido de 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 le añadió TEA (4,2 g, 41,51 mmol, 1,81 equiv.) gota a gota con agitación a 0 °C durante 3 min. La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se lavó a continuación mediante la adición de 100 ml de agua. La mezcla se secó con sulfato sódico anhidro. Los sólidos se retiraron por filtración. 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 dio como resultado 2,238 g (65 %) de cloruro de morfolina-4-carbonilo en forma de un aceite de color amarillo claro.

Síntesis del compuesto I-231. El Compuesto **I-231** se preparó a partir de **51.3** y 2-(tributilstannil)-1,3-oxazol de manera análoga a **I-133** (Ejemplo 9). Se aisló un sólido de color blanco con un rendimiento global del 9 %. EM (ES): *m/z* 569 (M+H)⁺. RMN ¹H (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).

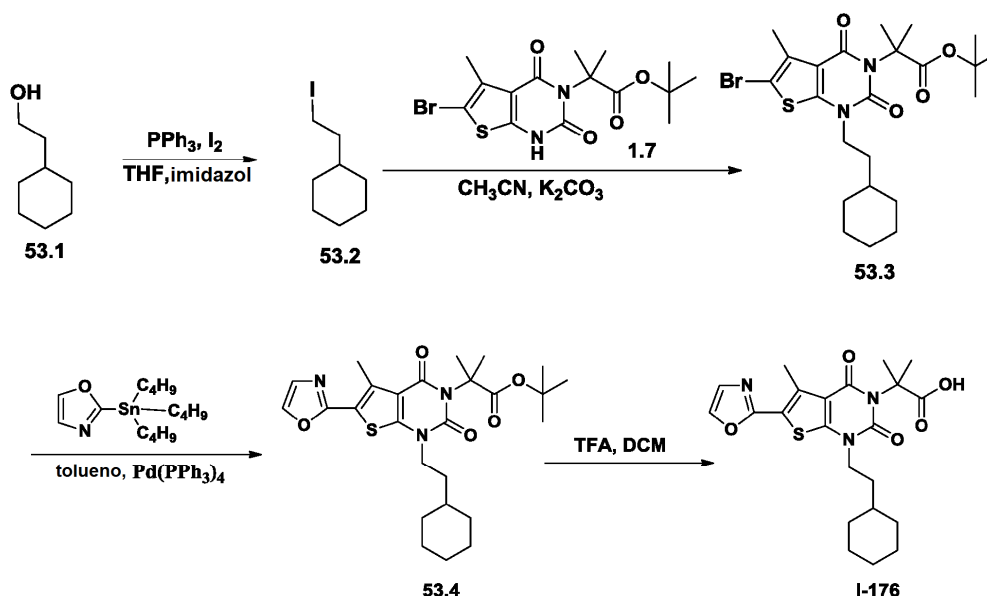


5

El Compuesto **I-232** se preparó de manera análoga a **I-133** (Ejemplo 9). Se aisló un sólido de color blanco con un rendimiento global del 33 % a partir de **1.7**. EM (ES): m/z 470 (M+H)⁺. RMN ¹H (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).

10

Ejemplo de referencia 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).



15

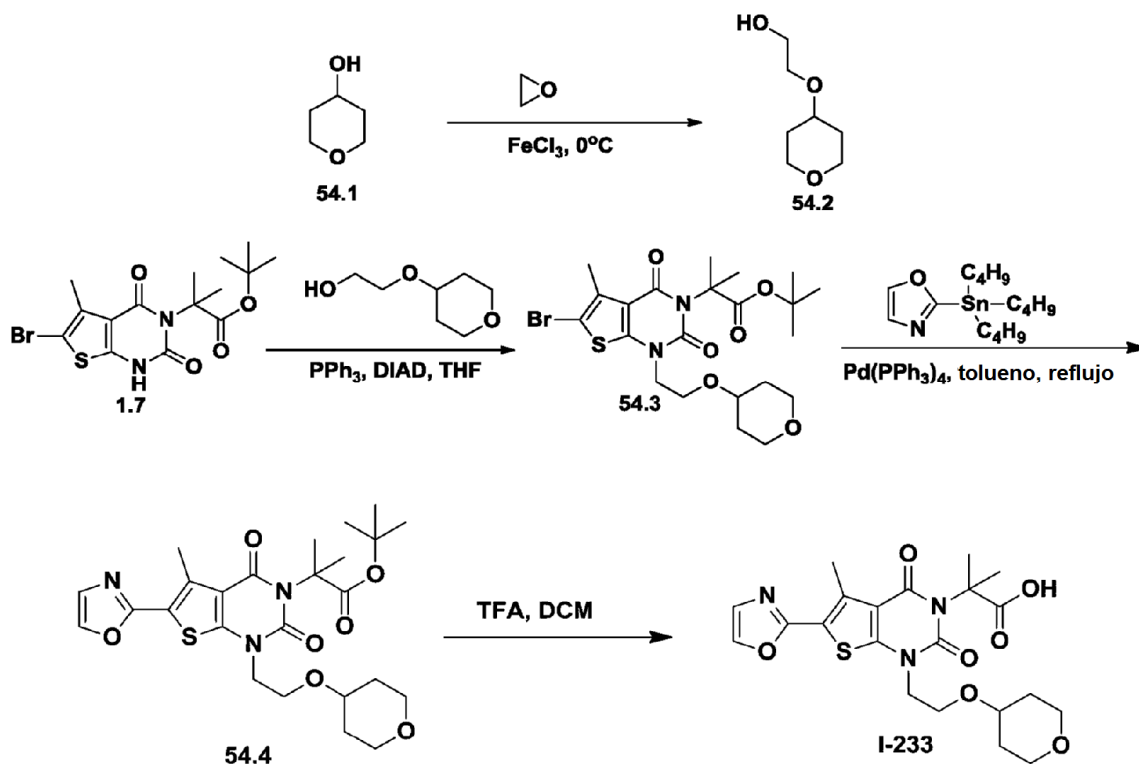
Síntesis del Compuesto 53.2. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml se puso 2-ciclohexiletan-1-ol (3 g, 23,40 mmol, 1,00 equiv.), imidazol (2 g, 29,41 mmol, 1,26 equiv.), PPh₃ (8 g, 30,50 mmol, 1,30 equiv.), tetrahidrofurano (60 ml) y I₂ (7,7 g, 30,31 mmol, 1,30 equiv.). La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de 100 ml de bicarbonato sódico (sat.). La solución resultante se extrajo con 2x100 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con éter de petróleo. La purificación dio como resultado 4,4 g (79 %) de (2-yodoetil)ciclohexano en forma de un aceite incoloro.

25

Síntesis del compuesto I-176. El Compuesto **I-176** se sintetizó de manera análoga a **I-133** Ejemplo 9. Se aisló un sólido de color blanco con un rendimiento global del 34 % a partir de **1.7**. EM (ES): m/z 446 (M+H)⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 0,94 (m, 2H), 1,27 (m, 5H), 1,63 (m, 12H), 2,73 (s, 3H), 3,85 (t, 2H), 7,36 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 12,34 (s a, 1H).

5

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



10

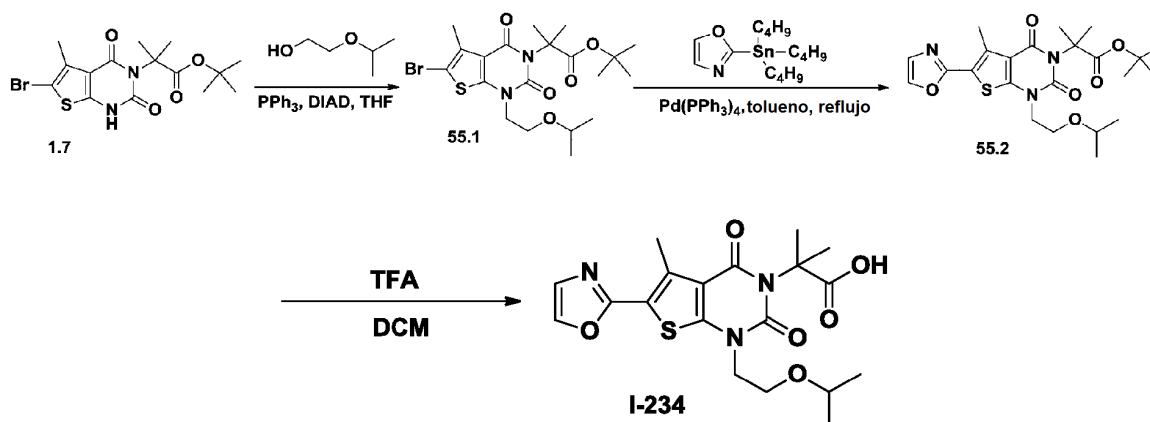
Síntesis del Compuesto 54.2. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml, se puso FeCl_3 (800 mg, 4,94 mmol, 0,10 equiv.). Esto fue seguido de la adición de oxan-4-ol (5 g, 48,96 mmol, 1,00 equiv.) a 0°C . A esto se le añadió oxirano (20 ml) gota a gota con agitación a 0°C . La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, la reacción se detuvo mediante la adición de 10 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 2x50 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 dio como resultado 2,25 g (bruto) de 2-(oxan-4-iloxi)etan-1-ol (**54.2**) en forma de un aceite incoloro.

15

Síntesis del compuesto I-233. El Compuesto **I-233** se preparó de manera análoga al Compuesto **14.5**. Se aisló un sólido de color blanco con un rendimiento global del 11 % a partir de **1.7**. Purificación: la cromatografía en capa fina se reveló con diclorometano/metanol (30:1:0.15). EM (ES): m/z 464 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD_3OD): δ 7,99 (1H, s), 7,29 (1H, s), 4,17-4,15 (2H, t, $J = 4,4$ Hz), 3,87-3,85 (2H, t, $J = 4,4$ Hz), 3,79-3,75 (2H, m), 3,61-3,58 (1H, m), 3,50-3,33 (2H, m), 2,82 (3H, s), 1,81 (8H, s), 1,53-1,31 (2H, m).

25

Ejemplo de referencia 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).

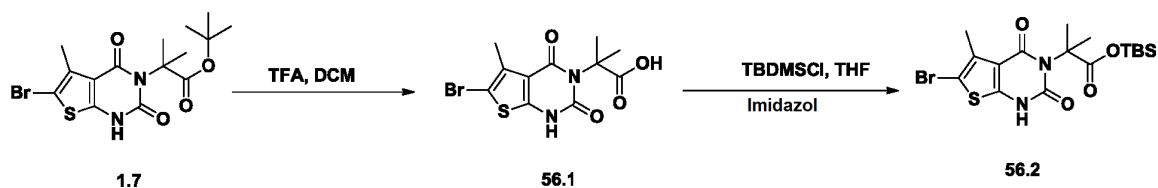


5

El Compuesto **I-234** se preparó a partir de **1.7** y 2-(propan-2-iloxi)etan-1-ol de manera análoga al Compuesto **14.5**. Se aisló un sólido de color 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 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. RMN ¹H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,09-1,11 (d, 6H), 1,87 (s, 6H), 2,84 (s, 3H), 3,57-3,63 (m, 1H), 3,72-3,76 (t, 2H), 4,03-4,10 (t, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,68 (s, 1H).

10

Ejemplo de referencia 56: Síntesis del Intermedio 56.2.

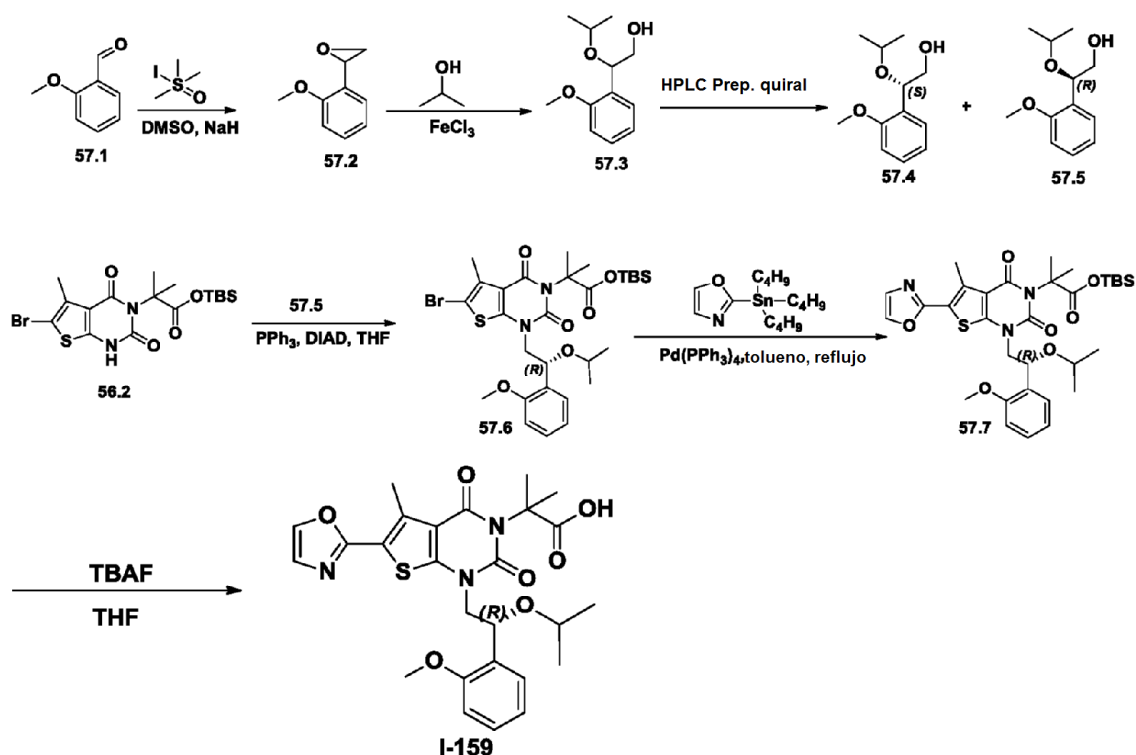


15 **Síntesis del Compuesto 56.1.** En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se puso **1.7** (4 g, 9,92 mmol, 1,00 equiv.), diclorometano (100 ml) y ácido trifluoroacético (20 ml). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío. La purificación dio como resultado 3,3 g (bruto) de **56.1** en forma de un sólido de color blanco.

20 **Síntesis del intermedio 56.2.** En un matraz de fondo redondo de 250 ml se puso **56.1** (3,3 g, 9,51 mmol, 1,00 equiv.), tetrahidrofurano (60 ml), imidazol (775 mg, 10,37 mmol, 1,2 equiv.) y TBDMSCl (1,7 g, 11,26 mmol, 1,18 equiv.). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice y se eluyó con EP/AE (10/1) para proporcionar 3,9 g (89 %) de **56.2** en forma de un sólido de color blanco.

25

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).



5

Síntesis del Compuesto 57.2. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1000 ml se puso DMSO (400 ml) e hidruro sódico (7 g, 175,00 mmol, 1,19 equiv, 60 %). Esto fue seguido de 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 le añadió una solución de 2-metoxibenzaldehído (20 g, 146,90 mmol, 1,00 equiv.) en DMSO (100 ml) gota a gota con agitación a 15 °C. La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó a continuación 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 con sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. La purificación dio como resultado 14 g (63 %) de 2-(2-metoxifenil)oxirano en forma de un aceite de color amarillo.

10

15

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

20

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 calidad HPLC (mantener al 5 % de etanol durante 12 min); detector: UV 220/254 nm. Se obtuvieron 3,3 g de 57.5 (tR = 8 min).

25

Síntesis del Compuesto 57.6. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml se puso 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 de 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 una noche a temperatura ambiente y después 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 dio como resultado 4,2 g (bruto) de 57.6 en forma de un sólido de color amarillo.

30

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 puso 57.6 (4,2 g, 6,42 mmol, 1,00 equiv.), tolueno (100 ml), 2-(tributilstannil)-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 una 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 dio como resultado 1,15 g (impuro) de 57.7 en forma de un sólido de color amarillo.

35

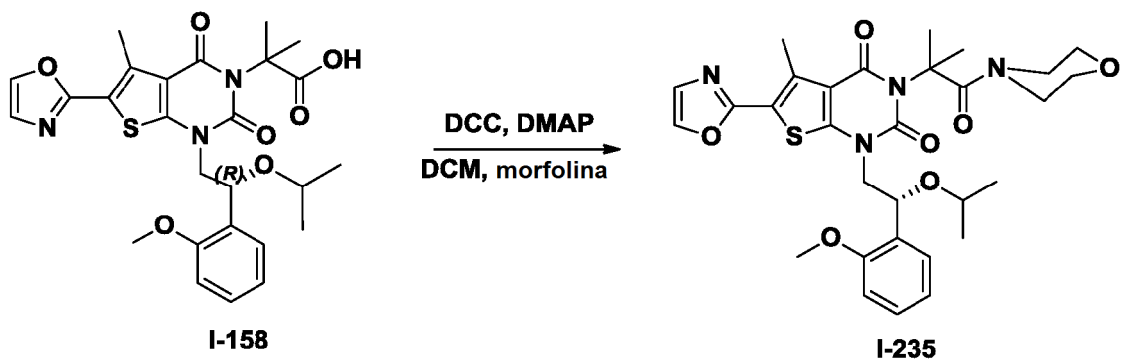
Síntesis del compuesto I-159. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se puso 57.7 (1,15 g, 1,79 mmol, 1,00 equiv.), tetrahidrofurano (20 ml) y TBAF3H₂O (306 mg, 0,97 mmol, 0,54 equiv.). La solución resultante se agitó durante 15 min a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). La purificación dio como resultado 583 mg (62 %) de Compuesto I-159 en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): m/z 528 (M+H)⁺, 550 (M+Na)⁺, 591 (M+Na+CH₃CN)⁺. RMN ¹H (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).

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).



El Compuesto I-174 se preparó a partir del Compuesto I-158 usando el método del Ejemplo 4. Purificación: la cromatografía en capa fina se reveló con diclorometano/metanol (20:1). Se aisló un sólido de color blanco con un 52 % de rendimiento. EM (ES): m/z 527 (M+H)⁺, 549 (M+Na)⁺. RMN ¹H (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).



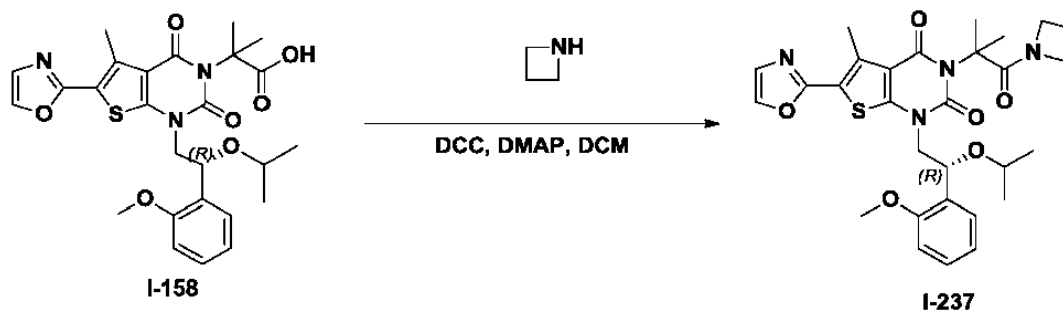
El Compuesto I-235 se preparó a partir del Compuesto I-158 y morfolina usando el método del Ejemplo 4. Purificación: HPLC preparativa (Waters) en las siguientes condiciones: Columna: XBridge Prep Fenil OBD, 5 μm, 19*150 mm; fase móvil, agua (NH₄HCO₃ 50 mM) y CH₃CN (CH₃CN al 5,0 % hasta el 95,0 % en 10 min, mantener a 95,0 % durante 2 min, hasta el 5,0 % en 2 min); detector: UV 254, 220 nm. Se obtuvieron 34,2 mg (60 %) de Compuesto I-235. RMN ¹H (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).



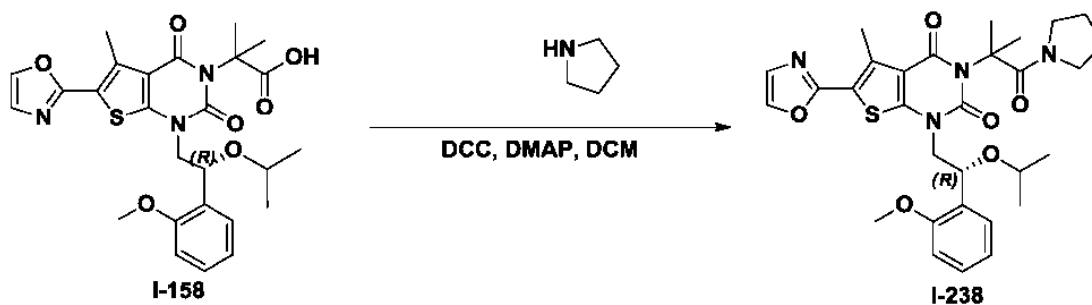
5 El Compuesto **I-236** se preparó a partir del Compuesto **I-158** y clorhidrato de etilamina usando el método del Ejemplo 4. Purificación: HPLC preparativa (Waters) en las siguientes condiciones: Columna: XBridge Prep Fenil OBD, 5 μm , 19*150 mm; fase móvil, agua (NH_4HCO_3 50 mM) y CH_3CN (CH_3CN al 5,0 % hasta el 95,0 % en 10 min, mantener a 95,0 % durante 2 min, hasta el 5,0 % en 2 min); detector: UV 254, 220 nm. EM (ES): m/z 577 ($\text{M}+\text{Na}^+$). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1,13-1,15 (m, 9H), 1,77 (d, 6H), 2,79 (s, 3H), 3,26 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 4,10 (m, 2H), 5,34 (m, 1H), 6,89-7,01 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,97 (s, 1H).

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



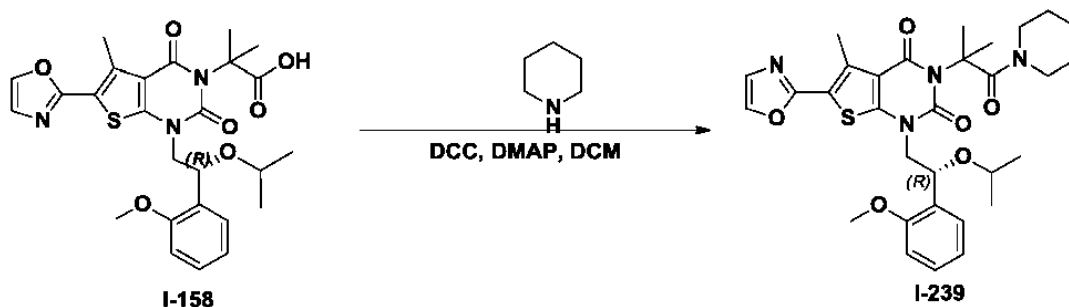
15 El Compuesto **I-237** se preparó a partir del Compuesto **I-158** y azetidina usando el método del Ejemplo 4. Purificación: La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (40:1). La purificación dio como resultado 38,3 mg (48 %) de Compuesto **I-237** en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): m/z 568 ($\text{M}+\text{H}^+$), 589 ($\text{M}+\text{Na}^+$). RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 1,05 (t, 6H), 1,76 (s, 6H), 2,19-2,27 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 3,41-3,55 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,06-4,17 (m, 6H), 5,35-5,39 (t, 1H), 6,94-7,04 (m, 2H), 7,26-7,32 (m, 2H), 7,50-7,51 (d, 1H), 7,99 (s, 1H).

20 **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).**



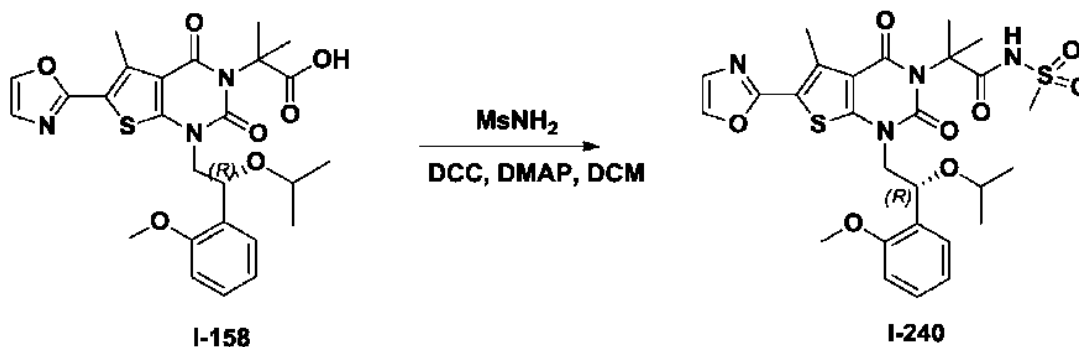
25 El Compuesto **I-238** se preparó a partir del Compuesto **I-158** y pirrolidina usando el método del Ejemplo 4. Purificación: La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (40:1). La purificación dio como resultado 41,6 mg (50 %) de Compuesto **I-238** en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): m/z 603 ($\text{M}+\text{Na}^+$). RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 1,03-1,07 (m, 6H), 1,77-1,82 (m, 10H), 2,80 (s, 3H), 3,09-3,15 (m, 2H), 3,46-3,56 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 4,15 (s a, 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).



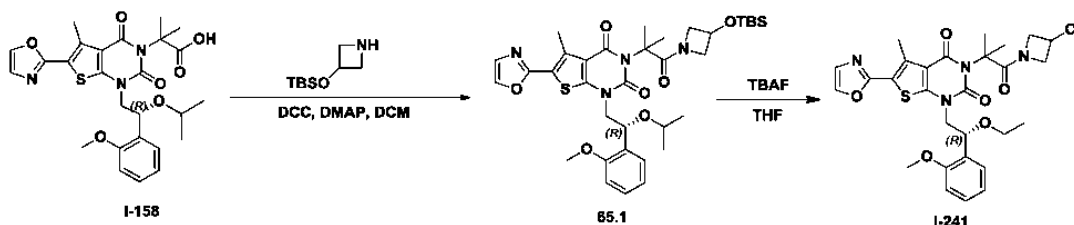
5 El Compuesto **I-239** se preparó a partir del Compuesto **I-158** y piperidina usando el método del Ejemplo 4. Purificación: La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (40:1). La purificación dio como resultado 41,6 mg (49 %) de Compuesto **I-239** en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): m/z 617 (M+Na)⁺. RMN ¹H (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).

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).



15 El Compuesto **I-240** se preparó 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 en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (40:1). La purificación dio como resultado 13,6 mg (16 %) de Compuesto **I-240** en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): m/z 605 (M+H)⁺, 627 (M+Na)⁺. RMN ¹H (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).

20 **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).

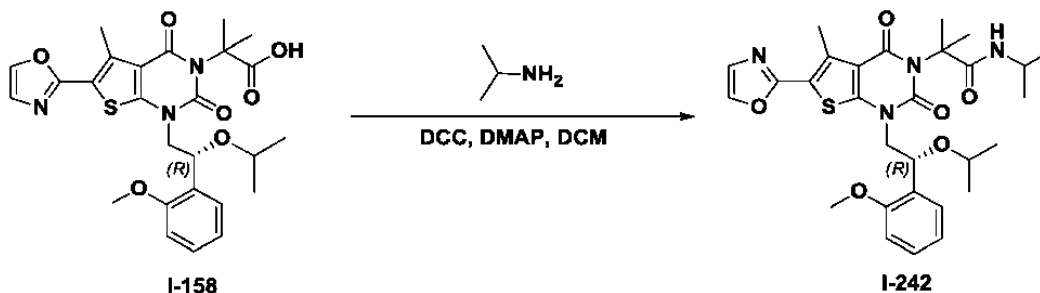


30 **Síntesis del Compuesto 65.1.** El Compuesto **65.1** se preparó a partir del Compuesto **I-158** y 3-[(terc-butildimetilsilil)oxi]azetidina usando el método del Ejemplo 4, salvo que la irradiación de microondas a 50 °C fue la fuente de calor. Purificación: La mezcla resultante se concentró al vacío.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

35 **Síntesis del compuesto I-241.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml se introdujo **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 h a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con

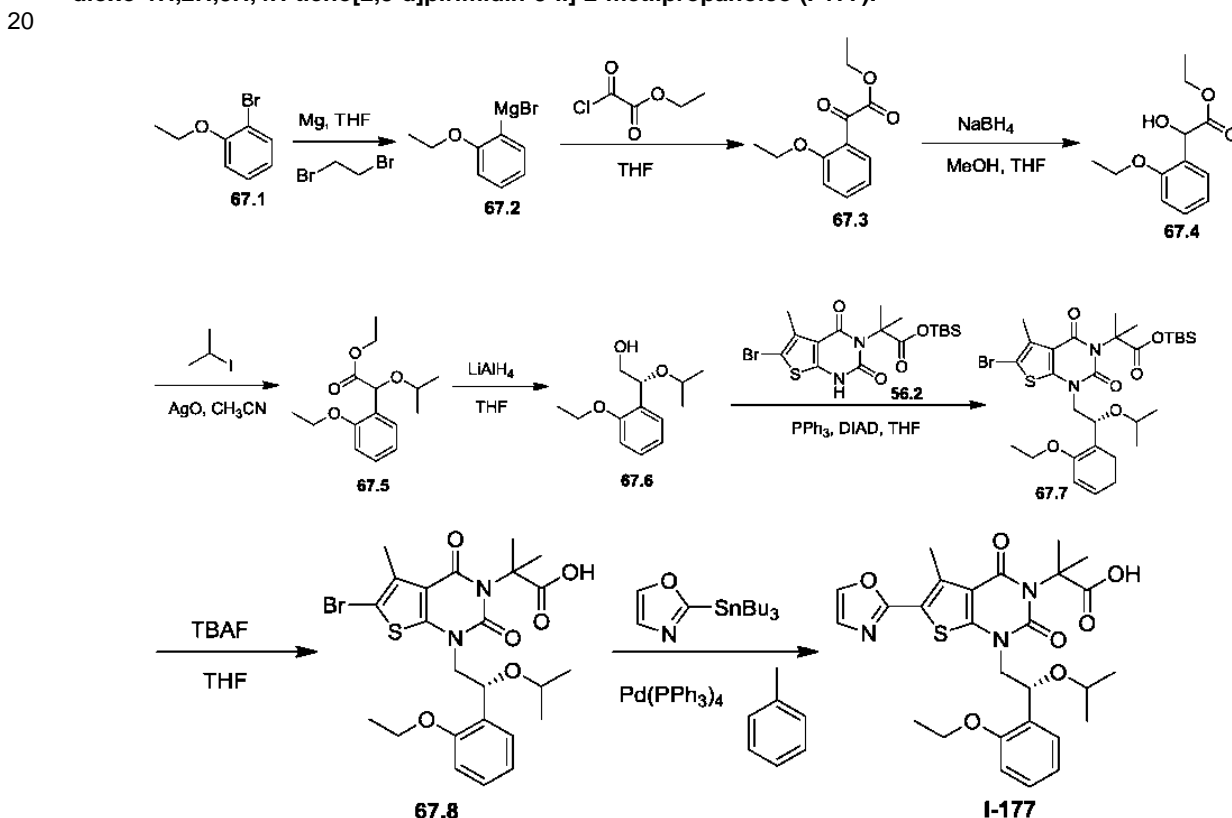
diclorometano/metanol (30:1). La purificación dio como resultado 53,6 mg (64 %) de Compuesto **I-241** en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): m/z 605 ($M+Na$)⁺. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 1,03-1,07 (m, 6H), 1,74-1,75 (d, 6H), 2,83 (s, 3H), 3,47-3,55 (m, 1H), 3,76-3,80 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 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).

5 **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).**



10 El Compuesto **I-242** se preparó 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 en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (40:1). La purificación dio como resultado 31,5 mg (39 %) de Compuesto **I-242** en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): m/z 591 ($M+Na$)⁺. RMN ¹H (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).

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



25 **Síntesis del Compuesto 67.2.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml se puso Mg (1,55 g) y 10 ml de tetrahydrofurano. A continuación 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, un segundo lote de 1-bromo-2-etoxibenceno (9 g) disuelto en 40 ml de THF se añadió gota a gota. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se usó directamente en la siguiente etapa.

Síntesis del Compuesto 67.3. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml se puso tetrahidrofurano (20 ml) y 2-cloro-2-oxoacetato de etilo 17 g, 124,51 mmol, 2,51 equiv.). Esto fue seguido de 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. La reacción se inactivó a continuación 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 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 dio como resultado 8,5 g (77 %) de **67.3** en forma de un aceite incoloro.

Síntesis del Compuesto 67.4. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml se puso metanol (10 ml), etil 2-(2-etoxifenil)-2-oxoacetato (8,5 g, 38,25 mmol, 1,00 equiv.) y tetrahidrofurano (50 ml). Esto fue seguido de 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. Después, la reacción se detuvo 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 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 dio como resultado 7,1 g (83 %) de **67.4** en forma de un aceite incoloro.

Síntesis del Compuesto 67.5. En un matraz de fondo redondo de 250 ml se puso 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 equiv.). La solución resultante se agitó durante una noche a 40 °C. Los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100). La purificación dio como resultado 1,3 g (15 %) de **67.5** en forma de un aceite incoloro.

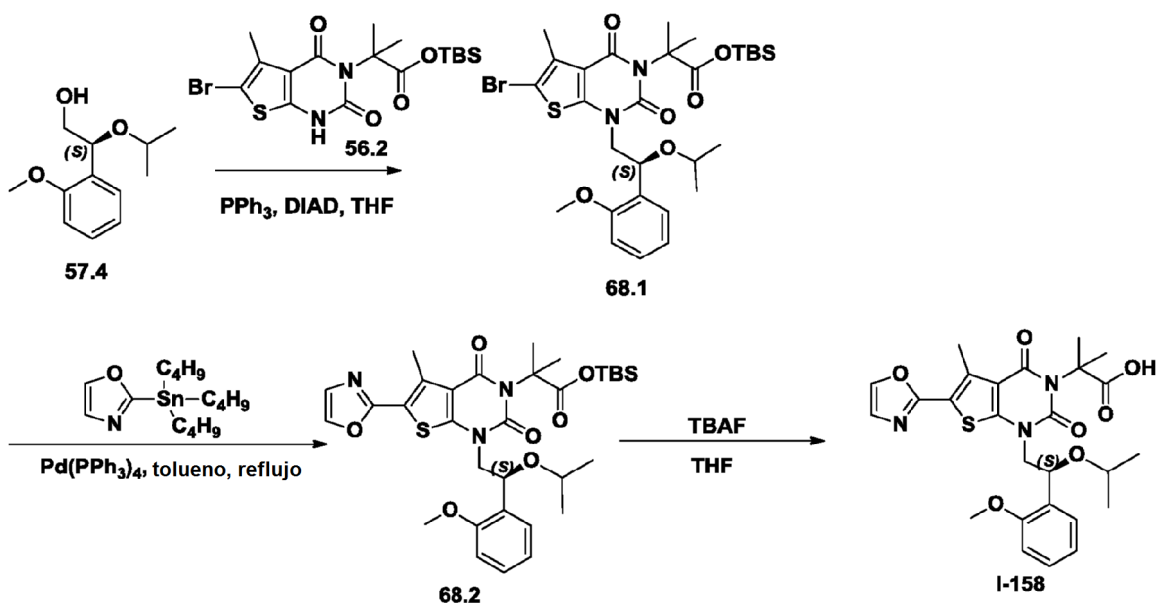
Síntesis del Compuesto 67.6. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 50 ml se puso tetrahidrofurano (20 ml) y **67.5** (1,3 g, 4,88 mmol, 1,00 equiv.). A continuación se añadió LiAlH₄ (186 mg, 4,90 mmol, 1,00 equiv.) se a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 30 min a 0 °C. La reacción se inactivó a continuación 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 se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20). El producto en bruto se purificó 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 2,0 % de etanol durante 11 min); detector: UV 220/254nm. La purificación dio como resultado 0,35 g (32 %) de **67.6** en forma de un sólido de color amarillo.

Síntesis del Compuesto 67.7. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso 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 una noche a temperatura ambiente y después 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 dio como resultado 400 mg (bruto) de **67.7** en forma de un aceite de color amarillo.

Síntesis del Compuesto 67.8. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso 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. Después, la reacción se detuvo 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 dio como resultado 350 mg (bruto) de **67.8** en forma de un aceite de color amarillo.

Síntesis del compuesto I-177. El Compuesto **I-177** se preparó a partir de **67.8** y 2-(tributilstannil)-1,3-oxazol de acuerdo con 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 dio como resultado 106.1 mg (31 %) de Compuesto **I-177** en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): *m/z* 542 (M+H)⁺, 564 (M+Na)⁺. RMN ¹H (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).

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 (I-158).

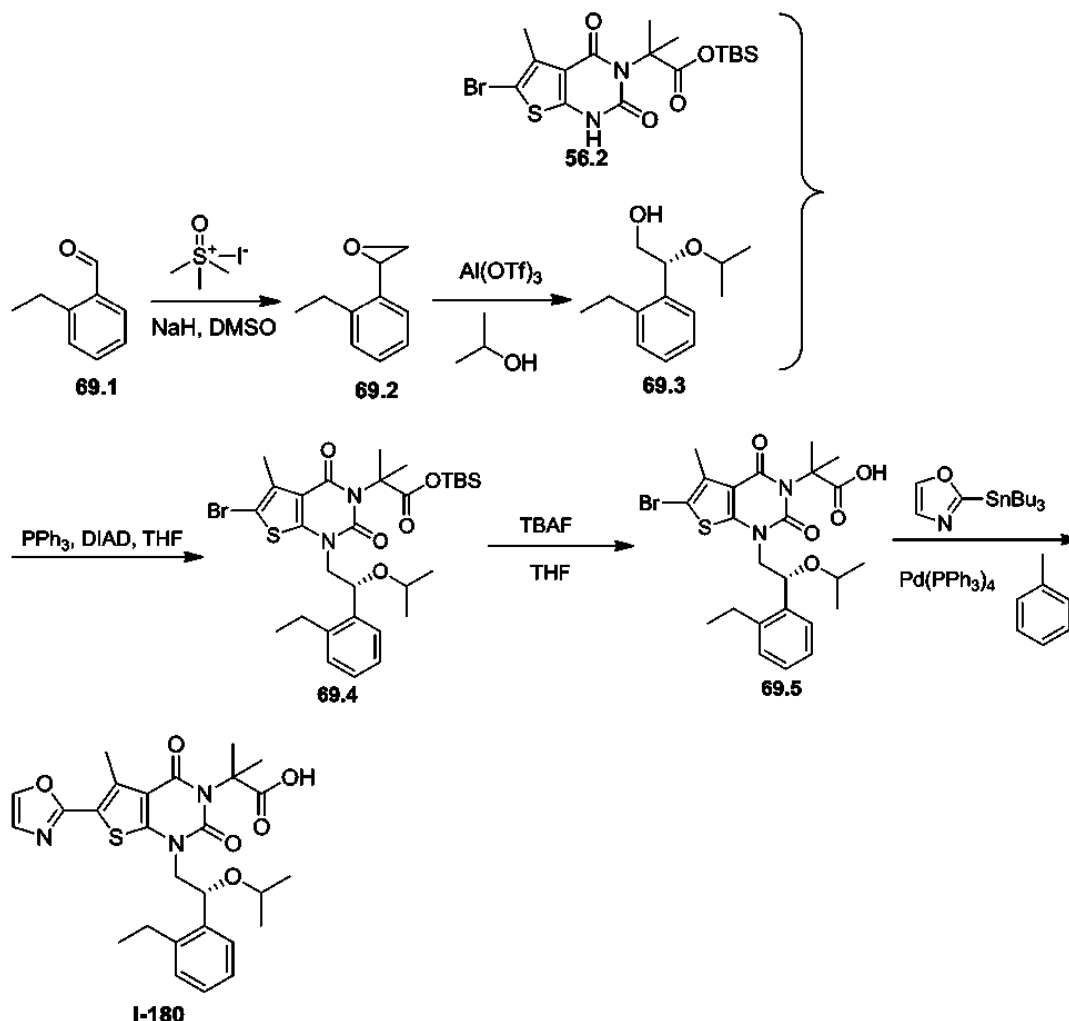


5

El Compuesto **I-158** se preparó a partir de **57.4** and 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 %) de Compuesto **I-158** en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): m/z 528 ($\text{M}+\text{H}^+$), 550 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 591 ($\text{M}+\text{Na}+\text{CH}_3\text{CN}^+$). RMN ¹H (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).

10

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).



5

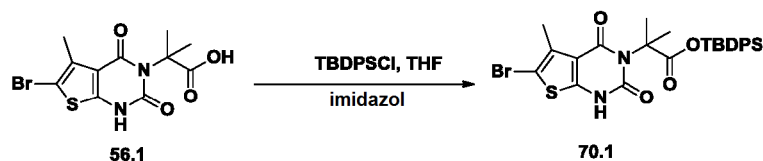
Síntesis del Compuesto 69.2. El Compuesto 69.2 se preparó a partir de 69.1 usando el mismo método que para la síntesis de 57.2. Se aisló un aceite incoloro con rendimiento cuantitativo.

10 **Síntesis del Compuesto 69.3.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso Al(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. Después, la reacción se detuvo mediante la adición de 1 ml de agua. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100).
15 A partir 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*25 cm, 5 μm; fase móvil: hexanos (TEA al 0,2 %) e IPA (mantener al 2,0 % de IPA durante 11 min); detector: UV 220/254 nm. Se recogió el segundo pico en eluir. La concentración proporcionó 1,2 g (21 %) de 69.3 en forma de un aceite de color amarillo.

20 **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 (11 % de rendimiento global a partir de 56.2) de Compuesto I-180 en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): *m/z* 526 (M+Na)⁺, 589 (M+H+CH₃CN)⁺. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): 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).

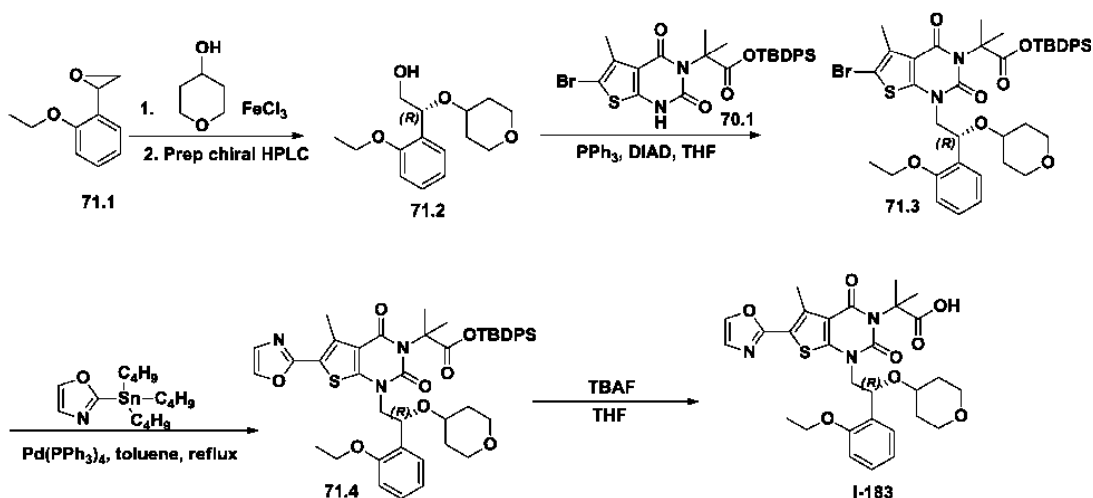
25

Ejemplo de referencia 70: Síntesis del Intermedio 70.1.



- 5 El intermedio **70.1** se preparó de manera análoga a intermedio **56.2**. Se aisló un sólido de color blanco con un 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).



10

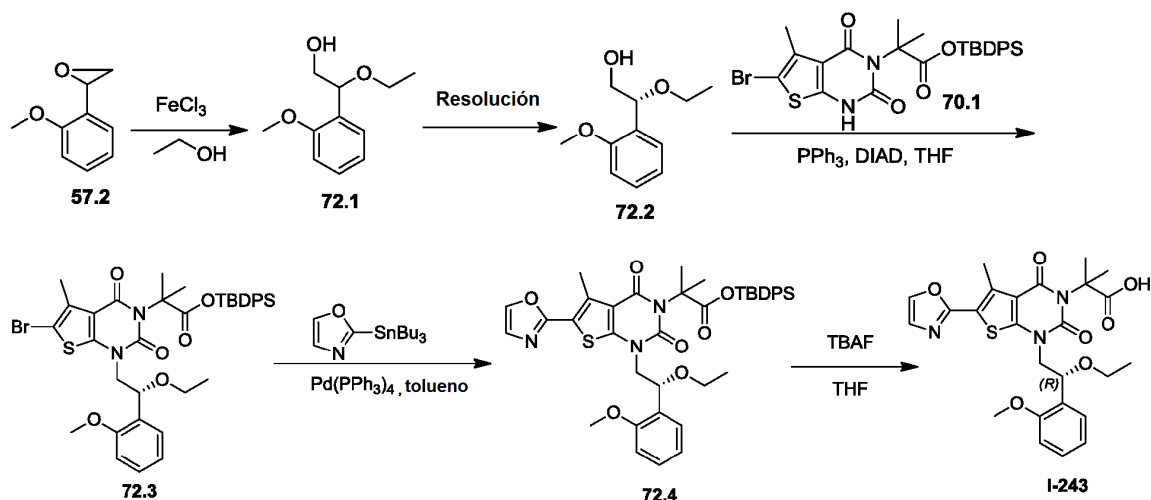
Síntesis del Compuesto 71.2. El Compuesto **71.2** se sintetizó usando el método para la síntesis de **20.1**. Purificación: El residuo obtenido tras la elaboración se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) para obtener un producto racémico puro. A continuación, los enantiómeros se separaron mediante HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): Columna: Lichrom OD-H 2*25 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** en forma de un aceite incoloro.

15

Síntesis del Compuesto I-183. El Compuesto **I-183** se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el Ejemplo 57. Purificación: El material en 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 por HPLC preparativa en las siguientes condiciones ((Waters): Columna: XBridge Prep C18 OBD, 5 µm, 19*150 mm; fase móvil: agua (con NH4HCO3 50 mM) y CH3CN (CH3CN al 20,0 % hasta el 50,0 % en 10 min, hasta el 95,0 % en 2 min, hasta el 20,0 % en 2 min); detector: UV 254, 220 nm. La purificación dio como resultado 0,046 g (12 % a partir de **70.1**) de Compuesto **I-183** en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): m/z 606 (M+Na)⁺ 606. RMN ¹H (CD₃OD, 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).

30

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 (I-243).



5

Síntesis del Compuesto 72.2. El Compuesto **72.2** se preparó de manera análoga al Compuesto **57.5**, sustituyendo etanol por isopropanol en la etapa de apertura del epóxido. Purificación: El producto en bruto (1,5 g) se purificó 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 5,0 % de etanol durante 12 min); detector: UV 220/254 nm. Se recogió el segundo pico. Se obtuvieron 0,59 g (36 % a partir de **57.2**) de **72.2** en forma de un sólido de color blanco.

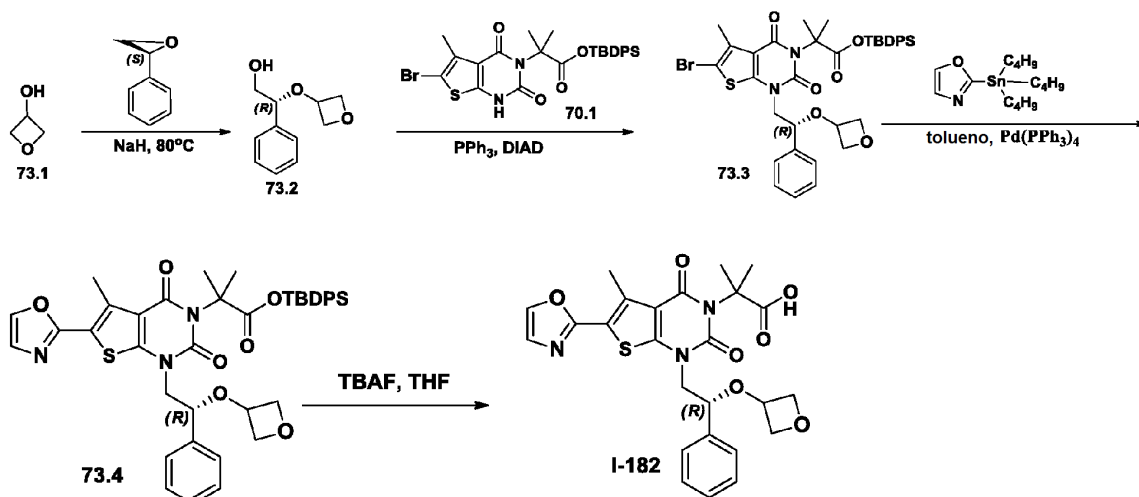
10

Síntesis del compuesto I-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 de color blanco con un rendimiento global del 37 % a partir de **70.1**. EM (ES): m/z 514 (M+H)⁺. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): 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).

15

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

20



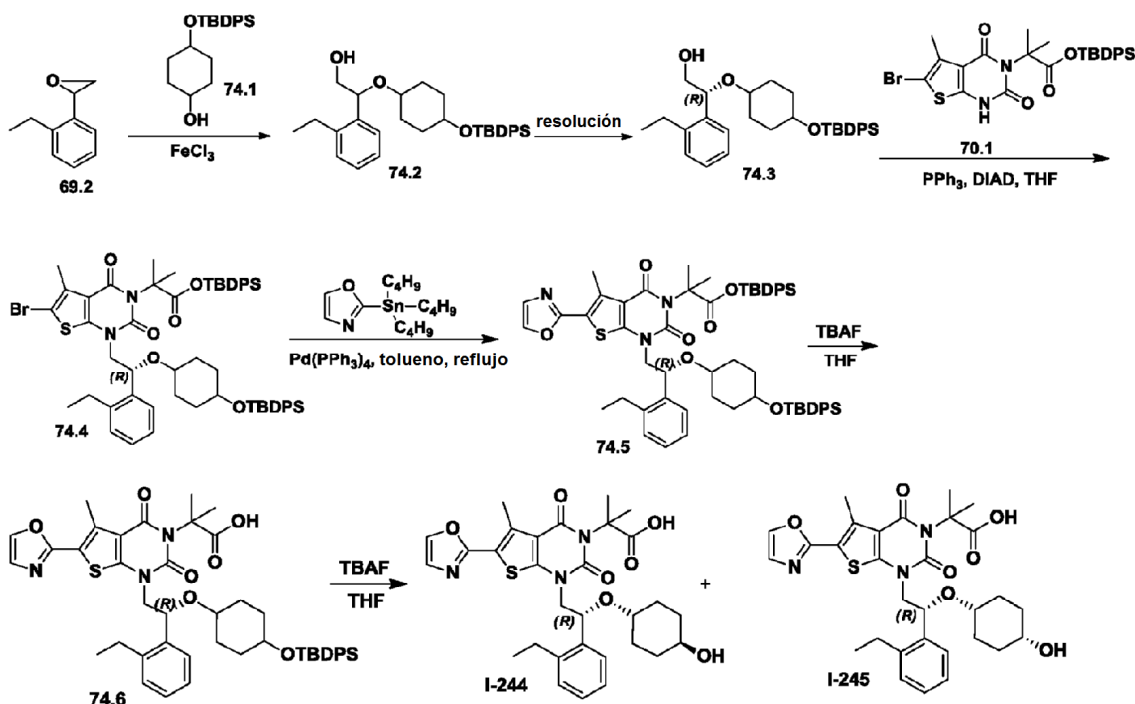
25

Síntesis del Compuesto 73.2. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso (2S)-2-feniloxirano (4 g, 33,29 mmol, 1,00 equiv.) y oxetan-3-ol (16 ml). Esto fue seguido de la adición de hidruro sódico (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. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de 50 ml de NH₄G (sat., ac.). La solución resultante se extrajo con 2x50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con EP/AE (8:1). La purificación dio como resultado 1,6 g (25 %) de (2R)-2-(oxetan-3-iloxi)-2-feniletan-1-ol (**73.2**) en forma de un aceite de color amarillo.

30

Síntesis del Compuesto I-182. El Compuesto **I-182** se preparó de manera análoga al Ejemplo 57. Purificación: El producto en bruto se aplicó a una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (20:1). Se obtuvieron 23,6 mg (27 %) de Compuesto **I-182** forma de un sólido de color blanco. EM (ES): m/z 512 (M+H)⁺. RMN ¹H (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 el 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 (I-245).



Síntesis del Compuesto 74.1. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1000 ml se puso 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 de 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 retiraron por filtración. El filtrado se diluyó con 200 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3x200 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 (0:1-1:60-1:50-1:30-1:20). La purificación dio como resultado 32,98 g (54 %) de 4-[(terc-butildifenilsilil)oxi]ciclohexano-1-ol (**74.1**) en forma de un semisólido de color blanco.

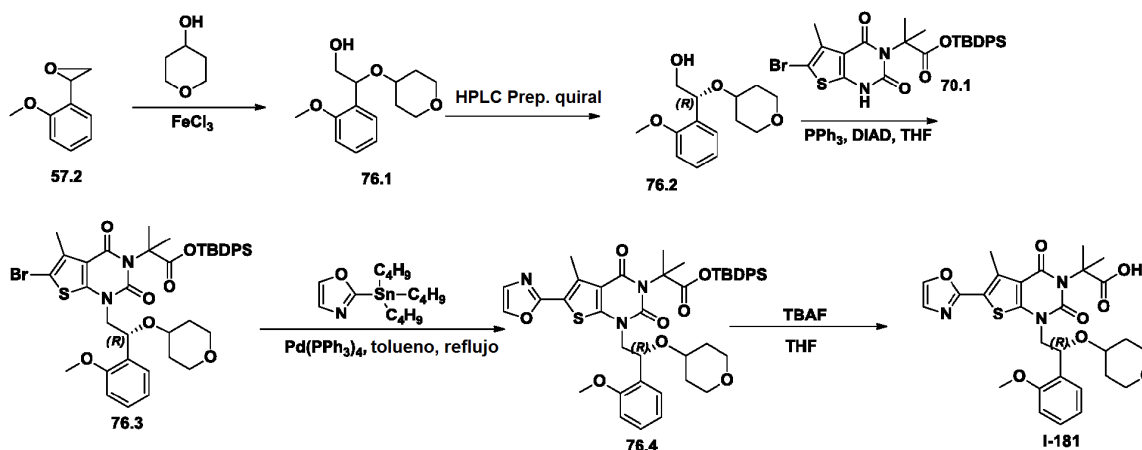
Síntesis del Compuesto 74.2. El Compuesto **74.2** se preparó de manera análoga a los Compuestos **57.4** y **57.5**, sustituyendo **74.1** por isopropanol en la etapa de apertura del anillo. Purificación: El producto en bruto se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10). El material así obtenido (1,8 g) se volvió a purificar mediante HPLC preparativa ultrarrápida 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** en forma de un aceite incoloro.

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.

Síntesis del Compuesto 74.4. El Compuesto **74.4** se preparó de manera análoga al Compuesto **57.7**. Se aisló un aceite de color amarillo claro con un 54 % de rendimiento a partir de **70.1**.

Síntesis del Compuesto 74.6. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se puso **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 una noche a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina revelada con DCM/MeOH/HOAc (30/1/0.15). Se obtuvieron 78 mg (21 %) de **74.7** en forma de un sólido de color blanco.

- Síntesis de los Compuestos I-244 e I-245.** En un matraz de fondo redondo de 25 ml se puso 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 después 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 por HPLC preparativa en las siguientes condiciones (Waters): Columna: SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 μ m; fase móvil: agua (con NH_4CO_3 50 mM) y CH_3CN (CH_3CN al 5,0 % hasta el 42,0 % en 10 min, hasta el 95,0 % en 2 min, hasta el 5,0 % en 2 min); detector: UV 254/220 nm. Se obtuvieron 10,5 mg (38 %) de Compuesto **I-244** y 4,6 mg (16 %) de Compuesto **I-245**, ambos en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): m/z 582 (M+H)⁺.
- 10 Datos analíticos del Compuesto **I-244**: RMN ¹H (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,99 (1H, s), 7,63-7,60 (1H, m), 7,23-7,22 (4H, m), 5,26-5,22 (1H, dd, $J_1 = 9,0$ Hz, $J_2 = 3,0$ Hz), 4,30-4,25 (1H, d, $J = 12,0$ Hz), 3,70-3,62 (1H, t, $J = 12,0$ Hz), 3,50-3,47 (1H, m), 3,20-3,19 (1H, m), 3,08-2,90 (1H, m), 2,82 (3H, s), 2,80-2,69 (1H, m), 1,83 (3H, s), 1,81 (3H, s), 1,73-1,62 (4H, m), 1,36-1,31 (4H, m), 1,25-1,10 (3H, m).
- 15 Datos analíticos del Compuesto **I-245**: EM (ES): m/z 582 (M+H)⁺; 604 (M+Na)⁺. RMN ¹H (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,97 (1H, s), 7,65-7,62 (1H, m), 7,32-7,25 (4H, m), 5,29-5,26 (1H, m), 4,30-4,26 (1H, m), 3,70-3,63 (1H, m), 3,54-3,45 (1H, m), 3,19-2,96 (1H, m), 2,82 (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).
- 20 **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).**



- 25 **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 puso oxan-4-ol (86 g, 842,05 mmol, 2,01 equiv.) y FeCl_3 (10 g). Esto fue seguido de 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 H_2O . La solución resultante se extrajo con 3x1000 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La solución resultante se extrajo con 3x300 ml de cloruro sódico (sat.) y las capas orgánicas se combinaron y se secaron con sulfato sódico 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** en forma de un sólido de color blanco.

- 35 **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 μ m; fase móvil: hexanos (TEA al 0,2 %) y etanol (TEA al 0,2 %) (mantener al 10 % de etanol (TFA al 0,2 %) durante 13 min); detector: UV 220/254 nm. Se obtuvieron 11,4 g (52 %) de **76.2** en forma de un sólido de color blanco.

- 40 **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 puso **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 de la adición de una solución de trifetilfosfano (8,4 g, 32,03 mmol, 1,56 equiv.) en tetrahidrofurano (100 ml) gota a gota con agitación a 0 °C en 60 min. La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Esto dio como resultado 17 g (bruto) de **76.3** en forma de un sólido de color blanco.

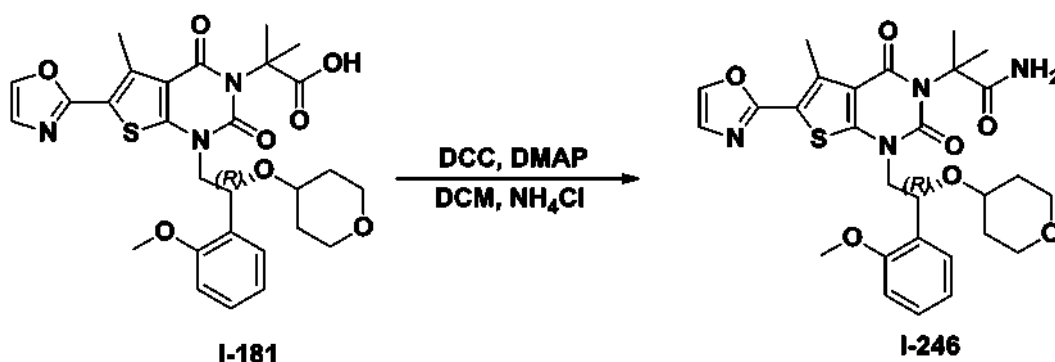
- 45 **Síntesis del Compuesto 76.4.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso **76.3** (17 g, en bruto), tolueno (300 ml), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,7 g, 1,47 mmol, 0,07 equiv.) y 2-(tributilstannil)-1,3-oxazol (8,6 g, 24,02 mmol, 1,16 equiv.). La solución resultante se agitó durante una

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 dio como resultado 6 g de **76.4** en forma de un sólido de color blanco.

- 5 **Síntesis del compuesto I-181.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml, se puso **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 en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (50:1). Esto dio como resultado 3,4 g (80 %) de Compuesto **I-181** en forma de un sólido de color blanco.

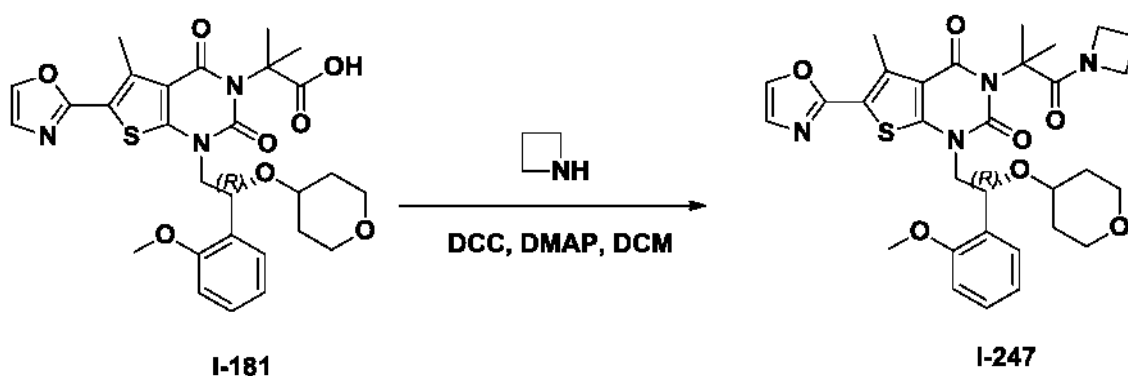
10 Purificación: EM (ES): m/z 570 (M+H)⁺, 592 (M+Na)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,22-1,36 (m, 2H), 1,62 (m, 8H), 2,75 (s, 3H), 3,20-3,39 (m, 3H), 3,48-3,58 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,85-4,20 (m, 2H), 5,30 (m, 1H), 7,03 (m, 2H), 7,33-7,50 (m, 3H), 8,2 (s, 1H).

- 15 **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).**



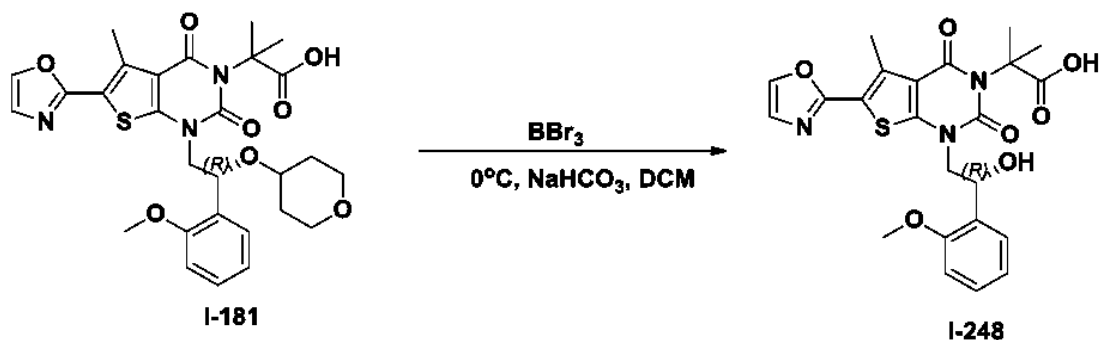
- 20 El Compuesto **I-246** se preparó a partir del Compuesto **I-181** de acuerdo con el método del Ejemplo 4. Purificación: columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (40:1). Se aisló un sólido de color blanco con un 37 % de rendimiento. EM (ES): m/z 591 (M+Na)⁺. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 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 (s a, 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).

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



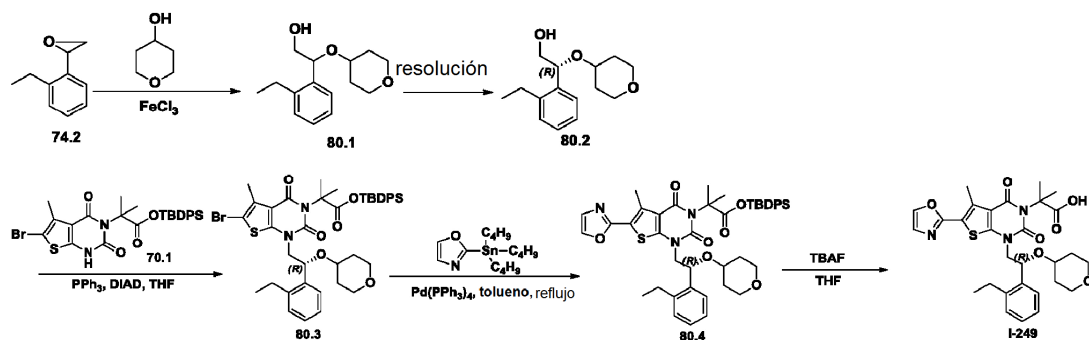
- 30 El Compuesto **I-247** se preparó a partir del Compuesto **I-181** y azetidina de acuerdo con el método del Ejemplo 4. Purificación: EM (ES): m/z 609 (M+H)⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8,24 (1H, s), 7,48-7,46 (1H, d), 7,40 (1H, s), 7,31-7,29 (1H, t), 7,06-7,00 (2H, m), 5,31-5,29 (1H, m), 3,91-3,89 (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).

- 35 **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).**



En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso I-181 (100 mg, 0,18 mmol, 1,00 equiv.), bicarbonato sódico (798 mg, 9,50 mmol, 50,11 equiv.) y diclorometano (10 ml). Esto fue seguido de 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 h a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina revelada con metanol/DCM (1:20). Se obtuvieron 9,6 mg (11 %) de Compuesto **I-248** en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): m/z 586 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

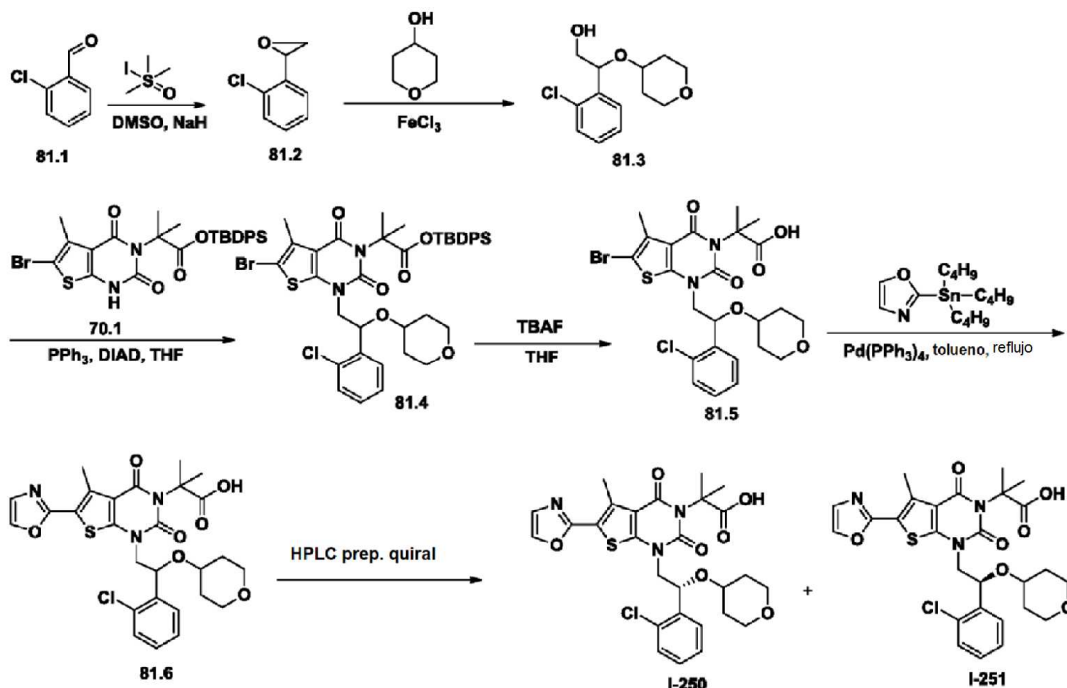


Síntesis del Compuesto 80.2. El Compuesto **80.2** se preparó de acuerdo con el método de preparación del Compuesto **57.5**. Purificación: Los enantiómeros del producto racémico (550 mg) se separaron mediante HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): columna: Venusil Chiral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

Síntesis del compuesto I-249. El Compuesto **I-249** se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 57. Purificación: columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (40:1). Se obtuvieron 56,6 mg (80 %) de Compuesto **I-249** forma de un sólido de color blanco. EM (ES): m/z 568 (M+H)⁺. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 1,23-1,28 (t, 3H), 1,40-1,42 (m, 2H), 1,64-1,68 (m, 2H), 1,77-1,81 (d, 6H), 2,72-2,76 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,89-2,94 (m, 1H), 3,32-3,62 (m, 6H), 4,26-4,27 (d, 1H), 5,22-5,26 (d, 1H), 7,22-7,27 (m, 4H), 7,59-7,62 (m, 1H), 7,96 (s, 1H).

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

5



Síntesis del Compuesto 81.3. El Compuesto **81.3** se preparó de acuerdo con el método utilizado para la preparación de **57.3**, sustituyendo 4-hidroxipirano por isopropanol en la etapa de apertura del anillo. Se aisló un líquido de color amarillo claro con un rendimiento global del 5 %.

10

Síntesis del Compuesto 81.6. El Compuesto **81.6** se preparó a partir de **81.3** y **70.1** según el procedimiento del Ejemplo 67. Purificación: El residuo obtenido tras la elaboración 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 ultrarrápida en las siguientes condiciones (IntelFlash-1): Columna: gel de sílice C18; fase móvil: acetonitrilo: agua = 0: 100 aumentando a acetonitrilo: agua = 100: 0 durante 16 min; detector: UV 220 nm. Se obtuvieron 40 mg (23 %) de **81.6** en forma de un aceite incoloro.

15

Síntesis de los Compuestos I-250 e I-251. Los enantiómeros de **81.6** se separaron mediante HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): Columna: Chiralpak IA, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos e IPA (mantener al 20 % de IPA durante 22 min); detector: UV 220/254 nm. Se obtuvieron 2,8 mg (7 %) de Compuesto **I-250** y 3,5 mg (9 %) de **I-251** ambos en forma de un sólido de color blanco.

20

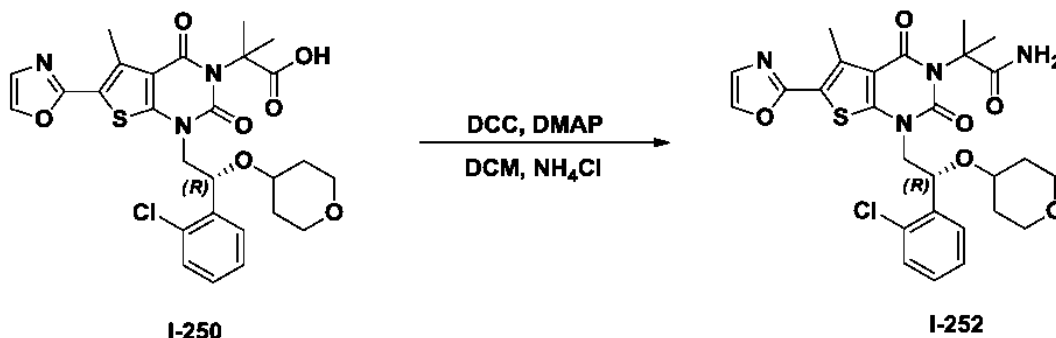
Datos analíticos del Compuesto **I-250**: EM (ES): m/z 574 (M+H)⁺. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,00 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz), 7,45 (m, 2H), 7,35 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz), 7,29 (s, 1H), 5,49 (c, 1H, $J = 5,1$ Hz), 4,32 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,70 (m, 2 H), 3,50 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,83 (s, 3H),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

25

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

30

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).

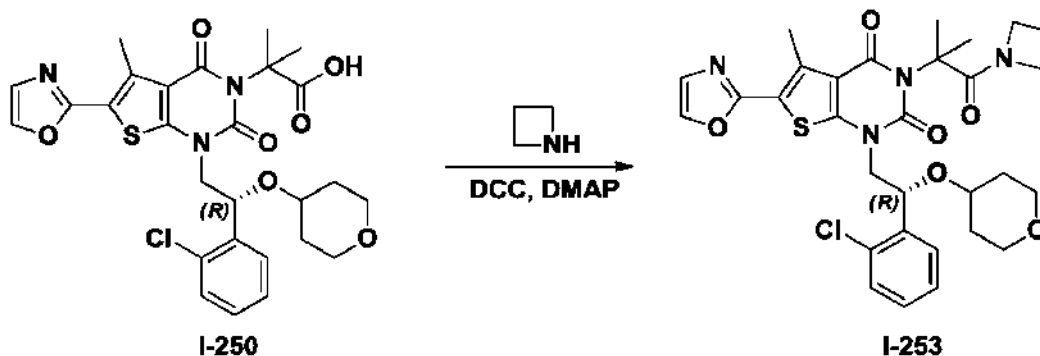


5

El Compuesto **I-252** se preparó a partir del Compuesto **I-250** (Ejemplo 81) y cloruro de amonio de acuerdo con el método del Ejemplo 4. Se aisló un sólido de color blanco con un 60 % de rendimiento. EM (ES): m/z 595 (M+Na)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 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).

10

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

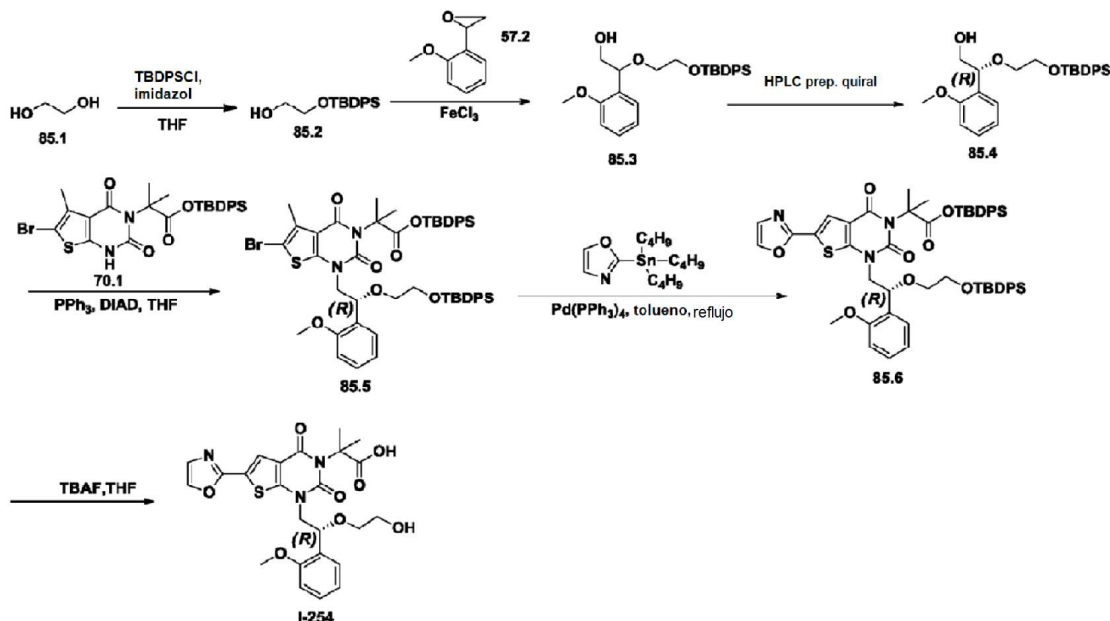


15

El Compuesto **I-253** se preparó a partir del Compuesto **I-250** (Ejemplo 81) y azetidina de acuerdo con el método del Ejemplo 4. Se aisló un sólido de color blanco con un 49 % de rendimiento. EM (ES): m/z 613 (M+H)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 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).

20

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).



5

Síntesis del Compuesto 85.2. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 2 l se puso 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.). Esto fue seguido de la adición de TBDPSCI (186,3 g) gota a gota con agitación a 0 °C en 30 min. La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron por filtración y la torta de filtro 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 dio como resultado 83 g (43 %) de 2-[(terc-butildifenilsilil)oxi]etanol (**85.2**) en forma de un aceite incoloro.

10

Síntesis del Compuesto 85.3. El Compuesto **85.3** se preparó de acuerdo con el método utilizado para la síntesis de **57.3**, sustituyendo **85.2** por isopropanol. Se aisló un aceite color amarillo con un 5 % de rendimiento.

15

Síntesis del Compuesto 85.4. Los enantiómeros de **85.3** 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 (mantener al 2,0 % de IPA durante 16 min); detector: UV 220/254 nm. Se obtuvieron 270 mg (39 %) de **85.4** en forma de un aceite de color amarillo.

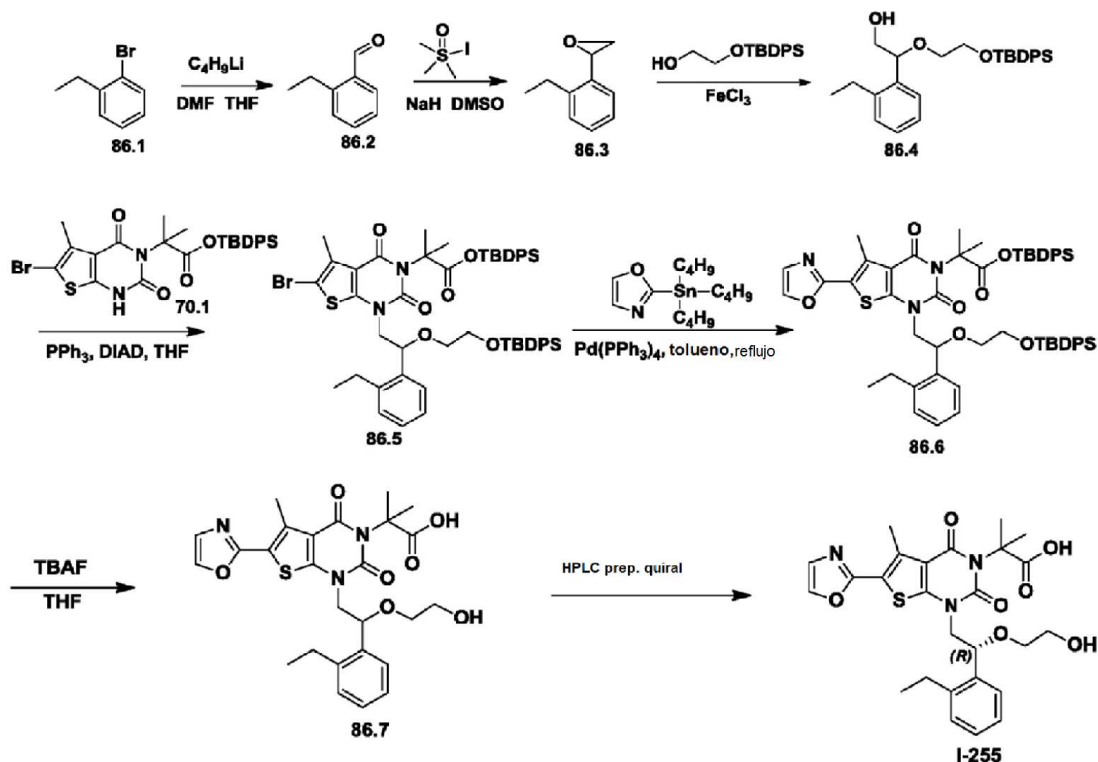
20

Síntesis del compuesto I-254. El Compuesto **I-254** se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 57. Purificación: El residuo obtenido tras la elaboración se aplicó a una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (40:1). La purificación dio como resultado 14 mg (4 % a partir de **70.1**) de Compuesto **I-254** en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): m/z 468 ($M-C_2H_5O_2$)⁺, 530 ($M+H$)⁺. RMN ¹H (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).

25

30

Ejemplo 86: Síntesis de ácido 2-[1-[(2R)-2-(2-etilfenil)-2-(2-hidroxi)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).



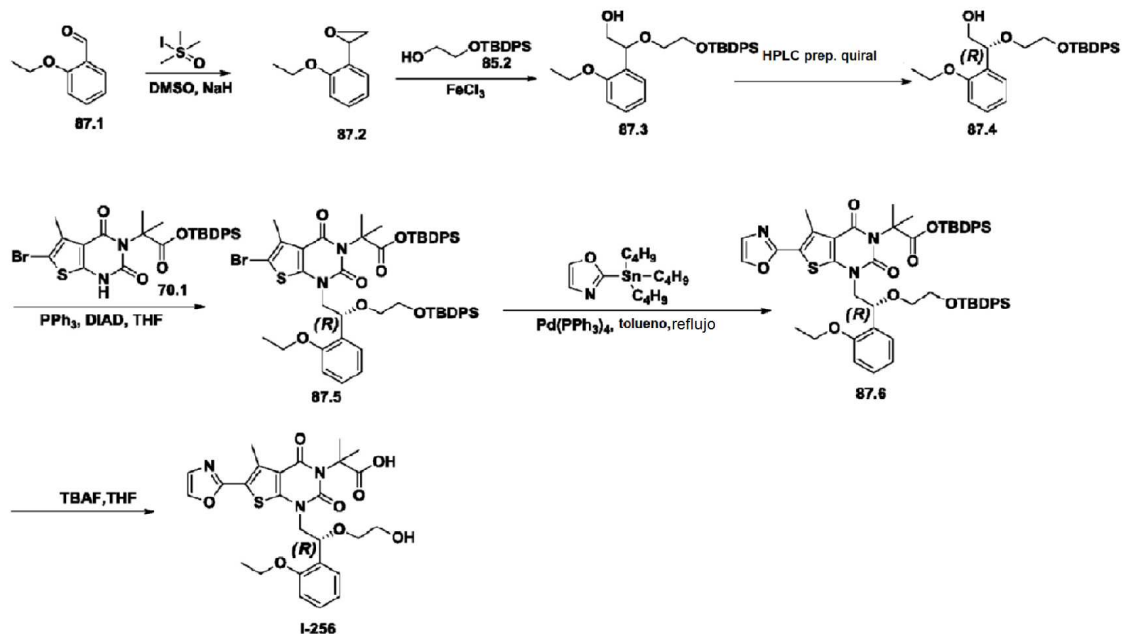
5

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 2 % de rendimiento.

Síntesis del Compuesto 86.7. El Compuesto **86.7** se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 57.
 10 Purificación: El residuo obtenido tras la elaboración se aplicó a una placa de TLC con diclorometano/metanol/HOAc(40:1:0,1). La purificación dio como resultado 406 mg (57 % a partir de **70.1**) de **86.7** en forma de un polvo de color blanco.

Síntesis del compuesto I-255. El enantiómero (R) se aisló a partir de 406 mg de **86.7** mediante HPLC preparativa
 15 quiral en las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IA; fase móvil: hexanos (ácido acético al 0,1 %): IPA = 75: 25; detector: UV 254 nm. Se obtuvieron 44,5 mg de Compuesto **I-255** en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): m/z 528 (M+H)⁺. RMN ¹H (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),
 20 1,30-1,25 (3H, t, $J = 7,5$ Hz).

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

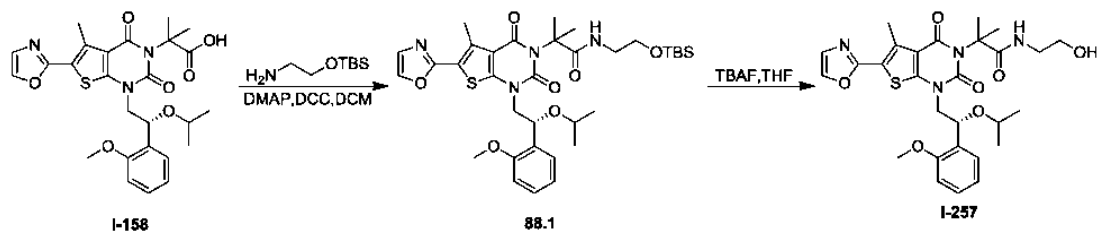


5

Síntesis del Compuesto 87.4. El Compuesto 87.4 se preparó a partir de 87.1 de una forma análoga al compuesto 57.5. Se aisló un aceite color amarillo con un 2 % de rendimiento global.

10 **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 ($M+H$)⁺. RMN ¹H (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).

15 **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).**

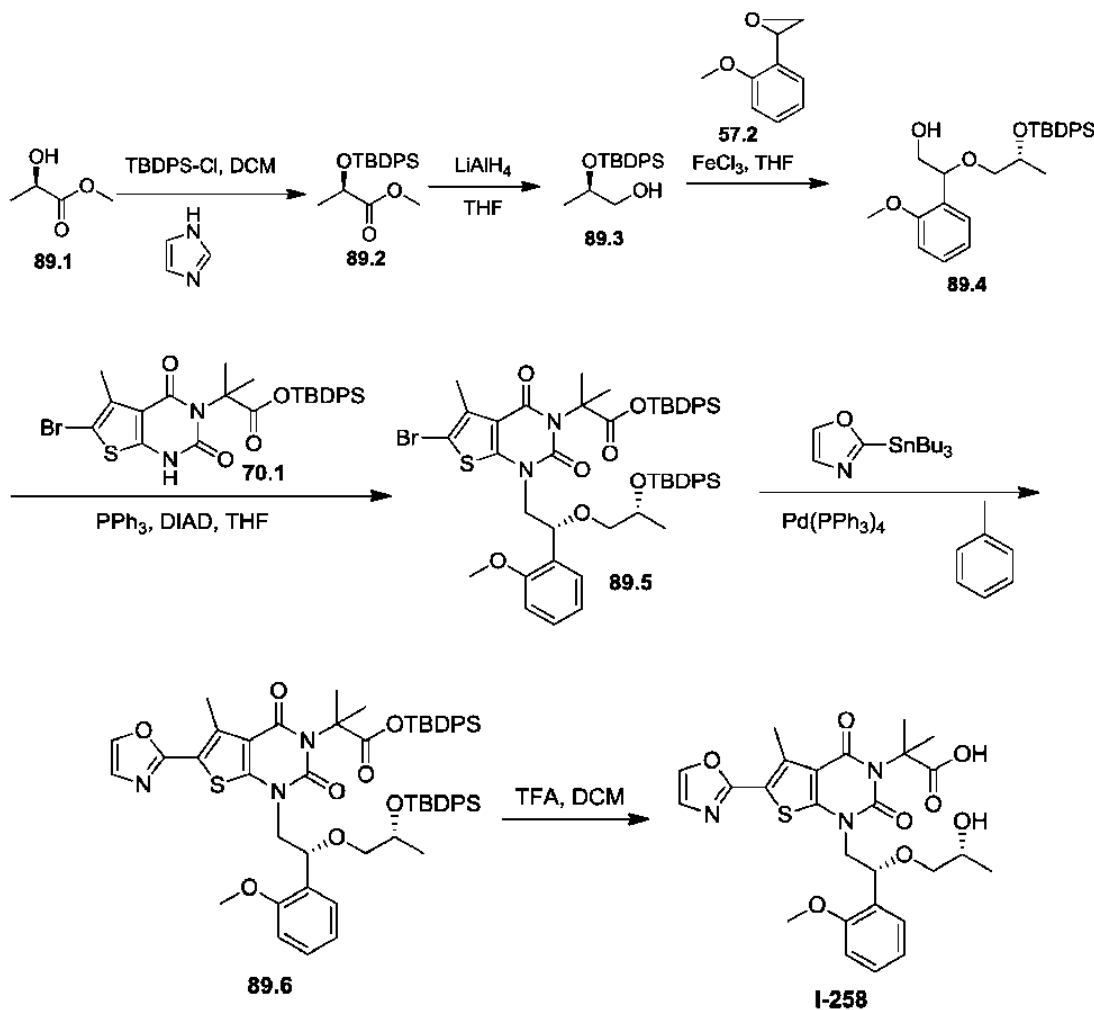


20 **Síntesis de 88.1.** El Compuesto 88.1 se preparó a partir del Compuesto I-158 (Ejemplo 57) de manera análoga al Ejemplo 4. Se aisló un sólido de color blanco con un 48 % de rendimiento.

25 **Síntesis del compuesto I-257.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso 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 después se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para proporcionar 8 mg (19 %) de Compuesto I-257 en forma de un sólido de color amarillo claro. EM (ES): m/z 571 ($M+H$)⁺. RMN ¹H (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).

30

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



5

Síntesis del Compuesto 89.2. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml se puso diclorometano (100 ml), metil (2R)-2-hidroxipropanoato (10 g, 96,06 mmol, 1,00 equiv.) y 1H-imidazol (9,8 g, 143,95 mmol, 1,50 equiv.). Esto fue seguido de la adición de TBDPSCl (29,1 g, 112,45 mmol, 1,17 equiv.) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después 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 dio como resultado 32 g (97 %) de **89.2** en forma de un aceite incoloro.

10

Síntesis del Compuesto 89.3. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml se puso tetrahidrofurano (200 ml) y **89.2** (28 g, 81,75 mmol, 1,00 equiv.). Esto fue seguido de 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. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de 100 ml de NH₄Cl (sat., ac.). La solución resultante se extrajo con 3x200 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 (1:30). Esto dio como resultado 11,8 g (46 %) de (2R)-2-[(tert-butildifenilsilil)oxi]propan-1-ol (**89.3**) en forma de un aceite incoloro.

15

20

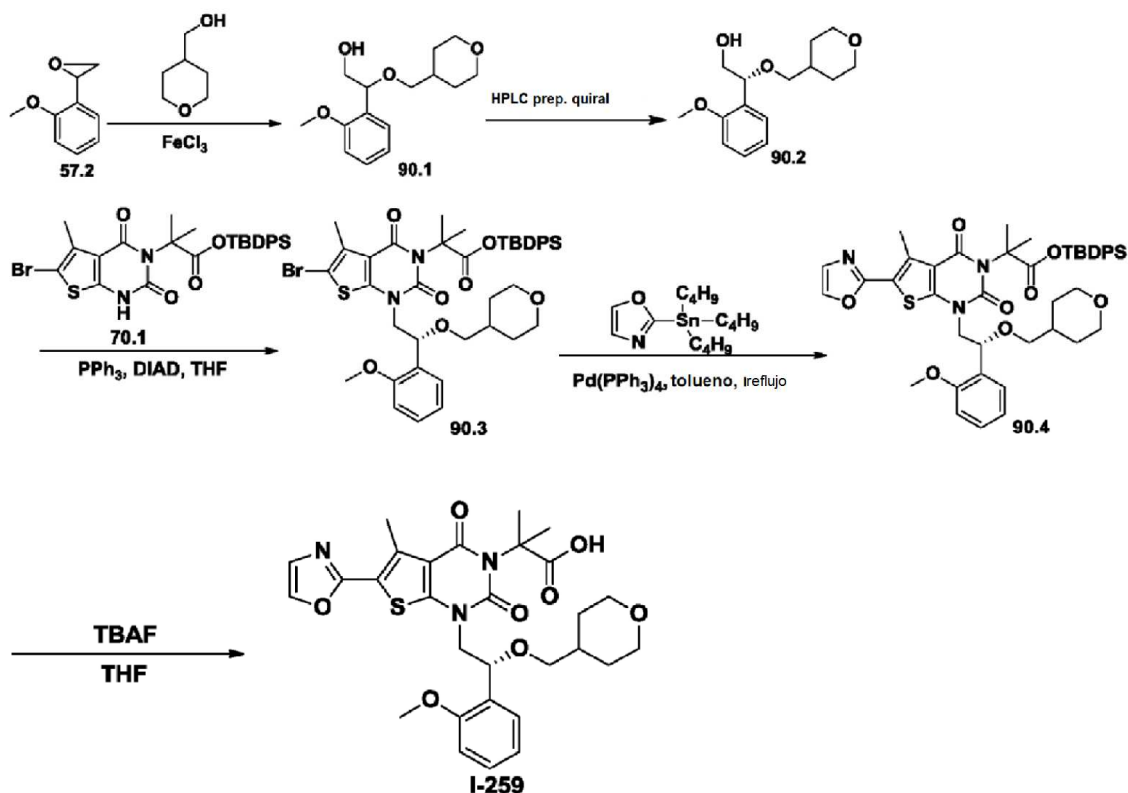
Síntesis del Compuesto 89.4. El Compuesto **89.4** se preparó a partir de **57.2** y el compuesto **89.3** de una forma análoga al compuesto **57.3**. Se aisló un aceite incoloro con un 1 % de rendimiento.

25

Síntesis del compuesto I-258. El Compuesto **I-258** se preparó a partir de **89.4** and **70.1** de una forma análoga a la preparación de Compuesto **14.5**. Se aisló un sólido de color blanco con un rendimiento del 22 % a partir de **70.1**. EM (ES): *m/z* 544 (M+H)⁺. RMN ¹H (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).

30

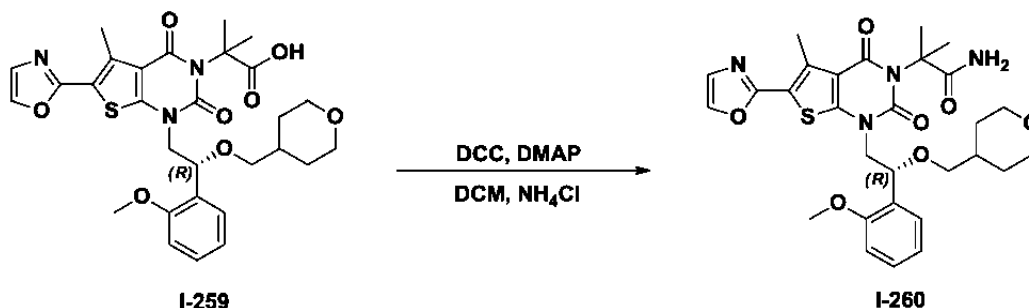
Ejemplo 90: Síntesis de ácido 2-[1-[(2R)-2-(2-metoxifenil)-2-(oxan-4-ilmetoxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-259).



5 **Síntesis del Compuesto 90.2.** El Compuesto **90.2** se preparó a partir de **57.2** y (tetrahidro-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 al 5,0 % de EtOH durante 18 min); detector: UV 254 nm. Se aislaron 970 mg (12 %) de un aceite incoloro.

10 **Síntesis del compuesto I-259.** El Compuesto **I-259** se preparó a partir de **90.2** y **70.1** de una manera análoga a la preparación del Compuesto **I-158**, Ejemplo 57. EM (ES): m/z 584 (M+H)⁺. RMN ¹H (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).

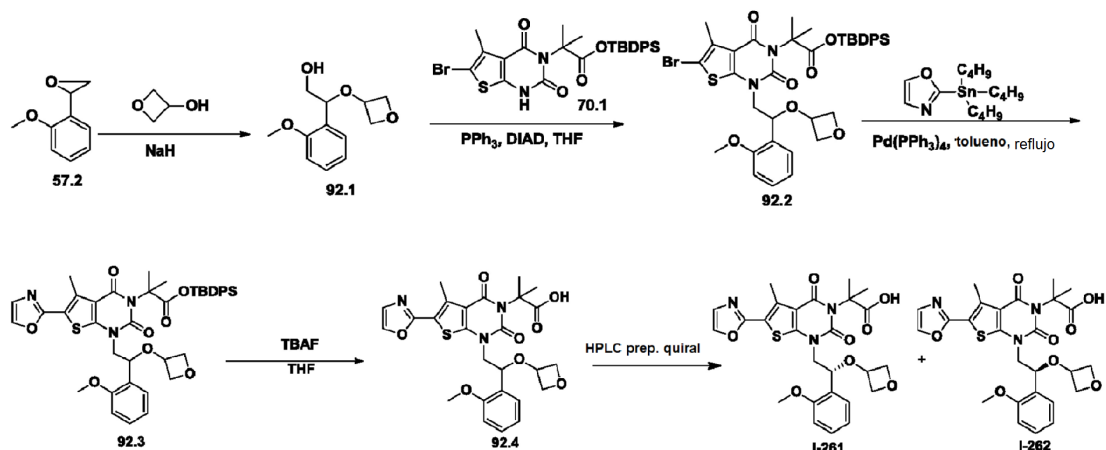
15 **Ejemplo 91: Síntesis de 2-[1-[(2R)-2-(2-metoxifenil)-2-(oxan-4-ilmetoxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanamida (I-260).**



20 El Compuesto **I-260** se preparó a partir del Compuesto **I-259** (Ejemplo 90) de acuerdo con el método del Ejemplo 4. Se aisló un sólido de color blanco con un 43 % de rendimiento. EM (ES): m/z 583 (M+H)⁺, 605 (M+Na)⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8,22 (1H, s), 7,39-7,26 (3H, m), 7,05-6,97 (3H, m), 6,70 (1H, 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).

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 el **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).

5



Síntesis del Compuesto 92.1. El Compuesto **92.1** se preparó a partir de **57.2** de una manera análoga a la preparación de **73.2**. Se aisló un aceite color amarillo con un 8 % de rendimiento.

10

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 de Compuesto **I-158**, Ejemplo 57. Se aisló un sólido de color blanco con un rendimiento del 15 % a partir de **70.1**.

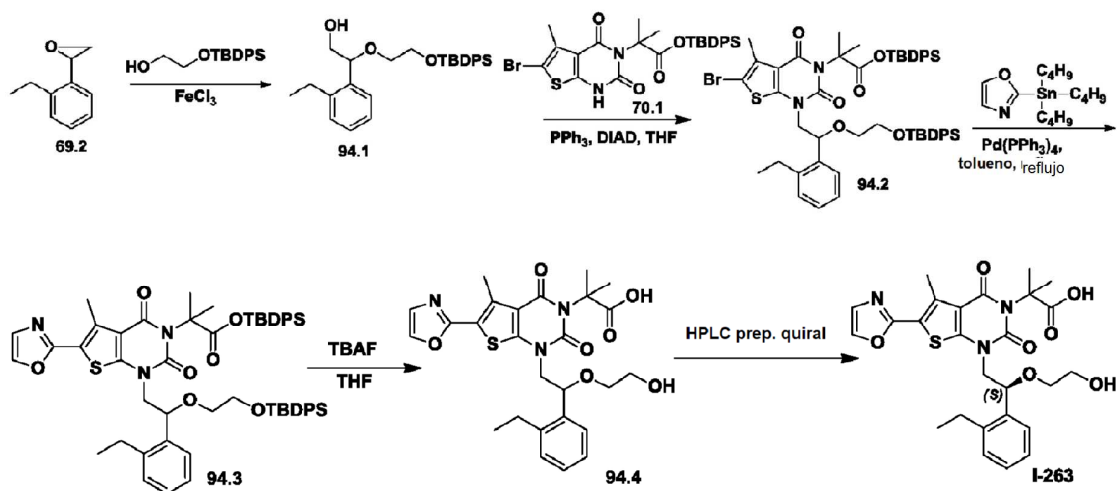
Síntesis de los Compuestos I-261 e I-262. Los enantiómeros de **92.4** (100 mg) se separaron por HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): Columna: Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos (DEA al 0,1 %) y etanol (DEA al 0,2 %) (mantener al 25,0 % de etanol (DEA al 0,2 %) 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**.

Datos analíticos del Compuesto I-261: EM (ES): m/z 542 (M+H)⁺. RMN ¹H (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 (s a, 1H), 7,00-7,08 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,37-7,40 (m, 1H), 7,42-7,56 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 12,4 (s a, 1H).

Datos analíticos del Compuesto I-262: EM (ES): m/z 542 (M+H)⁺. RMN ¹H (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 (s a, 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 (s a, 1H).

25

Ejemplo 94: Síntesis de ácido 2-[1-[(2S)-2-(2-etilfenil)-2-(2-hidroxi)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).

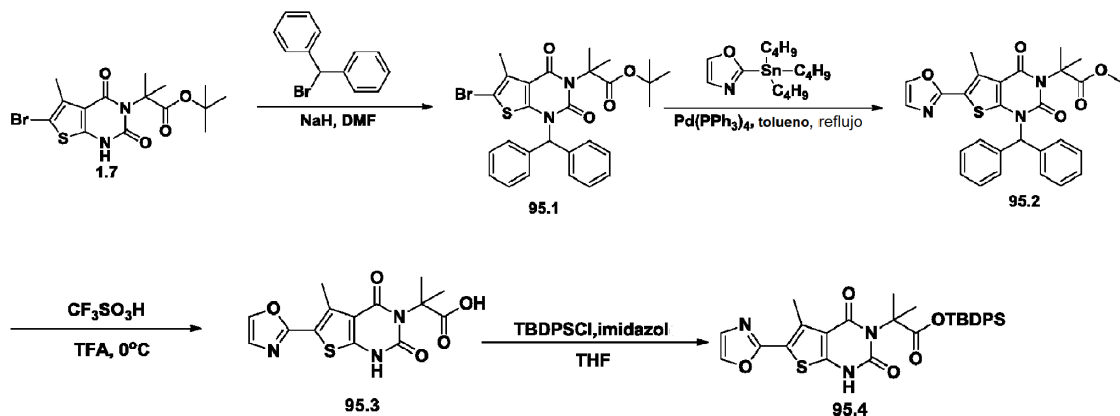


5 **Síntesis del Compuesto 94.1.** El Compuesto **94.1** se preparó a partir de **69.2** usando el mismo método que para **57.3**. Se aisló un aceite incoloro con un 2 % de rendimiento.

10 **Síntesis del Compuesto 94.4.** El Compuesto **94.4** se preparó a partir de **94.1** y **70.1** usando el mismo procedimiento que para el Compuesto **I-158**, Ejemplo 57. Se aisló un polvo de color blanco con un 57 % de rendimiento.

15 **Aislamiento del Compuesto I-263.** Los enantiómeros de **94.4** (406 mg) se separaron mediante HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IA; fase móvil: hexanos (ácido acético al 0,1 %): IPA= 75: 25; detector: UV 254 nm. Se obtuvieron 34,2 mg de Compuesto **I-263** en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): m/z 528 (M+H)⁺. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): 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).

20 **Ejemplo de referencia 95: Síntesis del Intermedio 95.4.**



25 **Síntesis del Compuesto 95.1.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml se puso **1.7** (5 g, 12,40 mmol, 1,00 equiv.), N,N-dimetilformamida (60 ml), [bromo(fenil)metil]benzene (3,966 g, 16,05 mmol, 1,29 equiv.) e hidruro sódico (644,8 mg, 16,12 mmol, 1,30 equiv., 60 %). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, la reacción se detuvo mediante la adición de 300 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 4x200 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con 200 ml de salmuera, se secaron con sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:30). La purificación dio como resultado 1,93 g (27 %) de **95.1** en forma de un

30

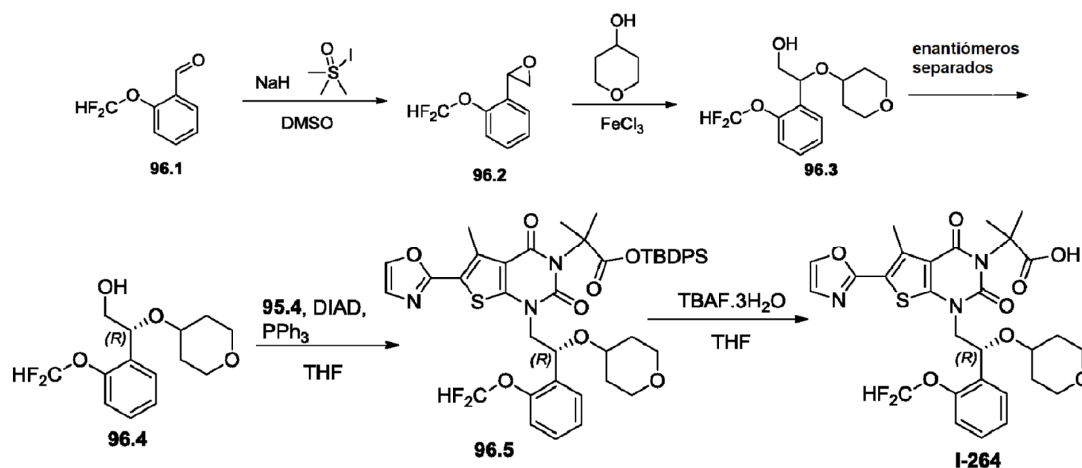
sólido de color amarillo.

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 puso **95.1** (8,15 g, 14,31 mmol, 1,00 equiv.), tolueno (40 ml), 2-(tributilstannil)-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 una noche a 110 °C en un baño de aceite y después 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 dio como resultado 5,5 g (69 %) de **95.2** en forma de un sólido de color pardo.

Síntesis del Compuesto 95.3. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml se puso **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 con hielo y después se diluyó con 300 ml de agua. Los sólidos se recogieron por filtración y después se disolvieron en 100 ml de etanol. La mezcla resultante se concentró al vacío. Los sólidos se recogieron por filtración para proporcionar 2,5 g (76 %) de **95.3** en forma de un sólido de color blanco.

Síntesis del Compuesto 95.4. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml se puso **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 equiv.). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después 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 dio como resultado 4 g (92 %) de **95.4** en forma de un sólido de color blanco.

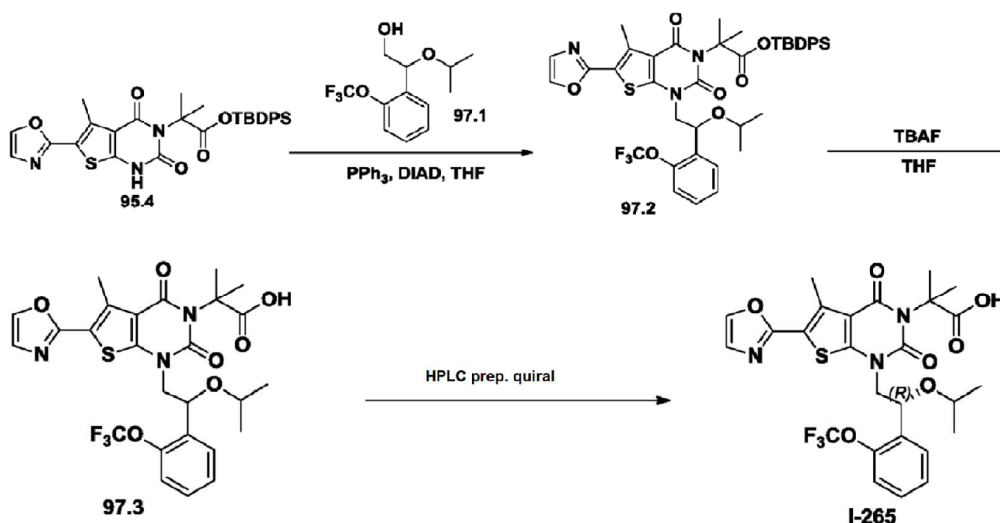
Ejemplo 96: Síntesis de ácido 2-[1-[(2R)-2-[2-(difluorometoxi)fenil]-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-264).



Síntesis del Compuesto 96.4. El Compuesto **96.4** se preparó a partir de 2-(difluorometoxi)benzaldehído de acuerdo con el procedimiento para la síntesis de **57.5**. Separación quiral: Gilson Gx 281; columna: Venusil Chiral OD-H, 21,1*25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos y etanol (mantener al 2 % de etanol durante 13 min); detector: UV 254/220 nm. Se aislaron 248 mg (rendimiento global del 2 % a partir de **96.1**) de un aceite incoloro.

Síntesis del compuesto I-264. El Compuesto I-264 se preparó a partir de intermedio **95.4** y **96.4** de una forma análoga al compuesto **67.8**. Se aisló un sólido de color blanco con un rendimiento del 20 % a partir de **95.4**. EM (ES): *m/z* 607 (M+H)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 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).



5

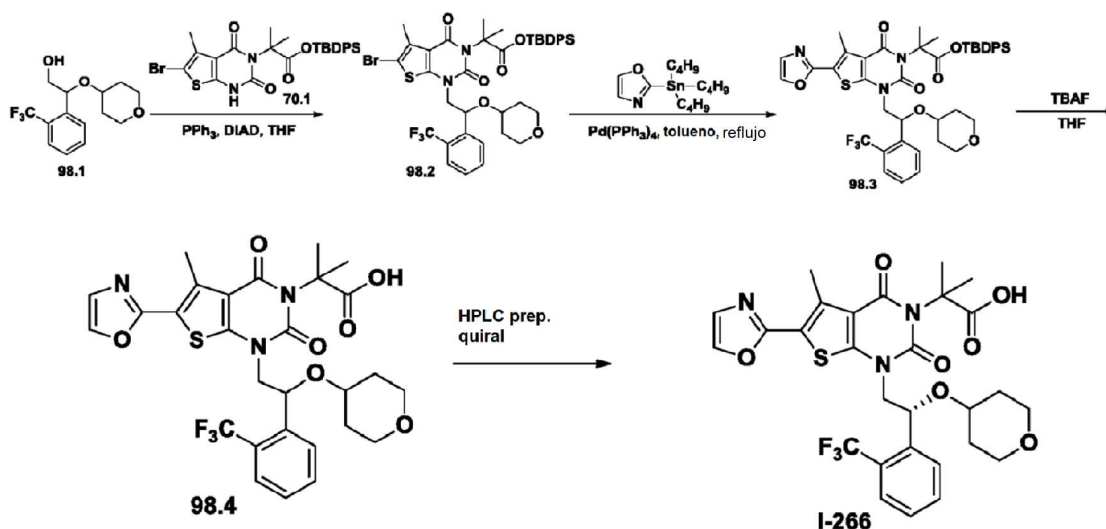
Síntesis del Compuesto 97.1. El Compuesto 97.1 se preparó a partir de 2-(trifluorometoxi)benzaldehído e isopropanol usando el mismo método que para el compuesto 57.3. Se aisló un aceite incoloro con un 17 % de rendimiento global.

10 **Síntesis del Compuesto 97.3.** El Compuesto 97.3 se preparó 95.4 y 97.1 de una forma análoga al Ejemplo 96. Se aisló un sólido de color blanco con un rendimiento del 23 % a partir de 95.4.

Síntesis del compuesto I-265. El enantiómero (R) se aisló a partir 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 (TFA al 0,1 %) e IPA (TFA al 0,1 %) (mantener al 4 % de IPA (TFA al 0,1 %) durante 10 min); detector: UV 254/220 nm. Se obtuvieron 56,2 mg de un sólido de color blanco. EM (ES): m/z 582 (M+H)⁺. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,23 (s, 1H), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,52-7,45 (m, 2 H), 7,38-7,34 (m, 2 H), 5,16 (t, 1H, J = 6,6 Hz), 4,06-3,97 (m, 2 H), 3,46-3,32 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 1,65 (d, 6 H, J = 1,2 Hz), 0,95 (t, 6 H, J = 6,0 Hz).

15

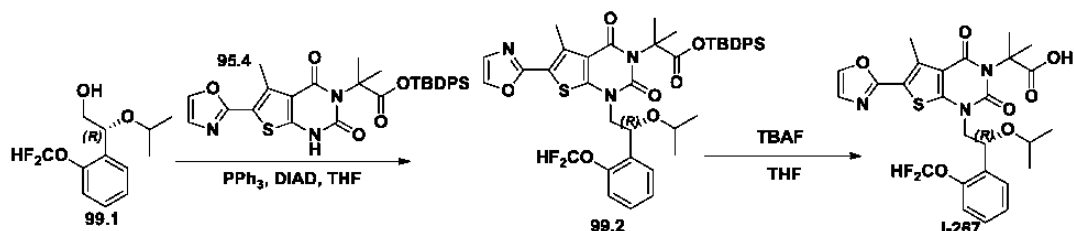
20 **Ejemplo 98: Síntesis de ácido 2-metil-2-[5-metil-1-[(2R)-2-(oxan-4-iloxi)-2-[2-(trifluorometil)fenil]etil]-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]propanoico (I-266).**



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 compound **57.3**. Se aisló un aceite incoloro con un 5 % de rendimiento a partir de 2-(trifluorometoxi)benzaldehído.

5 **Síntesis del compuesto I-266.** El Compuesto **I-266** se preparó a partir de **98.1** y **70.1** de una forma análoga al Ejemplo 97. EM (ES): m/z 608 (M+H)⁺. RMN ¹H (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).

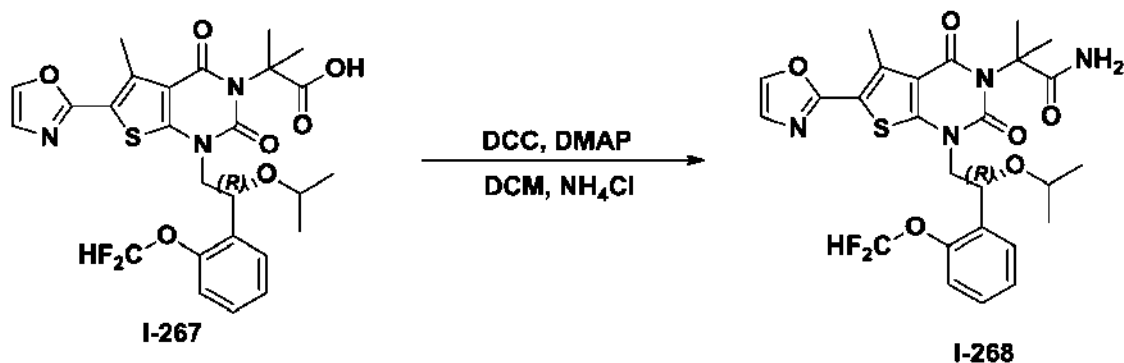
10 **Ejemplo 99: Síntesis de ácido 2-[1-[(2R)-2-[2-(difluorometoxi)fenil]-2-(propan-2-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-267).**



15 **Síntesis del Compuesto 99.1.** El Compuesto **99.1** se preparó a partir de 2-(difluorometoxi)benzaldehído e isopropanol usando el mismo método que para el compuesto **57.5**. Purificación: columna Venusil chiral OD-H, 0,46*25 cm, 5 μm; fase móvil: hexanos:IPA = 98:2; detector: UV 220 nm. Se aisló un sólido de color blanco con un 13 % de rendimiento a partir de 2-(difluorometoxi)benzaldehído.

20 **Síntesis del compuesto I-267.** El Compuesto **I-267** se preparó a partir de **99.1** y **95.4** de una forma análoga al compuesto **I-264** (Ejemplo 96). Se aisló un sólido de color blanco con un rendimiento del 37 % a partir de **95.4**. EM (ES): m/z 564 (M+H)⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 12,38 (1H, s a), 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* = 2,1Hz), 0,98-0,93 (6H, m).

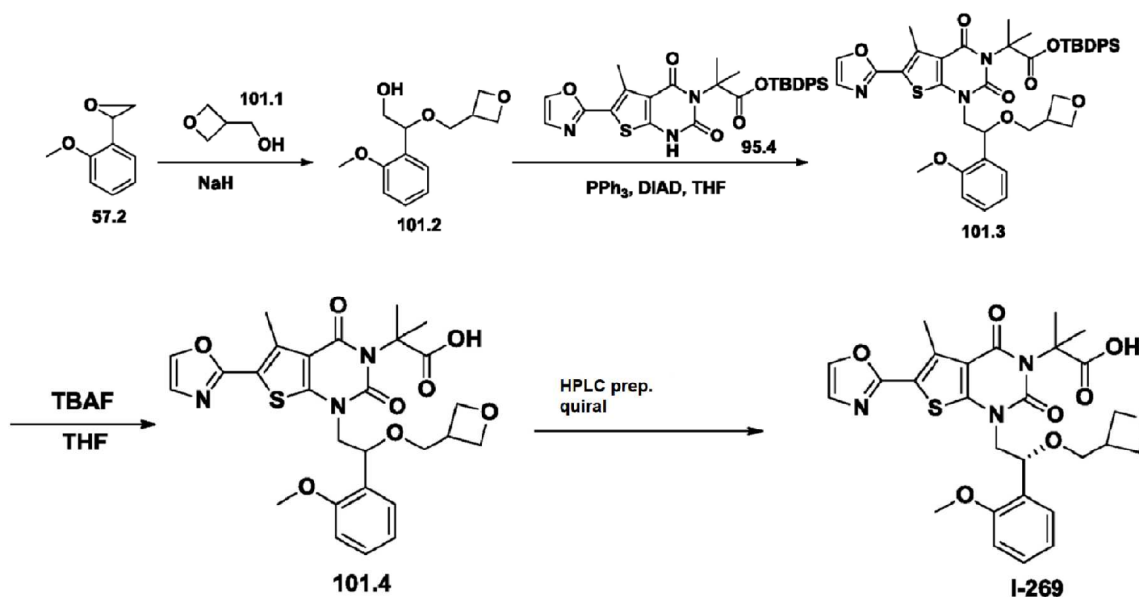
25 **Ejemplo 100: Síntesis de 2-[1-[(2R)-2-[2-(difluorometoxi)fenil]-2-(propan-2-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanamida (I-268).**



30 El Compuesto **I-268** se preparó a partir de **I-267** y cloruro de amonio usando el mismo método que en el Ejemplo 4. Se aisló un sólido de color blanco con un 80 % de rendimiento. EM (ES): m/z 563 (M+H)⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆, 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).

35

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).

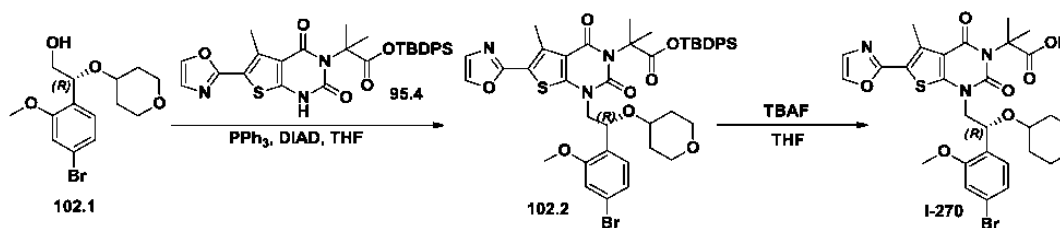


5

Síntesis del Compuesto 101.2. El Compuesto 101.1 se preparó a partir de 57.2 y 101.1 disponible en el mercado de forma análoga a 73.2. Se aisló un aceite incoloro con un 38 % de rendimiento.

10 **Síntesis del compuesto I-269.** El Compuesto I-269 se preparó a partir de 95.4 y 101.2 de una forma análoga a I-265 (Ejemplo 97). Se aisló un sólido de color blanco con un rendimiento global del 2 % a partir de 95.4. EM (ES): m/z 556 (M+H)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,70 (d, 6H), 2,69 (s, 3H), 3,08-3,12 (m, 1H), 3,62-3,81 (m, 5H), 4,16-4,23 (m, 3H), 4,32-4,28 (m, 1H), 4,48-4,54 (m, 2H), 6,09 (m, 1H), 6,99-7,09 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,38-7,40 (m, 1H), 7,43-7,57 (m, 1H), 8,17 (s, 1H).

15 **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).**

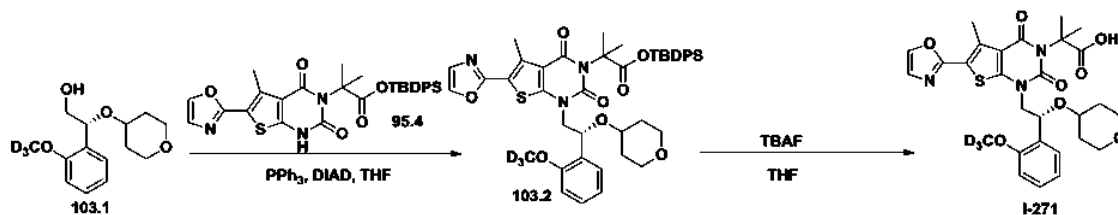


20 **Síntesis del Compuesto 102.1.** El Compuesto 102.1 se preparó a partir de 4-bromo-2-metoxibenzaldehído y oxan-4-ol de manera análoga a 57.5. El enantiómero R se aisló mediante HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones: Columna: Chiralcel OJ-H: 0,46*25 cm, 5 μm; fase móvil, hexanos:EtOH = 75:25; detector: 254 nm. Se aisló un sólido de color blanco con un rendimiento global del 2 %.

25 **Síntesis del compuesto I-270.** El Compuesto I-270 se preparó a partir de 95.4 y 102.1 de una forma análoga a I-264 (Ejemplo 96). Se aisló un sólido de color blanco con un rendimiento global del 27 % a partir de 95.4. EM (ES): m/z 650 (M+H)⁺. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 8,24 (1H, s), 7,43-7,39 (2H, m), 7,25-7,21 (2H, m), 5,23-5,19 (1H, m), 4,07-3,95 (2H, m), 3,83 (3H, s), 3,59-3,49 (2H, m), 3,32-3,20 (2H, m), 2,75 (3H, s), 1,67-1,64 (8H, m), 1,35-1,31 (2H, m).

30

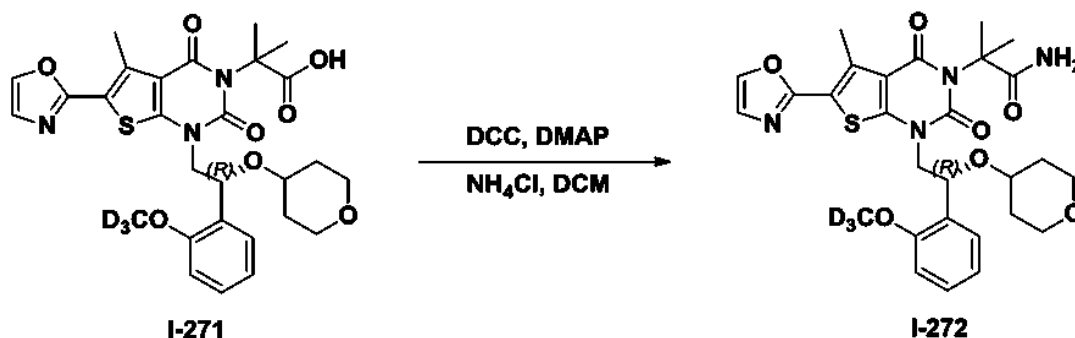
Ejemplo 103: Síntesis de ácido 2-[1-[(2R)-2-[2-(*d*₃)metoxifenil]-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-271).



5 **Síntesis del Compuesto 103.1.** El Compuesto **103.1** se preparó a partir de 2-(*d*₃)metoxibenzaldehído and 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 (5 % de EtOH durante 12 min); detector: 220/254 nm. Se aisló un sólido de color blanco con un rendimiento global del 9 %.

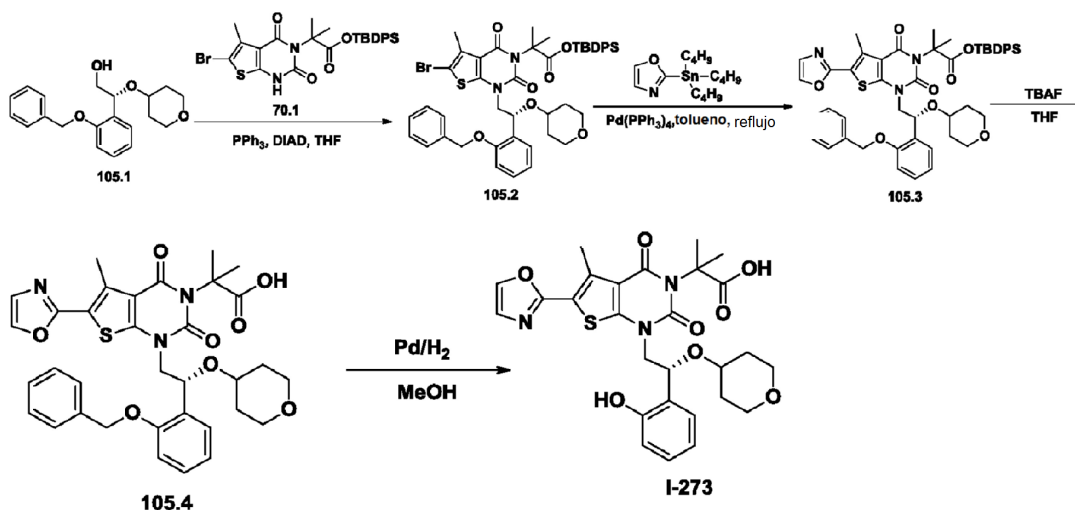
10 **Síntesis del compuesto I-271.** El Compuesto **I-271** se preparó a partir de **95.4** y **103.1** de una forma análoga al Ejemplo 96. Se aisló un sólido de color blanco con un rendimiento global del 42 % a partir de 95.4. EM (ES): *m/z* 573 (M+H)⁺. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 12,4 (1H, s), 8,25 (1H, s), 7,50-7,49 (1H, d), 7,39 (1H, m), 7,34-7,28 (1H, m), 7,06-6,99 (2H, m), 5,30-5,26 (1H, m), 4,07-3,80 (2H, m), 3,59-3,48 (2H, m), 3,39-3,32 (1H, m), 3,27-3,20 (2H, m), 2,75 (3H, s), 1,69-1,67 (8H, m), 1,38-1,21 (2H, m).

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



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

Ejemplo 105: Síntesis 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).



5

Síntesis del Compuesto 105.1. El Compuesto 105.1 se preparó a partir de 2-(benciloxi)benzaldehído y oxan-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: CO_2 (75 %), etanol (25 %); detector: UV 254 nm. Se aisló el producto con un rendimiento global del 10 % a partir de 2-(benciloxi)benzaldehído.

10

Síntesis del Compuesto 105.4. El Compuesto 105.4 se preparó a partir de 70.1 y 105.1 de una forma análoga al Ejemplo 57. Se aisló un sólido de color blanco con un rendimiento global del 25 % a partir de 70.1.

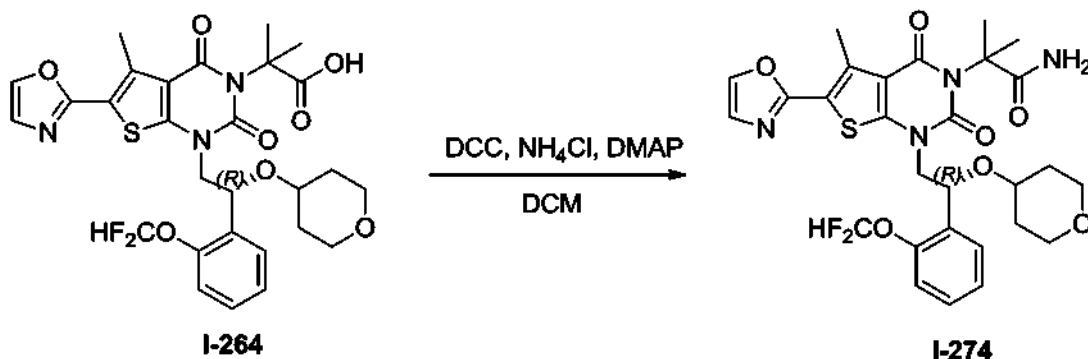
15

Síntesis del compuesto I-273. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se puso 105.4 (100 mg, 0,15 mmol, 1,00 equiv.) y metanol (20 ml). Esto fue seguido de la adición de paladio sobre carbono (20 mg). El matraz se evacuó y purgó tres veces con nitrógeno, seguido de purga con hidrógeno. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. Los sólidos se recogieron por filtración. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina revelada con diclorometano/MeOH/HOAc (30: 1: 0,15). Se obtuvieron 35,7 mg (41 %) de I-273 en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): m/z 556 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1,18-1,34 (m, 2H), 1,57-1,62 (m, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 3,12-3,35 (m, 3H), 3,50-3,70 (m, 2H), 3,78 (m, 1H), 4,11-4,14 (m, 1H), 5,23-5,28 (m, 1H), 6,81-6,85 (m, 2H), 7,06-7,11 (m, 1H), 7,36-7,37 (m, 1H).

20

25

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

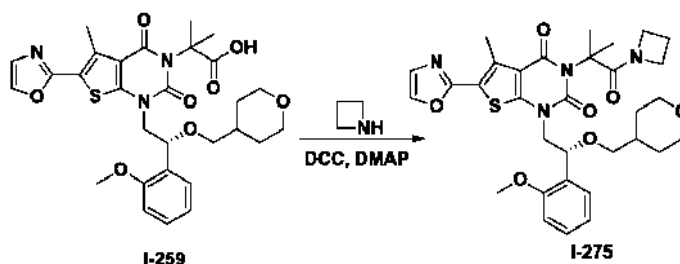


30

El Compuesto I-274 se preparó 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 de color blanco con un 57 % de rendimiento. EM (ES): m/z 627 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺. RMN ^1H (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ 1,24-1,34 (m, 2H), 1,63-1,65 (m, 8H), 2,74 (s, 3H), 3,20-3,26 (m, 2H), 3,32 (m, 1H), 3,53 (m, 2H), 4,01-4,10 (m, 2H), 5,27 (m, 1H), 6,98 (s a, 1H), 6,98 (s a, 1H), 7,18 (s a, 1H), 7,21-7,32 (m, 1H), 7,34-7,47 (m, 3H), 7,62-7,64 (m, 1H), 8,22 (s, 1H).

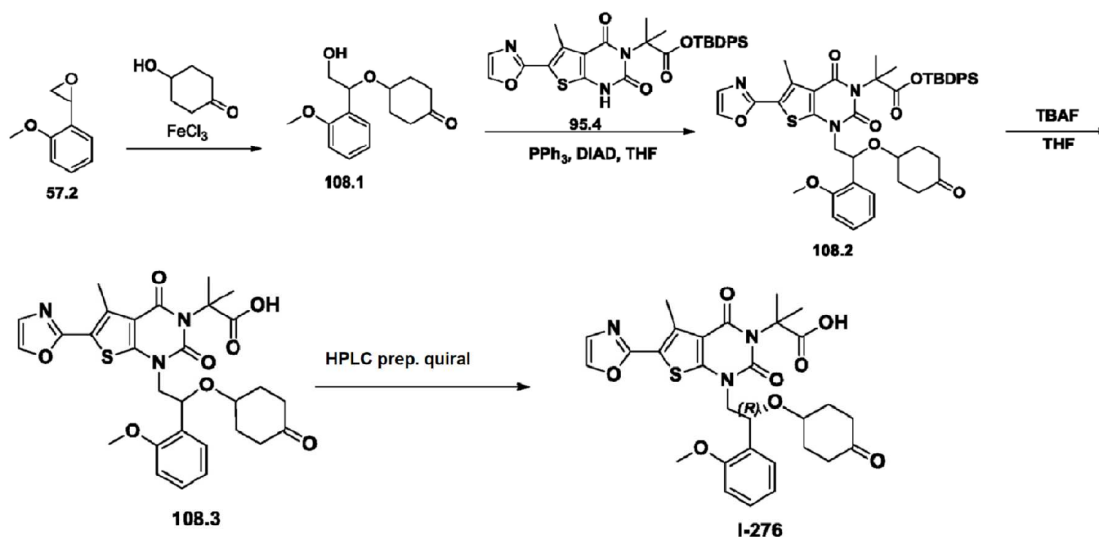
35

Ejemplo 107: Síntesis de 3-[1-(azetidina-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).



5 El Compuesto **I-275** se preparó a partir de **I-259** (Ejemplo 90) y azetidina de manera análoga al Ejemplo 4. Se usó un tubo precintado en lugar de un matraz de fondo redondo. Se aislaron 46,8 mg de un sólido de color blanco con un 44 % de rendimiento. EM (ES): m/z 623 (M+H)⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8,23 (1H, s), 7,40-7,28 (3H, m), 7,06-7,00 (2H, m), 5,14-5,09 (1H, t), 4,09 (1H, m), 3,87-3,84 (4H, m), 3,80 (3H, s), 3,78-3,69 (2H, m), 3,19-3,11 (3H, m), 3,06-3,00 (1H, m), 2,76 (3H, s), 2,14-2,09 (2H, m), 1,63-1,61 (6H, d), 1,44-1,35 (2H, m), 1,10-1,03 (2H, m).

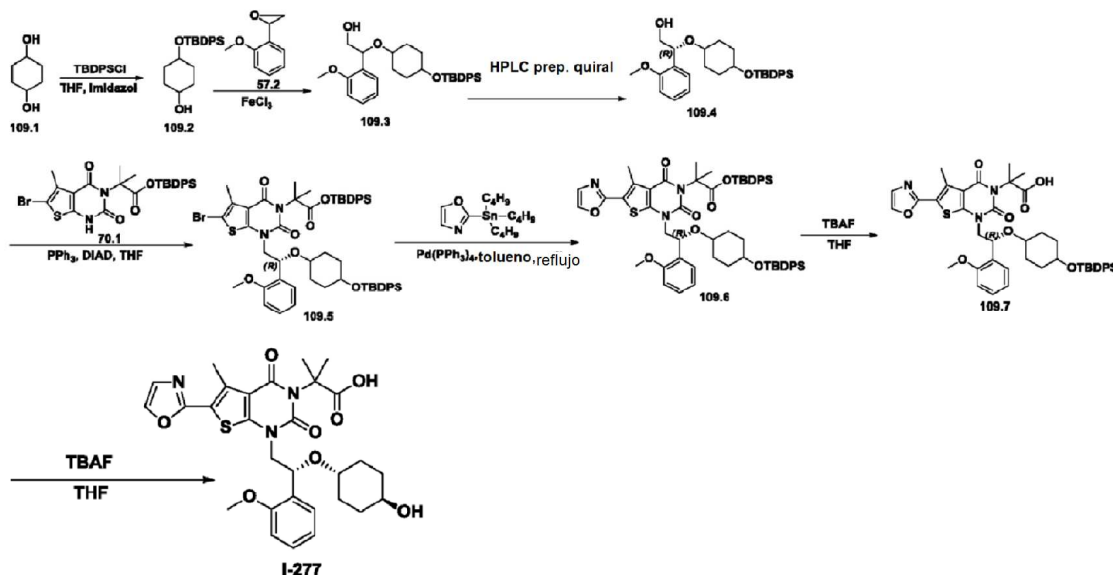
Ejemplo 108: Síntesis de ácido (R)-2-(1-(2-(2-metoxifenil)-2-((4-oxociclohexil)oxi)etil)-5-metil-6-(oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metilpropanoico (I-276).



15 **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 de Compuesto **57.3**. Se aislaron 400 mg de un aceite incoloro con un 5 % de rendimiento.

20 **Síntesis del compuesto I-276.** El Compuesto **I-276** se preparó a partir de **108.1** y **95.4** de una forma análoga al Ejemplo 97. Se aislaron 7,7 mg (1 % a partir de **95.4**) de un sólido de color blanco (MS (ES): m/z 582 (M+H)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,64-1,78 (m, 10H), 2,06-2,20 (m, 3H), 2,22-2,27 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 3,56 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,09 (m, 2H), 5,31-5,35 (m, 1H), 7,02-7,09 (m, 2H), 7,30-7,39 (m, 2H), 7,52-7,42 (d, 1H), 8,23 (s, 6H), 12,42 (s, 1H).

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



5

Síntesis del Compuesto 109.2. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1000 ml se puso 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 de 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 retiraron por filtración. El filtrado se diluyó con 200 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3x200 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 (0:1-1:60-1:50-1:30-1:20). La purificación dio como resultado 32,98 g (54 %) de **109.2** en forma de un semisólido de color blanco.

10

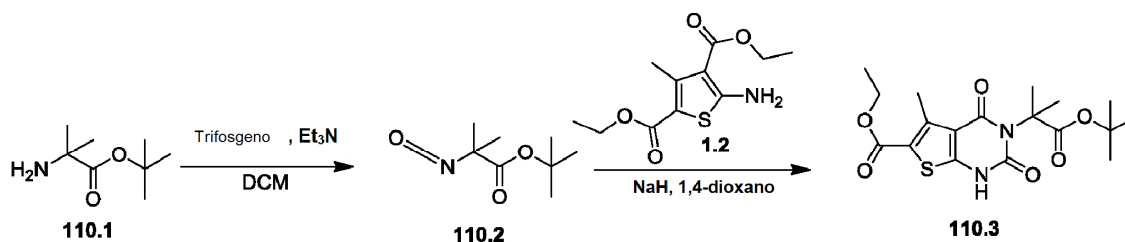
Síntesis del Compuesto 109.4. El Compuesto **109.4** se preparó a partir de **109.2** y **57.2** usando el procedimiento para la síntesis de **57.5**. Purificación: HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones (Gilson): Columna: Venusil Chiral OD-H, 21,1*25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos y etanol (mantener al 5 % de etanol durante 15 min); detector: UV 220/254 nm.

Síntesis del Compuesto 109.7. El Compuesto **109.7** se preparó a partir de **70.1** y **109.4** de una forma análoga al Ejemplo 57. Se aisló un sólido de color blanco con un rendimiento del 14 % a partir de **70.1**.

Síntesis del compuesto I-277. En un matraz de fondo redondo de 10 ml se puso 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 %) de Compuesto **I-277** forma de un sólido de color blanco. EM (ES): m/z 584 (M+H)⁺. RMN ¹H (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).

30

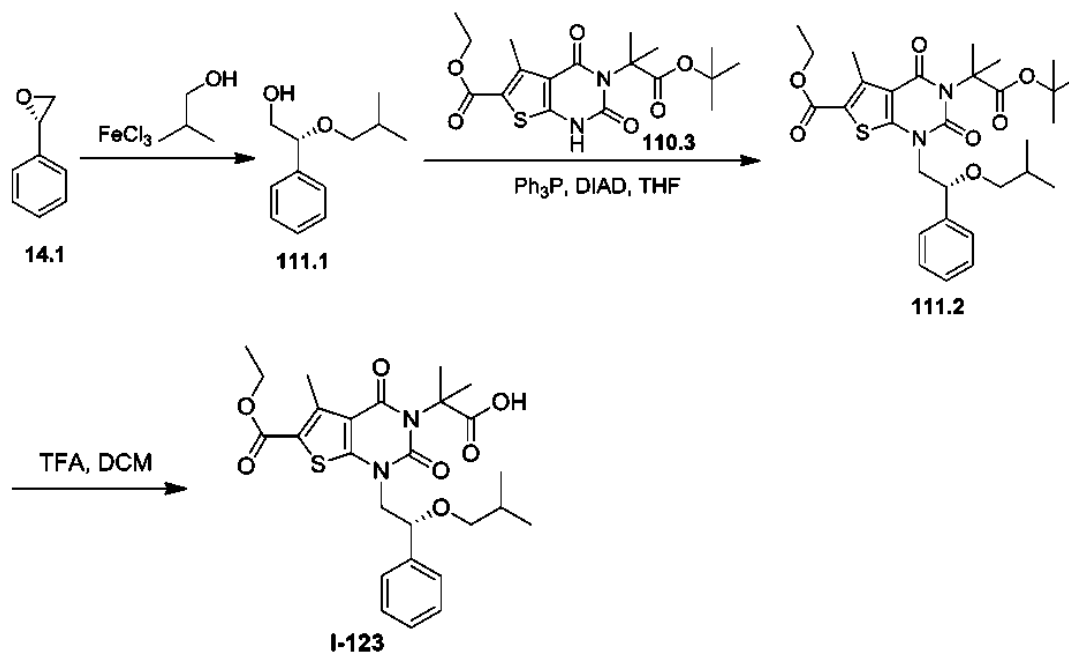
Ejemplo de referencia 110: Síntesis del Intermedio 110.3.



Síntesis del Compuesto 110.2. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml se puso 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 de 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 trietilamina (2,3 g, 22,73 mmol, 3,02 equiv.) gota a gota con agitación. La solución resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 20 ml de etil éter. Los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se concentró al vacío. La purificación dio como resultado 1,4 g (bruto) de 2-isocianato-2-metilpropanoato de terc-butilo (**110.2**) en forma de un aceite de color amarillo.

Síntesis del intermedio 110.3. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml se puso una solución de **1.2** (1,62 g, 6,30 mmol, 1,00 equiv.) en 1,4-dioxano (20 ml). Esto fue seguido de la adición de hidruro sódico (280 mg, 7,00 mmol, 1,11 equiv, 60 %) a 10 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A esto se le añadió una solución de **110.2** (1,4 g, 7,56 mmol, 1,20 equiv.) en 1,4-dioxano (10 ml) gota a gota con agitación a 10 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min después calentó a 100 °C con agitación durante una noche. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de 30 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 con 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 dio como resultado 0,2 g (bruto) de intermedio **110.3** en forma de un aceite de color amarillo.

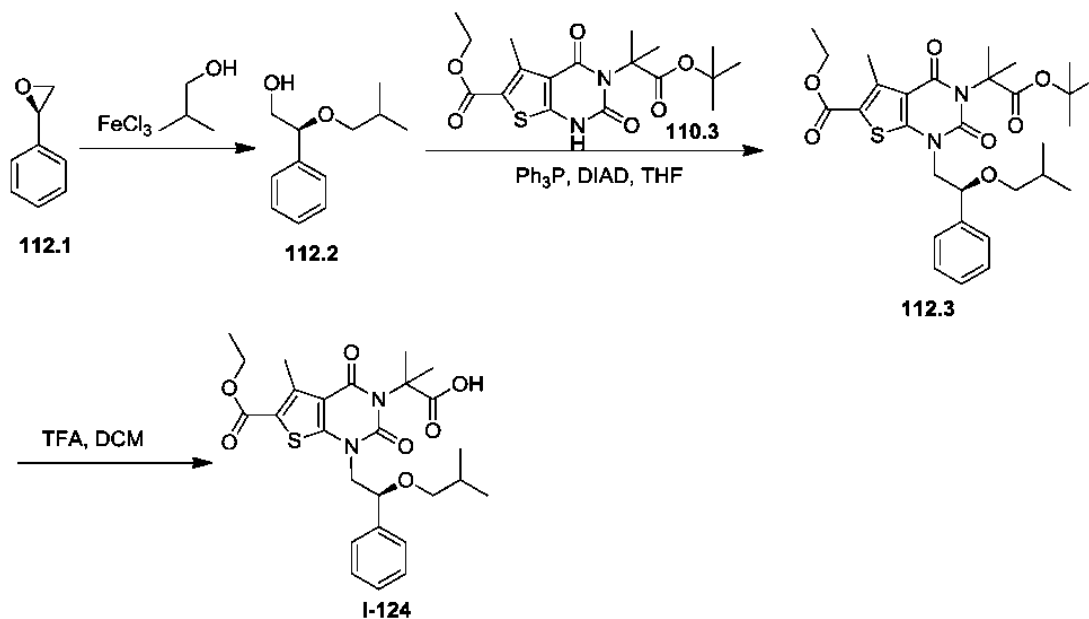
Ejemplo de Referencia 111: ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-5-metil-1-[(2R)-2-(2-metilpropoxi)-2-feniletíl]-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-123).



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 de Compuesto **57.3**. Se aisló **111.1** en forma de un aceite incoloro con un 68 % de rendimiento.

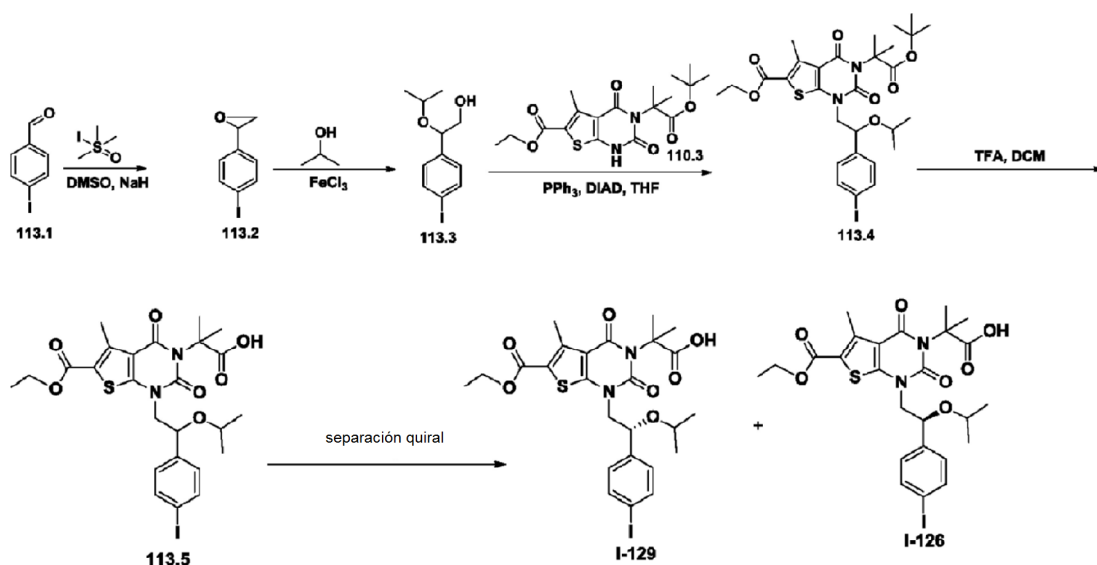
Síntesis del compuesto I-123. El Compuesto **I-123** se preparó a partir de **111.1** y **110.3** de una forma análoga al compuesto **2.5**. El producto en bruto (150 mg) se purificó por HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): Columna: Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 μm ; fase móvil: hexanos y etanol (TFA al 0,1 %) (mantener al 5,0 % de etanol (TFA al 0,1 %) durante 15 min); detector: UV 220/254 nm. Se aislaron 33,7 mg de un sólido de color marrón claro con un rendimiento del 12 % a partir de **110.3**. EM (ES): m/z 517 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 539 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 580 ($\text{M}+\text{Na}+\text{CH}_3\text{CN}$)⁺. RMN ¹H (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 (c, $J = 7,2$, 2H), 4,69-4,73 (m, 1H), 7,32-7,39 (m, 5H).

Ejemplo de Referencia 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).



5 El Compuesto I-124 se preparó a partir de 112.1 y 110.3 de manera análoga al Ejemplo 111. Se aislaron 22,2 mg (10 % a partir de 110.3) en forma de un sólido de color pardo claro. EM (ES): m/z 517 (M+H)⁺, 539 (M+Na)⁺, 580 (M+Na+CH₃CN)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,64-0,72 (m, 6H), 1,31 (t, *J* = 6,9, 3H), 1,65 (s, 6H), 2,68 (s, 3H), 2,89-3,03 (m, 2H), 3,80-3,88 (m, 1H), 4,05-4,11 (m, 1H), 4,25 (c, *J* = 7,2, 2H), 4,64-4,68 (m, 1H), 7,31-7,41 (m, 5H).

10 **Ejemplo de referencia 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 (I-129) y el 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).



20 **Síntesis del Compuesto 113.3.** El Compuesto 113.3 se preparó de manera análoga al Compuesto 57.3. Se aislaron 1,036 g (59 % a partir de 113.1) en forma de un aceite incoloro.

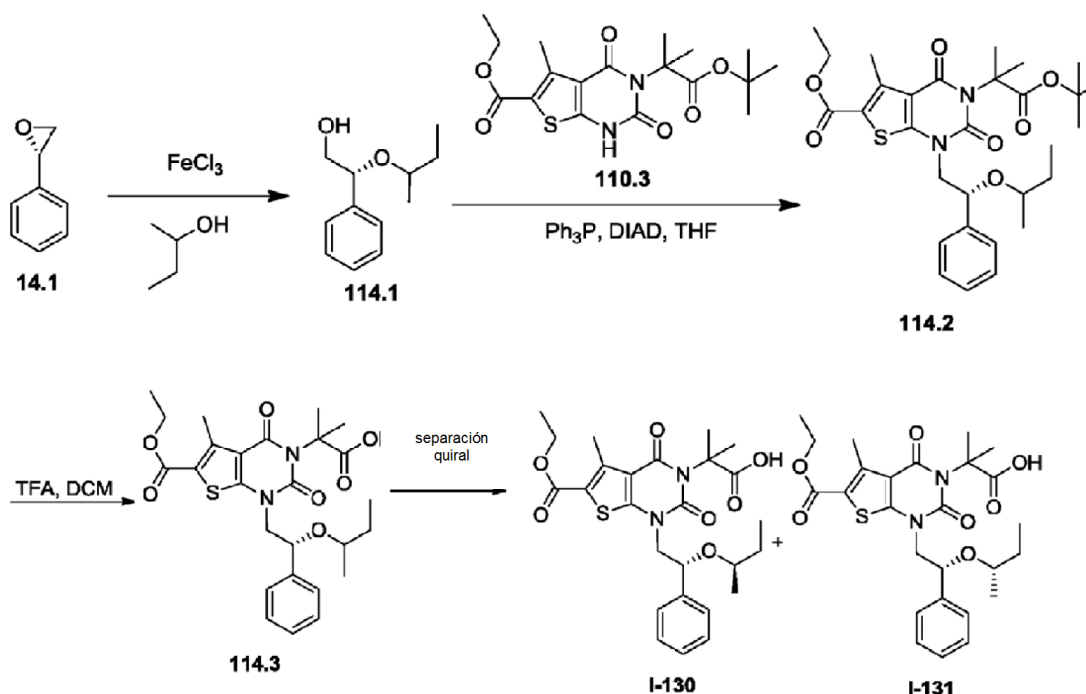
Síntesis del Compuesto 113.5. El Compuesto 113.5 se preparó de manera análoga al Compuesto 2.5. Se aislaron 1,2 g de un sólido de color blanco con un rendimiento del 79 % a partir de 110.3.

Síntesis de los Compuestos I-129 e 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*25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos y etanol (mantener al 15,0 % de etanol 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) en forma de sólidos de color blanco.

5 Datos analíticos del Compuesto **I-129**: EM (ES): m/z 629 (M+H)⁺, 692 (M+Na+CH₃CN)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0,89 (d, 3H), 0,91 (d, 3H), 1,28 (t, 3H), 1,62 (s, 6H), 2,68 (s, 3H), 3,41 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 4,01 (d, 1H), 4,26 (c, 2H), 4,73 (m, 1H), 7,19 (d, 2H), 7,73 (d, 2H), 12,3 (s a, 1H).

10 Datos analíticos del Compuesto **I-126**: EM (ES): m/z 629 (M+H)⁺, 692 (M+Na+CH₃CN)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0,89 (d, 3H), 0,91 (d, 3H), 1,28 (t, 3H), 1,62 (s, 6H), 2,68 (s, 3H), 3,41 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,26 (c, 2H), 4,73 (m, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,73 (d, 2H), 12,3 (s a, 1H).

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



20 **Síntesis del Compuesto 114.1.** El Compuesto **114.1** se preparó a partir de **14.1** de una forma análoga al compuesto **57.3**. Se aislaron 1,3 g (40 %) de un aceite incoloro.

25 **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 de color blanco con un rendimiento del 77 % a partir de **110.3**.

30 **Síntesis de los Compuestos I-130 e I-131.** Los enantiómeros de **114.3** se separaron mediante HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones (Gilson): Columna: Phenomenex Lux 5u Cellulose-4, 2.12*25, 5 µm; fase móvil: hexanos (TFA al 0,1 %) y etanol (mantener al 5,0 % de etanol en 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) en forma de un sólido de color blanco. El Compuesto **I-131** fue el segundo compuesto en eluir y se aisló con un rendimiento del 54 % (97,2 mg) en forma de un sólido de color blanco.

35 Datos analíticos del Compuesto **I-130**: EM (ES): m/z 517 (M+H)⁺, 539 (M+Na)⁺, 580 (M+Na+CH₃CN)⁺. RMN ¹H (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 (c, $J = 7,2$, 2H), 7,29-7,43 (m, 5H).

Datos analíticos del Compuesto **I-131**: EM (ES): m/z 517 (M+H)⁺, 539 (M+Na)⁺, 580 (M+Na+CH₃CN)⁺. RMN ¹H (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 (c, $J = 7,2$, 2H), 7,29-7,43 (m, 5H).

Ejemplo de referencia 116: Síntesis del Intermedio 116.1.

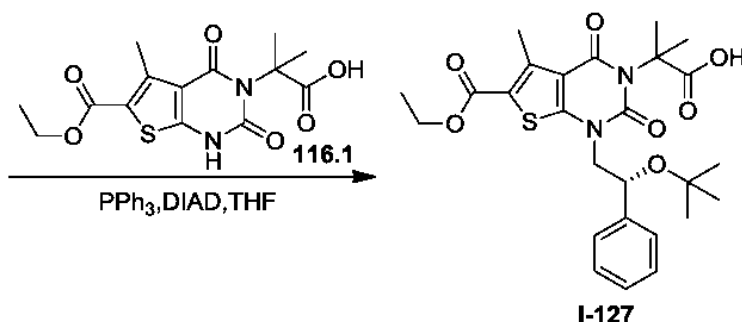
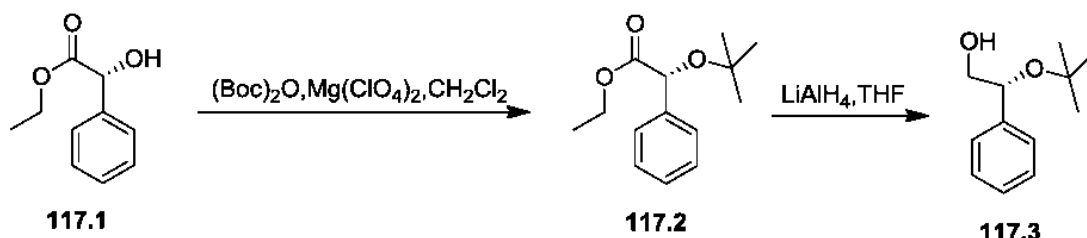


5

En un matraz de fondo redondo de 25 ml se puso **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 después 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 dio como resultado 0,409 g (95 %) de intermedio **116.1** en forma de un sólido de color blanco.

10

Ejemplo de referencia 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).



15

Síntesis del Compuesto 117.2. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml se puso (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 una noche a 40 °C. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con EA/PE (1:25). La purificación dio como resultado 2,5 g (38 %) de (2R)-2-(terc-butoxi)-2-fenilacetato de etilo (**117.2**) en forma de un líquido de color amarillo claro.

20

Síntesis del Compuesto 117.3. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso tetrahydrofurano (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 con hielo. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de 20 ml de acetato de etilo. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación dio como resultado 0,38 g (92 %) de (2R)-2-(terc-butoxi)-2-feniletan-1-ol (**117.3**) en forma de un sólido de color blanco.

25

30

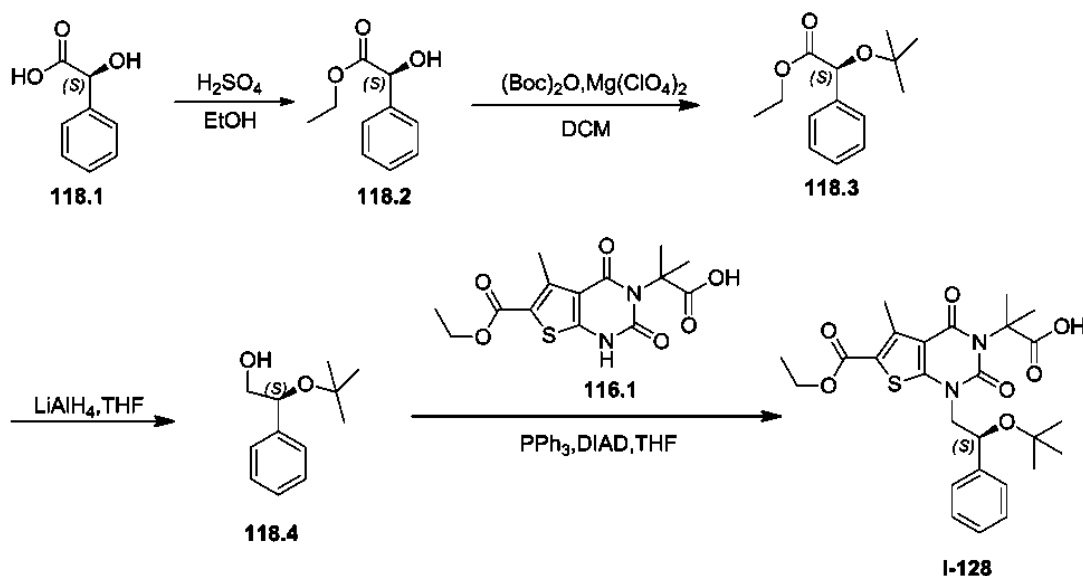
Síntesis del compuesto I-127. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml purgado y mantenido bajo atmósfera inerte de nitrógeno se puso **116.1** (200 mg, 0,59 mmol, 1,00 equiv.), tetrahydrofurano (30 ml), DIAD (238 mg, 1,18 mmol, 2,00 equiv.), PPh_3 (309 mg, 1,18 mmol, 2,00 equiv.) y **117.3** (114 mg, 0,59 mmol, 1,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después 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 Fenil 5 μm , 19*150

35

mm; fase móvil: agua(NH₄HCO₃ al 0,05 %) y CH₃CN (CH₃CN de 6,0 % hasta el 50,0 % en 10 min); detector: 220/254 nm. Se obtuvieron 24,9 mg (8 %) de Compuesto **I-127** forma de un sólido de color blanco. EM (ES): *m/z* 517 (M+H)⁺; 443 (M-C₄H₉O)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0,94 (s, 9H), 1,22-1,27 (t, 3H), 1,58-1,61 (d, 6H), 2,61 (s,3H), 3,80-3,86 (c, 2H), 4,19-4,24 (m, 2H), 4,66-4,70 (m, 1H), 7,09-7,46 (m, 5H), 12,38-12,51 (s, 1H).

5

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



10

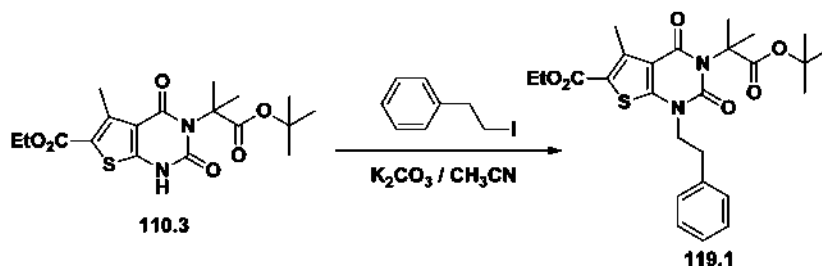
Síntesis del Compuesto 118.4. El Compuesto **118.4** se preparó a partir de **118.1** de una forma análoga al compuesto **117.3**. Se aislaron 220 mg de un sólido de color blanco con un 16 % de rendimiento global.

15

Síntesis del compuesto I-128. El Compuesto **I-128** se preparó a partir de **118.4** y **116.1** de una forma análoga al Ejemplo 117. EM (ES): *m/z* 517 (M+H)⁺, 443 (M-C₄H₉O)⁺ RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0,94 (s, 9H), 1,22-1,27 (t, 3H), 1,59-1,61 (d, 6H), 2,61 (s, 3H), 3,79-3,82 (c, 2H), 4,19-4,26 (c, 2H), 4,66-4,70 (m, 1H), 7,09-7,43 (m, 5H), 12,382 (s, 1H).

20

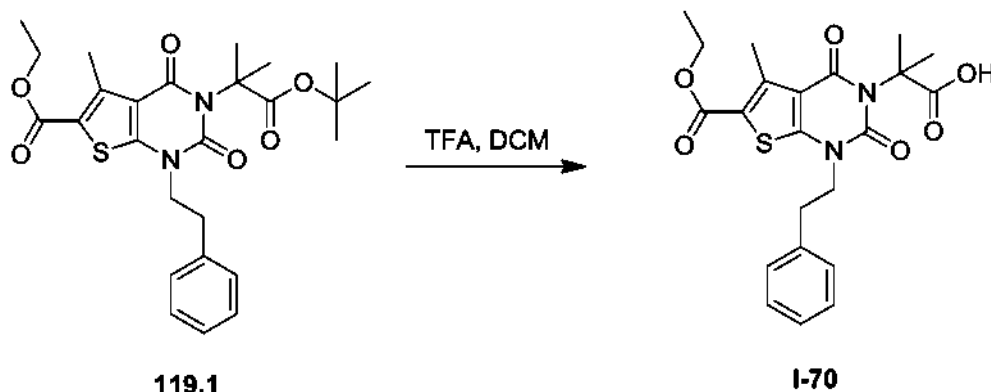
Ejemplo de referencia 119: Síntesis del Intermedio 119.1.



25

Síntesis del Compuesto 119.1. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml se puso **110.3** (1 g, 2,52 mmol, 1,00 equiv.), CH₃CN (50 ml), carbonato potásico (1,045 g, 7,56 mmol, 3,00 equiv.) y (2-yodoetil)benzeno (1,172 g, 5,05 mmol, 2,00 equiv.). 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 dio como resultado 1,24 g (98 %) de **119.1** en forma de un sólido de color blanco.

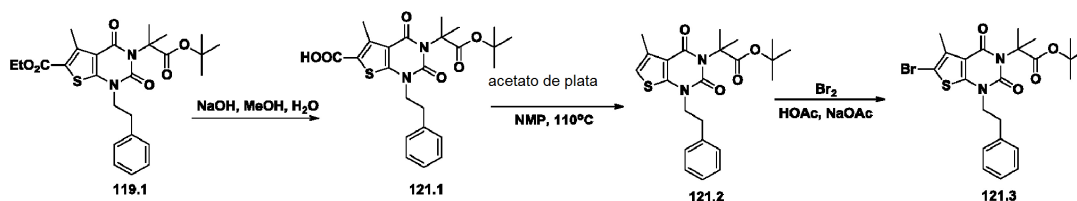
Ejemplo de referencia 120: Síntesis de ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletíl)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-70).



5 El Compuesto **I-70** se sintetizó según el procedimiento del intermedio 116.1. Se aislaron 50 mg de un sólido de color blanco con un 38 % de rendimiento. EM (ES): m/z 445 (M+H)⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 1,29 (t, J = 9,6 Hz, 3H), 1,63 (s, 6H), 2,70 (s, 3H), 2,98 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 4,07 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 4,27 (c, J = 9,6 Hz, 2H), 7,19-7,31 (m, 5H), 12,40 (s, 1H).

10

Ejemplo de referencia 121: Síntesis del Intermedio 121.3.

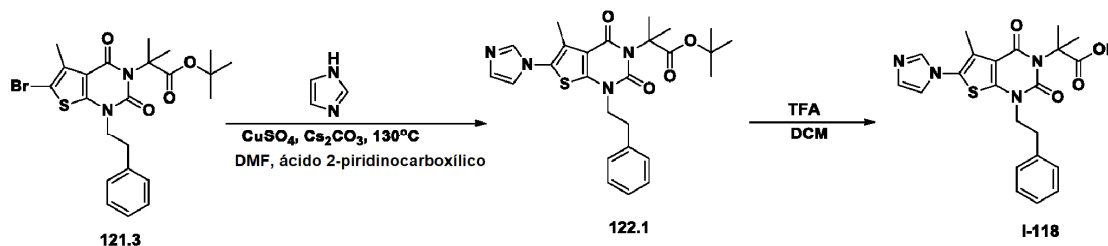


15 **Síntesis del Compuesto 121.1.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml se puso **119.1** (1,017 g, 2,03 mmol, 1,00 equiv.) y metanol (40 ml). A continuación se añadió una solución de hidróxido sódico (162 mg, 4,05 mmol, 2,00 equiv.) en agua (5 ml) gota a gota. La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de HCl (ac.). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron al vacío. El producto en bruto se purificó por
20 recristalización en EA/PE en la relación de 1:4. Se obtuvieron 0,578 g (60 %) de **121.1** en forma de un sólido de color blanco.

25 **Síntesis del Compuesto 121.2.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml se puso **121.1** (578 mg, 1,22 mmol, 1,00 equiv.), NMP (40 ml), carbonato potásico (169 mg, 1,22 mmol, 1,00 equiv.) y AgOAc (0,204 g). La solución resultante se agitó durante 2 h a 110 °C. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con EA/PE (1:25). La purificación dio como resultado 0,445 g (85 %) de **121.2** en forma de un sólido de color blanco.

30 **Síntesis del Compuesto 121.3.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso **121.2** (445 mg, 1,04 mmol, 1,00 equiv.), ácido acético (5 ml) y CH₃COONa (0,170 g). A continuación se añadió Br₂ (167 mg, 1,04 mmol, 1,01 equiv.) gota a gota. La solución resultante se agitó durante 15 min a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con EA/PE (1:25). La purificación dio como resultado 0,502 g (95 %)
35 de intermedio **121.3** en forma de un sólido de color 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).



5

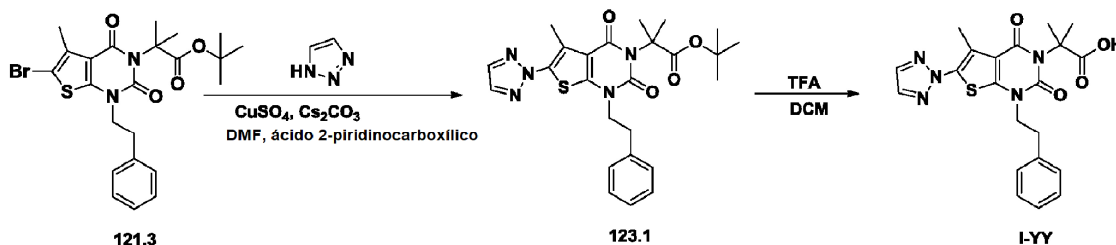
Síntesis del Compuesto 122.1. En un tubo de 10 ml precintado, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de **121.3** (200 mg, 0,39 mmol, 1,00 equiv.) en N,N-dimetilformamida (5 ml), 1H-imidazol (200 mg, 2,94 mmol, 7,45 equiv.), ácido piridina-2-carboxílico (50 mg, 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 una noche a 140 °C. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de 5 ml de NH₄G (ac.). La solución resultante se extrajo con 3x5 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). La purificación dio como resultado 166 mg (85 %) de **122.1** en forma de un aceite de color pardo.

10

Síntesis del compuesto I-118. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se puso **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 h a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (50:1). La purificación dio como resultado 121,7 mg (83 %) de **I-118** en forma de un sólido de color amarillo. EM (ES): *m/z* 439 (M+H)⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆, 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, 2H), 7,47-7,16 (m, 5 H), 7,47 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 12,38 (s a, 1H).

20

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).

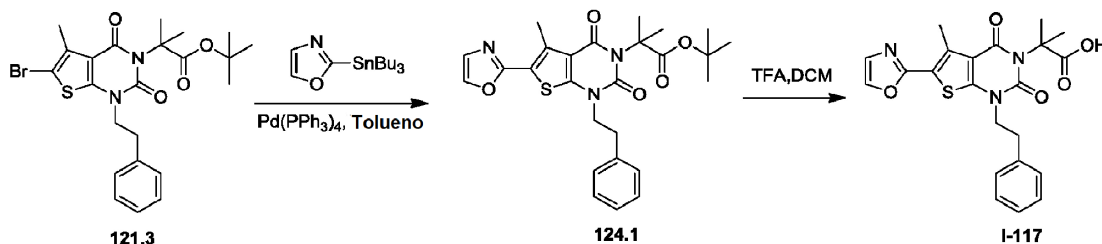


25

El Compuesto **I-122** se preparó a partir de 1H-1,2,3-triazol e intermedio **121.3** según el procedimiento del Ejemplo 122. Se aislaron 20,6 mg de un sólido de color blanco con un rendimiento del 5 % a partir de **123.1**. EM (ES): *m/z* 440 (M+H)⁺. RMN ¹H (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).

30

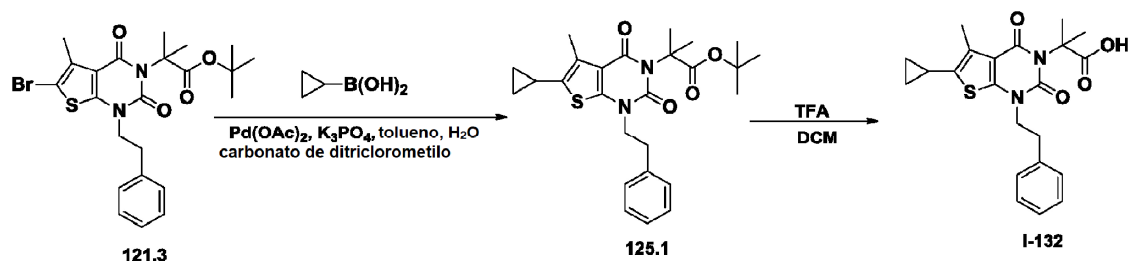
Ejemplo 124: Síntesis de ácido 2-metil-2-[5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1-(2-feniletíl)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]propanoico (I-117).



35

El Compuesto **I-117** se preparó a partir de **121.3** de una manera análoga al procedimiento del Ejemplo 7. EM (ES): m/z 440 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,79 (s, 6 H), 2,78 (s, 3 H), 3,11 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,15 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,19-7,23 (m, 1H), 7,25-7,31 (m, 5 H), 7,96 (s, 1H).

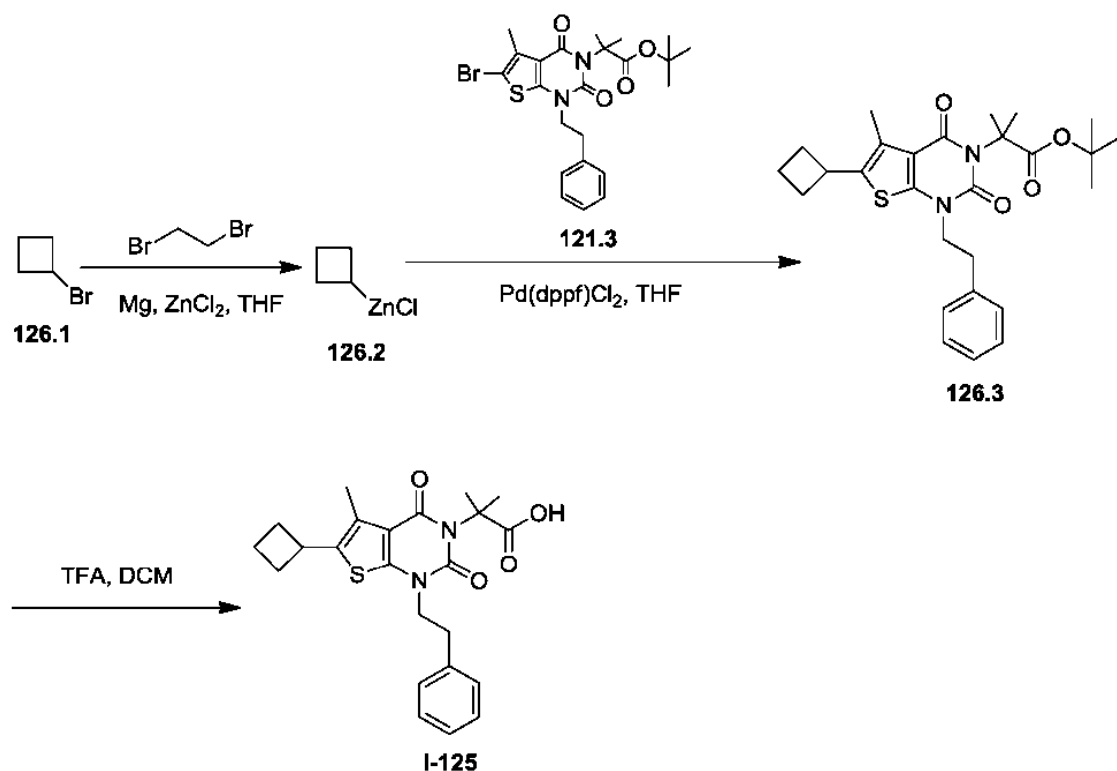
5 **Ejemplo de referencia 125: Síntesis de ácido 2-[6-ciclopropil-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletíl)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-132).**



10 **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 puso **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.), K_3PO_4 (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 h y después 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 dio como resultado 170 mg de un sólido de color blanco.

15 **Síntesis del compuesto I-132.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso **125.1** (170 mg, 0,36 mmol, 1,00 equiv.), ácido trifluoroacético (1 ml) y diclorometano (5 ml). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (20:1). La purificación dio como resultado 22 mg (15 %) de **I-132** en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): m/z 413 (M+H)⁺. RMN ¹H (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).

25 **Ejemplo de referencia 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).**

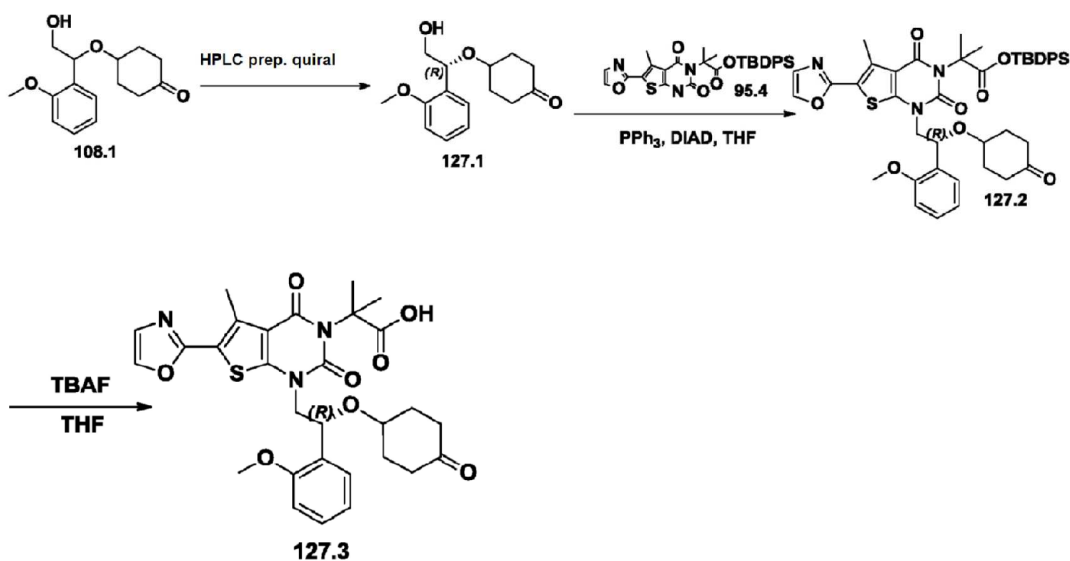


Síntesis del Compuesto 126.2. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml se puso una suspensión de Mg (0,46 g) en tetrahidrofurano (10 ml), seguido de una porción de aproximadamente un 10 % de un lote de 2 g de bromociclobutano (14,81 mmol, 1,00 equiv.). A continuación se añadieron varias gotas de 1,2-dibromoetano para iniciar la reacción. Esto fue seguido de 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 en la siguiente etapa.

Síntesis del Compuesto 126.3. 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) se añadió un matraz de cloro(ciclobutil)cinc (**126.2**, solución en bruto). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó a continuación 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 se 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 dio como resultado 240 mg (50 %) de **126.3** en forma de un aceite incoloro.

Síntesis del compuesto I-125. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso 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 h a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (50:1). La purificación dio como resultado 43,5 mg (21 %) de Compuesto **I-125** en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): *m/z* 426 (M+H)⁺, 449 (M+Na)⁺, 490 (M+Na+CH₃CN)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 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).

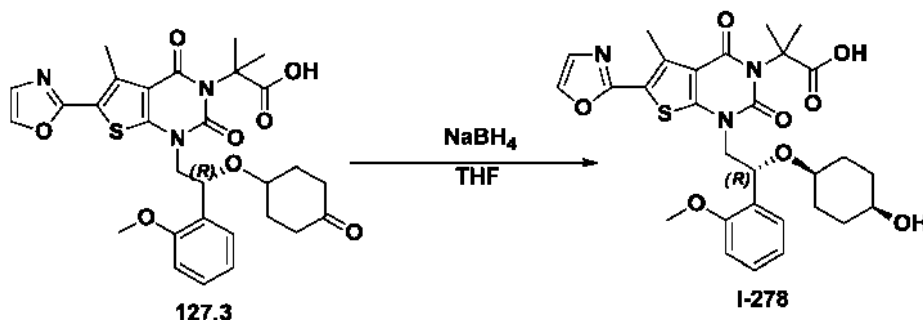
Ejemplo 127: Síntesis del intermedio 127.3.



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 μm; 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**.

Síntesis del Compuesto 127.3. El Compuesto **127.3** se preparó a partir de **95.4** y **127.1** de una forma análoga al procedimiento del Ejemplo 96. Se aisló un sólido de color 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).



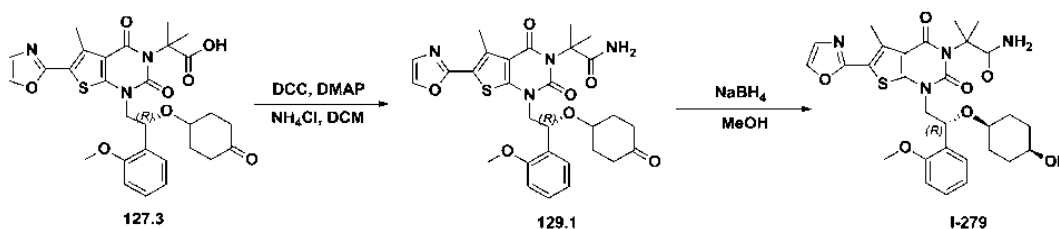
5

En un matraz de fondo redondo de 25 ml se puso **127.3** (600 mg, 1,03 mmol, 1,00 equiv.) y metanol (5 ml). A continuación se añadió borohidruro sódico (40 mg, 1,09 mmol, 1,00 equiv.) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El producto en bruto (400 mg) se purificó por HPLC preparativa en las siguientes condiciones (Waters): Columna: Xbridge Prep Fenil 5 µm, 19*150 mm; fase móvil: agua (NH₄HCO₃ 50 mM) y CH₃CN (CH₃CN al 40,0 % hasta el 60,0 % en 20 min); detector: UV 254/220 nm. Se obtuvieron 93,5 mg (16 %) de Compuesto **I-278** forma de un sólido de color blanco. EM (ES): *m/z* 584 (M+H)⁺, 606 (M+Na)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 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).

10

15

Ejemplo 129: 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-metilpropanamida (I-279).



20

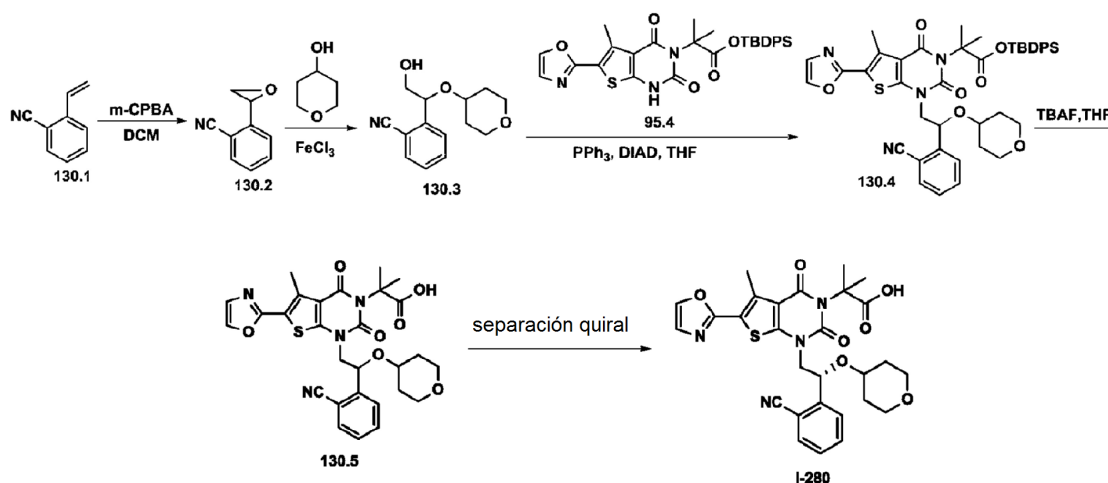
Síntesis del Compuesto 129.1. El Compuesto **129.1** se preparó a partir de **127.3** y cloruro de amonio según el procedimiento del Ejemplo 4. Se aislaron 530 mg de un sólido de color blanco con rendimiento cuantitativo.

25

Síntesis del compuesto I-279. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso **129.1** (530 mg, 0,91 mmol, 1,00 equiv.), metanol (10 ml) y borohidruro sódico (35 mg, 0,95 mmol, 1,04 equiv.). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El producto en bruto (150 mg) se purificó por HPLC preparativa en las siguientes condiciones (Waters): Columna: HPrepC-012(T) Xbridge Prep Fenil 5 µm, 19*150 mm; fase móvil: agua (NH₄HCO₃ 50 mM) y CH₃CN (CH₃CN al 30,0 % hasta el 70,0 % en 15 min); detector: 254/220 nm. La purificación dio como resultado 39,1 mg (7 %) de Compuesto **I-279** (t_R = 8,21 min) en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): *m/z* 605 (M+Na)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 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).

30

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).



5

Síntesis del Compuesto 130.2. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se puso 2-etenilbenzonitrilo (2,73 g, 21,14 mmol, 1,00 equiv.), bicarbonato sódico (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 equiv.) a 0 °C en varios lotes. La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con EP/AE (50:1). La purificación dio como resultado 400 mg (13 %) de 2-(oxiran-2-il)benzonitrilo en forma de un aceite de color amarillo.

10

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 color amarillo con un 59 % de rendimiento.

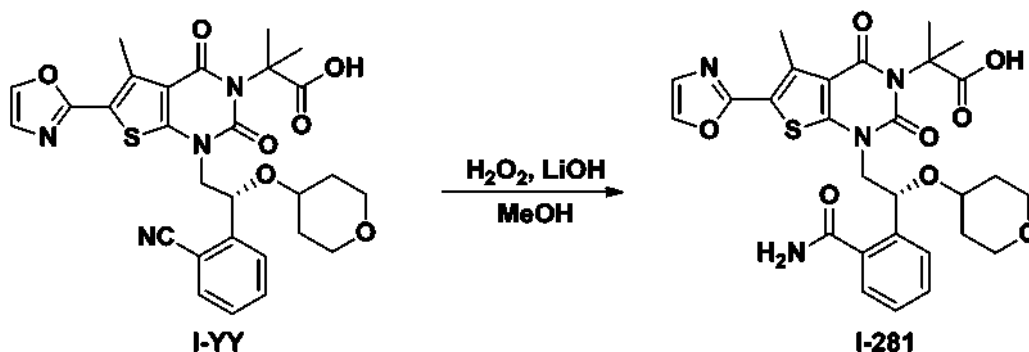
15

Síntesis del compuesto I-280. El Compuesto I-280 se preparó a partir de 95.4 y 130.3 de acuerdo con 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 µm; 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)⁺. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): 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).

20

25

Ejemplo 131: Síntesis de ácido 2-[1-[(2R)-2-(2-carbamoilfenil)-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-281).

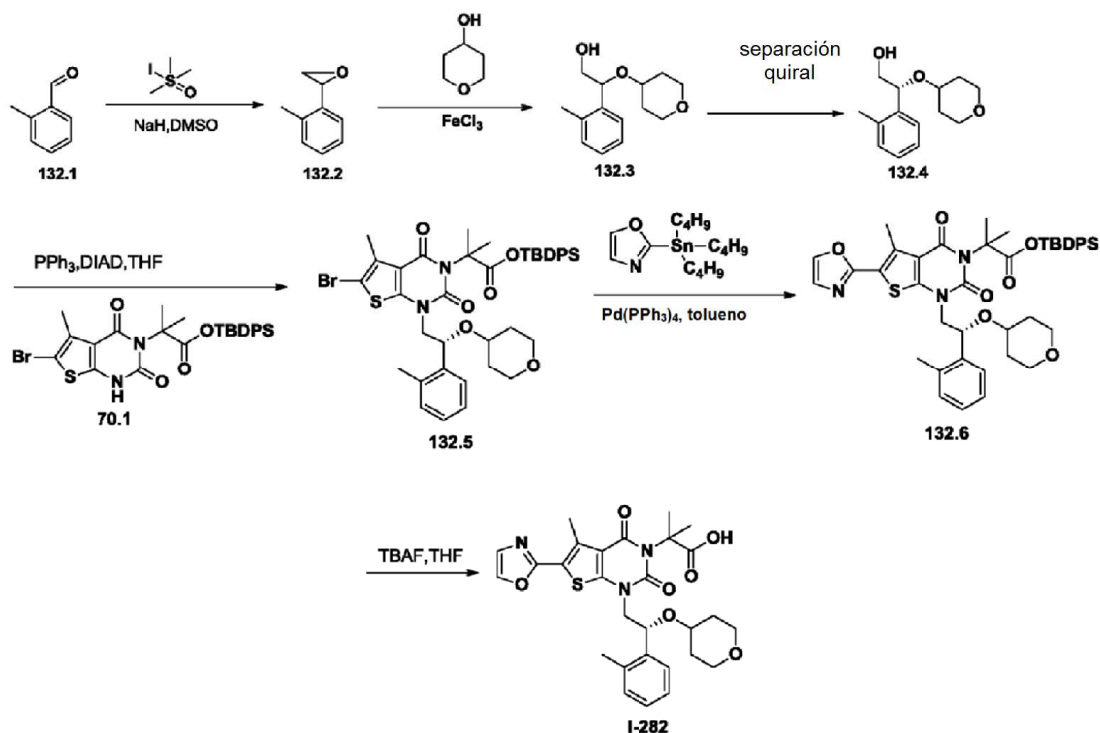


30

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso I-280 (30 mg, 0,05 mmol, 1,00 equiv.), LiOH·H₂O (7 mg, 0,17 mmol, 5,50 equiv.), H₂O₂ (8 mg, 30 %) y metanol (10 ml). La solución resultante se agitó durante una noche a 35 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina revelada con diclorometano/metanol (30:1). Se obtuvieron 2,8 mg (9 %) de Compuesto I-281 forma de un sólido de color blanco. EM (ES): *m/z* 583 (M+H)⁺. RMN ¹H (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).

35

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).



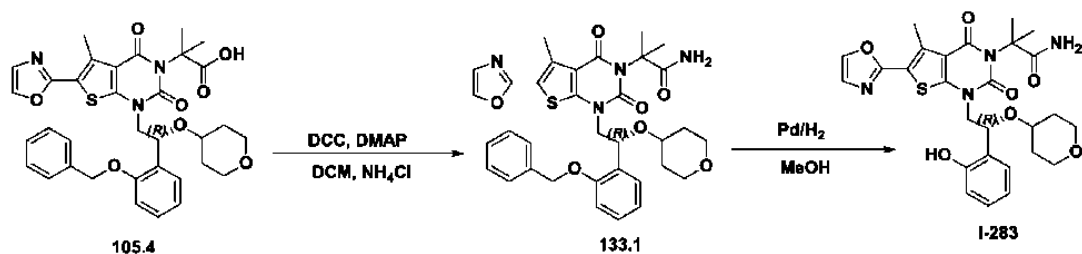
5

Síntesis del Compuesto 132.4. El Compuesto 132.4 se sintetizó a partir de 2-metilbenzaldehído de manera análoga a la síntesis de Compuesto 57.5. Se aislaron 680 mg de un aceite de color amarillo con 5 % de rendimiento a partir de 132.1.

10 **Síntesis del compuesto I-282.** El Compuesto I-282 se preparó a partir de 70.1 y 132.4 de una forma análoga al procedimiento del Ejemplo 57. Se aislaron 173 mg de un sólido de color blanco con un rendimiento del 14 % a partir de 70.1. EM (ES): m/z 554 (M+H)⁺, 576 (M+Na)⁺. RMN ¹H (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).

15

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).



20

Síntesis del Compuesto 133.1. El Compuesto 133.1 se preparó a partir de 105.4 de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 4. Se aisló un sólido de color blanco con un 70 % de rendimiento.

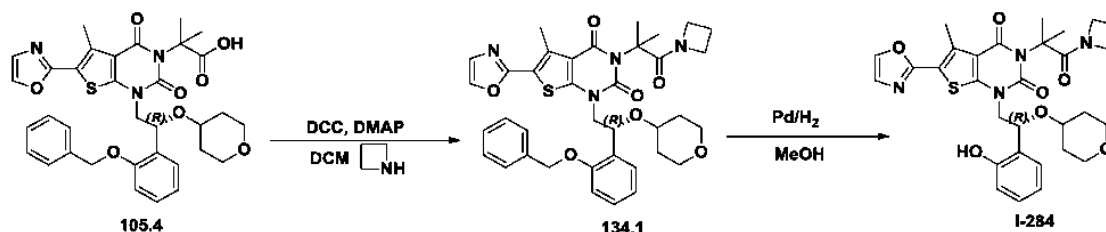
25 **Síntesis del Compuesto I-283.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml se puso 133.1 (290 mg, 0,45 mmol, 1,00 equiv.) y metanol (30 ml). Esto fue seguido de la adición de paladio sobre carbono (50 mg). El matraz se evacuó y purgó tres veces con nitrógeno, seguido de purga con hidrógeno. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. Los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina revelada con diclorometano/MeOH/HOAc (30: 1: 0,15). Se obtuvieron 91,6 mg (37 %) de Compuesto I-283 forma de un sólido de color blanco. EM (ES): m/z 577 (M+Na)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,23 (m, 2H), 1,65-1,68 (m, 8H), 2,75 (s, 3H), 3,21 (m, 2H), 3,50 (m, 2H),

30

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-(oxan-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).

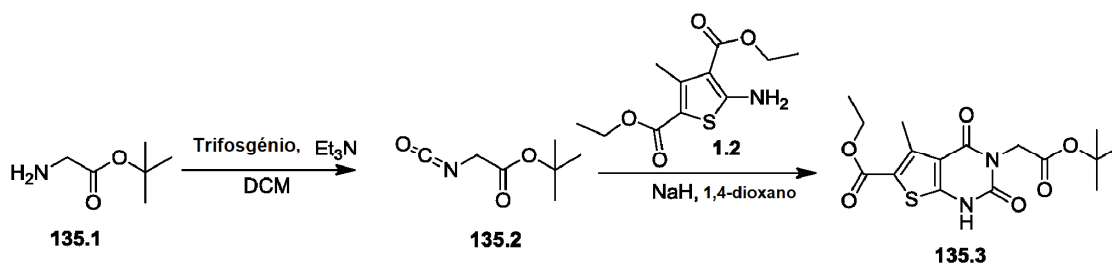
5



El Compuesto I-284 se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 133, sustituyendo azetidina por cloruro de amonio en la primera etapa. EM (ES): m/z 595 (M+H)⁺, 617 (M+Na)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,18-1,32 (m, 2H), 1,63-1,70 (m, 8H), 2,08-2,16 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,50-3,60 (m, 2H), 3,76-4,13 (m a, 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).

10

Ejemplo de referencia 135: Síntesis del intermedio 135.3.



15

Síntesis del Compuesto 135.2. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml se puso 2-aminoacetato de terc-butilo (**135.1**, 5,9 g, 44,98 mmol, 1,00 equiv.). A continuación 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 con hielo. Los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con 50 ml de etil éter. Los sólidos se retiraron por filtración. La mezcla resultante se concentró al vacío. La purificación dio como resultado 7,1 g (bruto) de 2-isocianatoacetato de terc-butilo (**135.2**) en forma de un aceite de color amarillo.

20

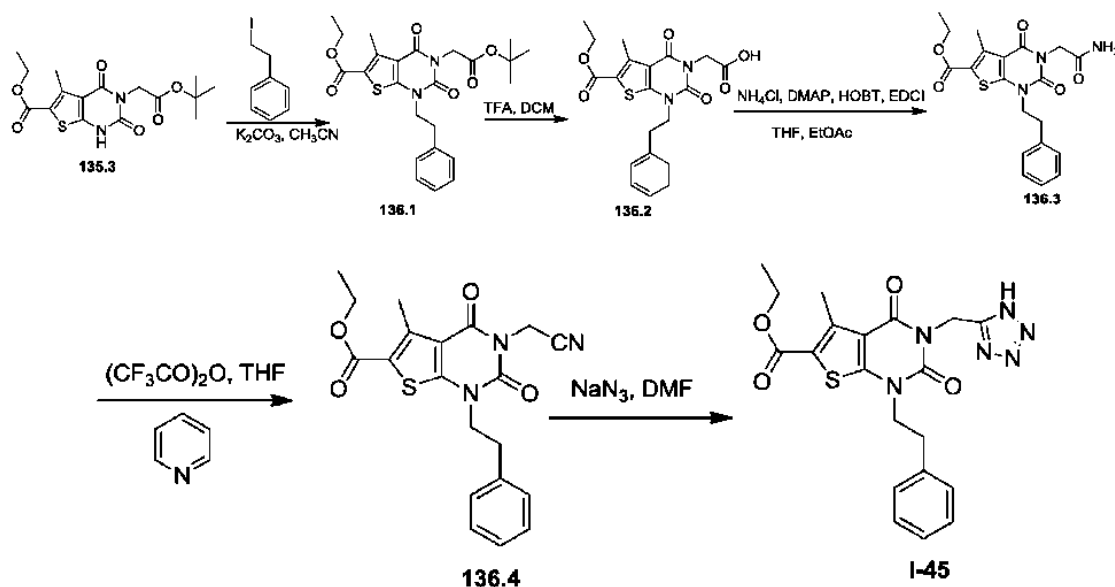
25

Síntesis del intermedio 135.3. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml se puso **1.2** (7,9 g, 30,70 mmol, 1,00 equiv.) y 1,4-dioxano (80 ml). A continuación se añadió hidruro sódico (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 una solución de 2-isocianatoacetato de terc-butilo (7,1 g, 45,17 mmol, 1,47 equiv.) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió gota a gota con agitación a 0 °C en 15 min. La solución resultante se agitó durante 30 min a 10-15 °C en un baño de agua con hielo. La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante una noche mientras que la temperatura se mantuvo at 100 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió a 20 °C con un baño de agua. La reacción se inactivó a continuación 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 con sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:7). La purificación dio como resultado 5,1 g (45 %) de intermedio **135.3** en forma de un sólido de color blanco.

30

35

Ejemplo de referencia 136: Síntesis de 5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-ilmetil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo (I-45).



5

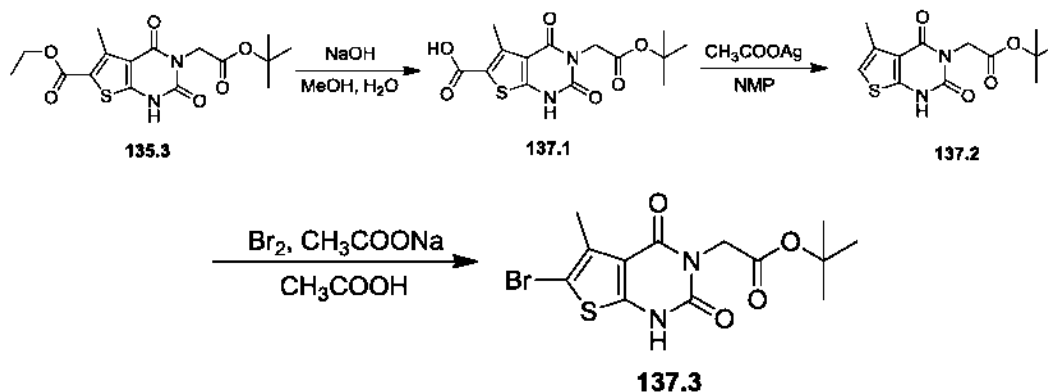
Síntesis del Compuesto 136.1. El Compuesto **136.1** se preparó a partir de **135.3** y (2-yodoetil)benceno de manera análoga a la síntesis de Compuesto **9.1**. Se aislaron 1,7 g (66 %) de **136.1** en forma de un sólido de color blanco.

Síntesis del compuesto 136.2 (I-13). En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso una solución de **136.1** (2,4 g, 5,08 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (20 ml). A continuación se añadió CF_3COOH (3 ml) gota a gota. La solución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (10:1). La purificación dio como resultado 1,7 g (80 %) de **136.2 (I-13)** en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): m/z : $(M+H)^+$ calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ 417, encontrado 417; RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,08 (1H, s a), 7,22-7,34 (5H, m), 4,57 (2H, s), 4,27-4,34 (2H, c), 4,13-4,18 (2H, t), 3,00-3,05 (2H, t), 2,77 (3H, s), 1,27-1,34 (3H, t).

Síntesis del Compuesto 136.3. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml se puso 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 una noche a temperatura ambiente. Después, la reacción se detuvo 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 se secaron con sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (50:1). La purificación dio como resultado 0,3 g (50 %) de **136.3** en forma de un sólido de color blanquecino.

Síntesis del Compuesto 136.4. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml se puso **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 de 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 en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación dio como resultado 250 mg (87 %) de **136.4** en forma de un sólido de color blanco.

Síntesis del Compuesto 1-45. En un tubo precintado de 8 ml se puso **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 una noche a 120 °C en un baño de aceite. Después, la reacción se detuvo 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 con sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). La purificación dio como resultado 2,5 mg (5 %) de Compuesto **1-45** en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): m/z 441 $(M+H)^+$. RMN ^1H (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 (c, $J = 4,8$ Hz, 2H), 5,43 (s, 2H), 7,23-7,33 (m, 5H).

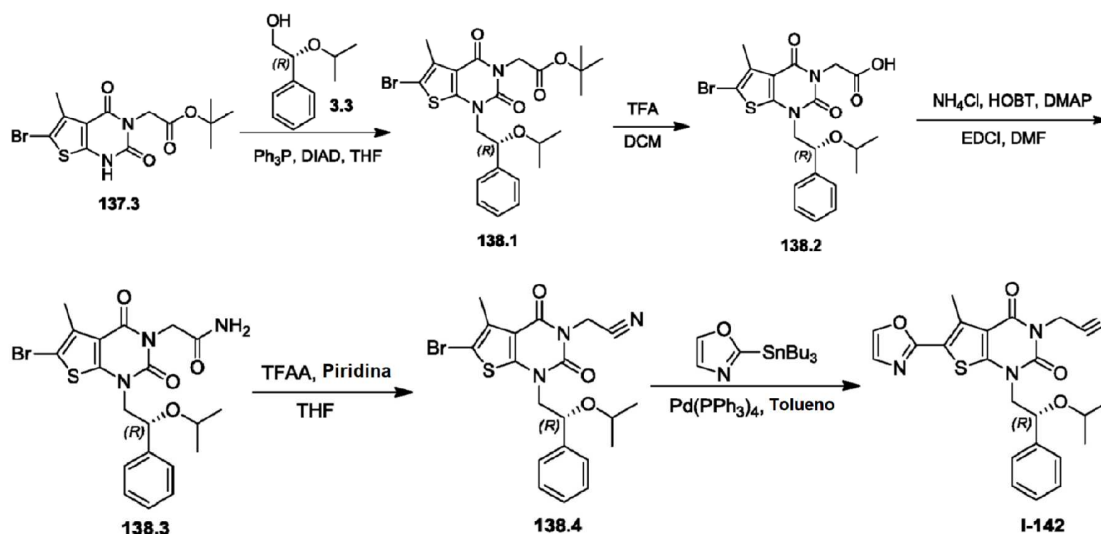
Ejemplo de referencia 137: Síntesis del intermedio 137.3.

5 **Síntesis del Compuesto 137.1.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml se puso **135.3** (5 g, 13,57 mmol, 1,00 equiv.), agua (50 ml), hidróxido sódico (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 del 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 con sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío. 4,6 g (bruto) de **137.1** se obtuvieron en forma de un sólido de color blanco.

15 **Síntesis del Compuesto 137.2.** En un matraz de fondo redondo de 30 ml se puso **137.1** (4,6 g, 13,52 mmol, 1,00 equiv.), CH_3COOAg (2,48 g, 14,85 mmol, 1,10 equiv.) y NMP (30 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a 110 °C. La reacción se inactivó a continuación 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 en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación dio como resultado 1,3 g (32 %) de **137.2** en forma de un sólido de color blanco.

20 **Síntesis del intermedio 137.3.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso CH_3COONa (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 de la adición de Br_2 (780 mg, 4,88 mmol, 1,11 equiv.) gota a gota con agitación. La solución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación dio como resultado 1,6 g (97 %) de **137.3** en forma de un sólido de color blanco.

25 **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).**



30

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 de Compuesto **2.5**. Se aislaron 400 mg de un aceite de color amarillo con 78 % de rendimiento a partir de

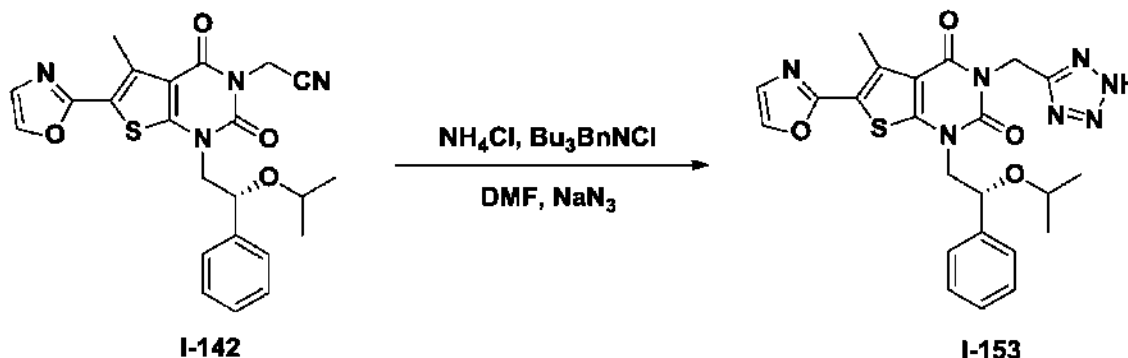
137.3.

Síntesis del Compuesto 138.3. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso **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. Después, la reacción se detuvo mediante la adición de 30 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3x50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (100:1). La purificación dio como resultado 390 mg (98 %) de **138.3** en forma de un sólido de color blanco.

Síntesis del Compuesto 138.4. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso 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 de 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 h a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación dio como resultado 360 mg (96 %) de **138.4** en forma de un sólido de color amarillo.

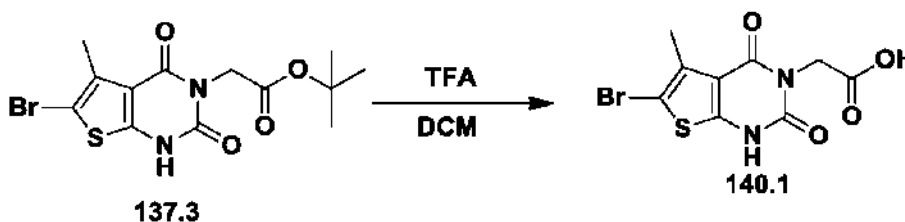
Síntesis del compuesto I-142. En un matraz de fondo redondo de 50 ml, mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso **138.4** (360 mg, 0,78 mmol, 1,00 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (90 mg, 0,08 mmol, 0,10 equiv.), 2-(tributilstannil)-1,3-oxazol (560 mg, 1,56 mmol, 2,00 equiv.) y tolueno (10 ml). La solución resultante se agitó durante una noche a 110 °C y después se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación dio como resultado 60 mg (17 %) de Compuesto **I-142** en forma de un sólido de color amarillo. EM (ES): *m/z* 451 (M+H)⁺, 473 (M+Na)⁺, 492 (M+H+CH₃CN)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ 0,93-1,0 (m, 6H), 2,85 (s, 3H), 3,47-3,53 (m, 1H), 3,93-3,99 (m, 1H), 4,16-4,20 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,92-4,94 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,35-7,51 (m, 5H), 7,92 (s, 1H).

Ejemplo 139: Síntesis de 5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-1-[(2R)-2-fenil-2-(propan-2-iloxi)etil]-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-ilmetil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diona (I-153).



En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso **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 equiv.). La solución resultante se agitó durante una noche a 135 °C. Los sólidos se retiraron por filtración. El producto en bruto (50 mg) se purificó por HPLC preparativa ultrarrápida 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 %) de Compuesto **I-153** en forma de un sólido de color blanquecino. EM (ES): *m/z* 494 (M+H)⁺, 535 (M+H+CH₃CN)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ 0,90-0,9 (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).

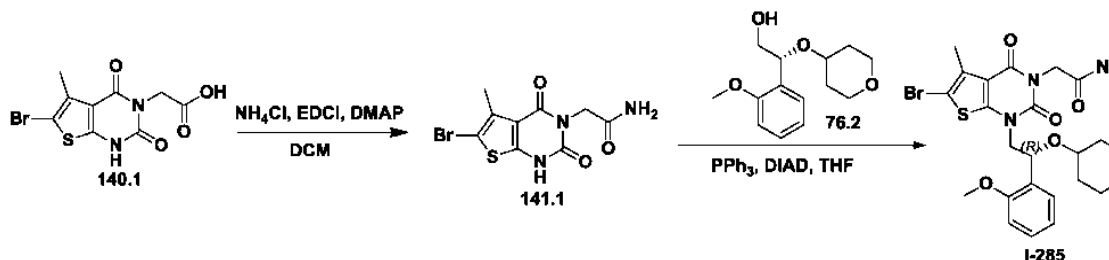
Ejemplo de referencia 140: Síntesis del intermedio 140.1.



Síntesis del Compuesto 140.1. En un matraz de fondo redondo de 250 ml se puso **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 h a

temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El producto en bruto se recrystalizó en acetato de etilo/hexano en la relación de 1:10 para proporcionar 1,9 g (97 %) de **140.1** en forma de un sólido de color blanco.

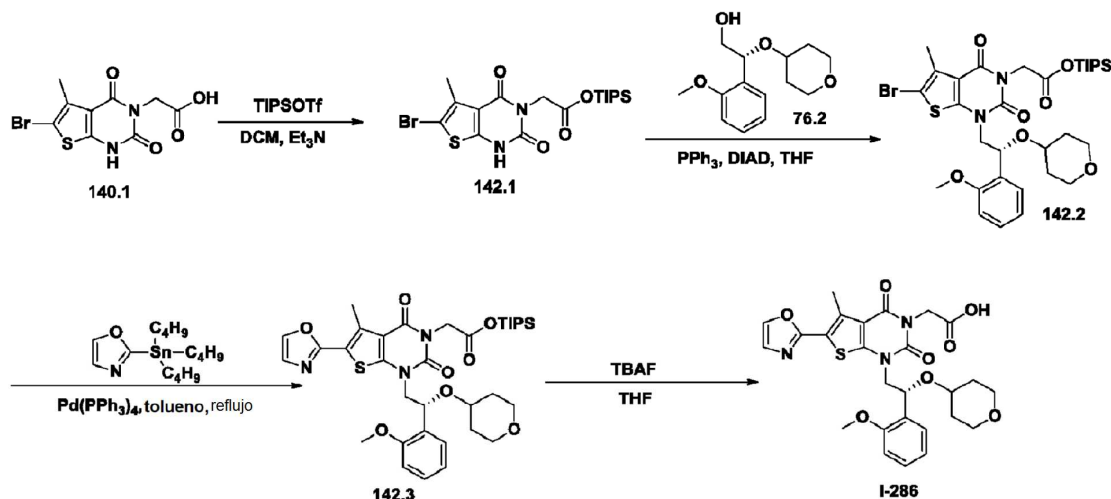
5 **Ejemplo de referencia 141: Síntesis de 2-[6-bromo-1-[(2R)-2-(2-metoxifenil)-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acetamida (I-285).**



10 **Síntesis del Compuesto 141.1.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml se puso **140.1** (1 g, 3,13 mmol, 1,00 equiv.), NH₄G (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 una noche a temperatura ambiente. Después, la reacción se detuvo 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 con 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 dio como resultado 320 mg (32 %) de **141.1** en forma de un sólido de color blanco.

15 **Síntesis del compuesto I-285.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso **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.) and PPh₃ (490 mg, 1,87 mmol, 1,98 equiv.). La solución resultante se agitó durante 8 h a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). La purificación dio como resultado 106 mg (20 %) de Compuesto **I-285** en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): *m/z* 554, 552 (M+H⁺). RMN ¹H (DMSO-d₆, 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).

20 **Ejemplo 142: 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] ácido acético (I-286).**

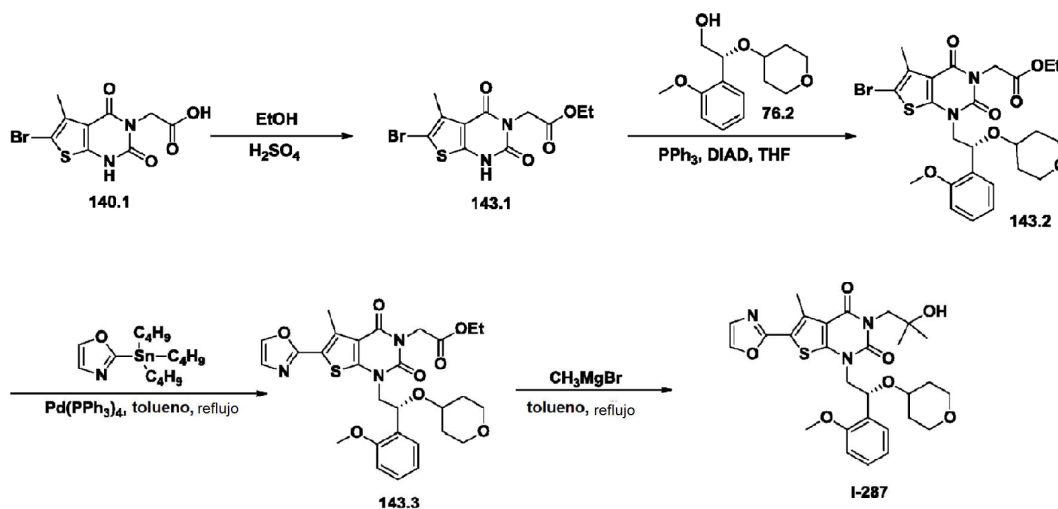


30 **Síntesis de 142.1.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml se puso **140.1** (450 mg, 1,41 mmol, 1,00 equiv.) y diclorometano (10 ml). Esto fue seguido de la adición de TIPSOTf (475 mg, 1,55 mmol, 1,10 equiv.) gota a gota con agitación durante 2 min. A esto se le añadió TEA (171 mg, 1,69 mmol, 1,20 equiv.) gota a gota con agitación durante 2 min. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación dio como resultado 235 mg (35 %) de **142.1** en forma de un sólido de color blanco.

40 **Síntesis del Compuesto I-286.** El Compuesto **I-286** se preparó a partir de **142.1** y **76.2** de una forma análoga al Ejemplo 57. Se aislaron 3,6 mg (1,4 % a partir de **142.1**) de **I-286** en forma de un sólido de color blanco. EM (ES):

m/z 542 (M+H)⁺. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): 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).

5 **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]pirimidina-2,4-diona (I-287).**

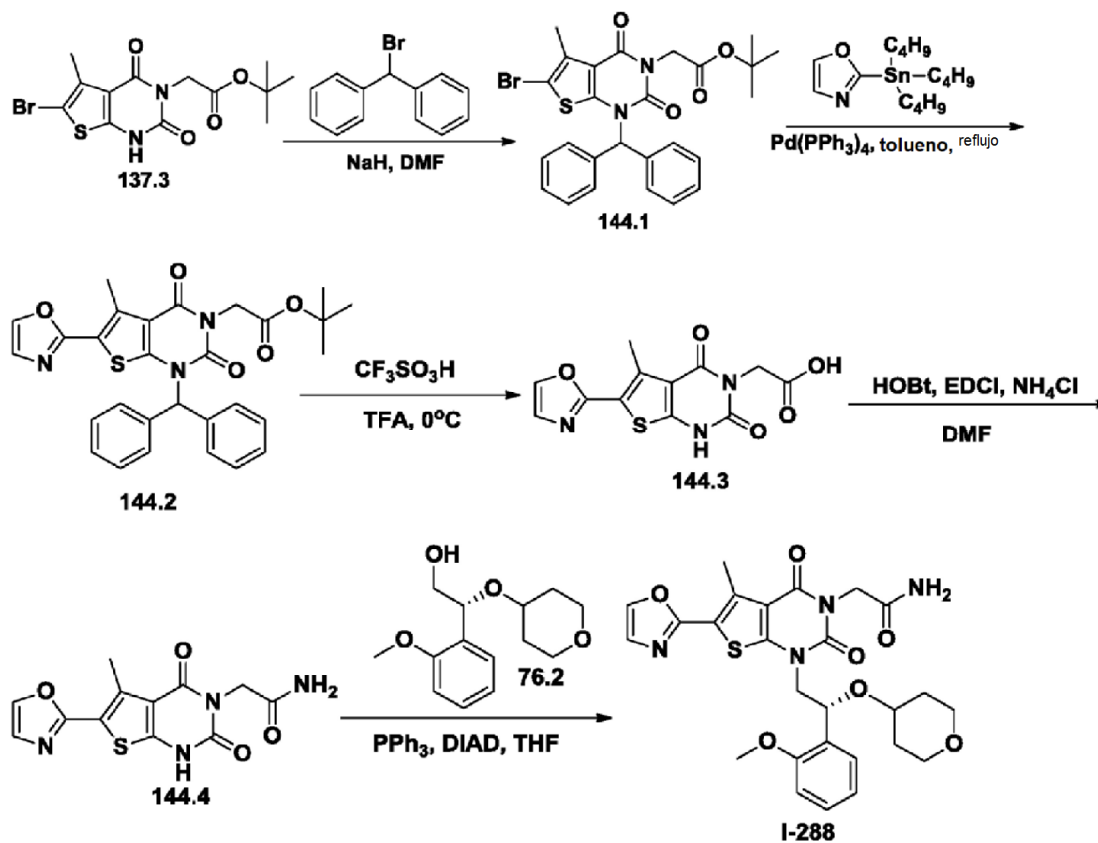


10 **Síntesis del Compuesto 143.1.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml se puso **140.1** (420 mg, 1,32 mmol, 1,00 equiv.), etanol (30 ml) y ácido sulfúrico (conc.) (100 mg). La solución resultante se agitó durante una noche a 80 °C en un baño de aceite. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de 5 ml de bicarbonato sódico (sat.). La solución resultante se extrajo con 2x150 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación dio como resultado 230 mg (50 %) de **143.1** en forma de un sólido de color blanco.

20 **Síntesis del Compuesto 143.3.** El Compuesto **143.3** se preparó a partir de **143.1** de una forma análoga al compuesto **13.5**. Se aisló un sólido de color blanco con un 8 % de rendimiento.

25 **Síntesis del compuesto I-287.** En un tubo de 10 ml precintado y mantenido bajo atmósfera inerte de nitrógeno se puso una solución de **143.3** (57 mg, 0,10 mmol, 1,00 equiv.) en tolueno (1 ml). Esto fue seguido de 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 una noche. La reacción se inactivó a continuación 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 se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con metanol/DCM/HOAc (7:200:1). La purificación dio como resultado 2,2 mg (4 %) de **I-287** en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): m/z 556 (M+H)⁺. RMN ¹H (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).

Ejemplo 144: Síntesis de 2-[5-metil-1-[(2R)-2-(oxan-4-iloxi)-2-feniletil]-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acetamida (I-288).



5

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 puso **137.3** (2,651 g, 7,06 mmol, 1,00 equiv.) y N,N-dimetilformamida (50 ml). Esto fue seguido de la adición de hidruro sódico (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(fenil)metil]benceno (2,3 g, 9,31 mmol, 1,32 equiv.) en porciones a 0°C en 10 min. La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de 50 ml de NH_4Cl (ac.). La solución resultante se extrajo con 3×100 ml de acetato de etilo, y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación dio como resultado 2,26 g (59 %) de **144.1** en forma de un sólido de color blanco.

15

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-(tributilstannil)-1,3-oxazol (3 g, 8,38 mmol, 2,01 equiv.) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (728 mg, 0,63 mmol, 0,15 equiv.). La solución resultante se agitó durante una noche a 110°C y después se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). La purificación dio como resultado 1,9 g (bruto) de **144.2** en forma de un sólido de color amarillo.

20

Síntesis del Compuesto 144.3. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso **144.2** (950 mg, 1,79 mmol, 1,00 equiv.) y CF_3COOH (10 ml). Esto fue seguido de la adición de $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (540 mg) gota a gota con agitación a 0°C en 2 min. La solución resultante se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. Después, la reacción se detuvo mediante la adición de 50 ml de agua. Los sólidos se lavaron con EA (100 ml) y a continuación se recogieron por filtración para proporcionar 490 mg (89 %) de **144.3** en forma de un sólido de color blanco.

25

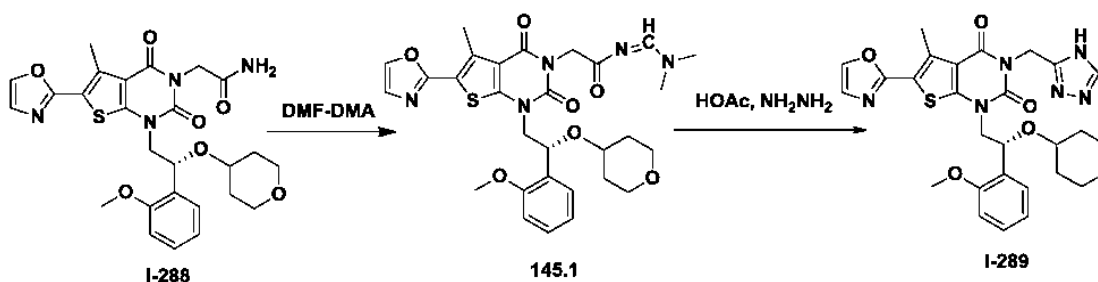
Síntesis del Compuesto 144.4. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso **144.3** (490 mg, 1,59 mmol, 1,00 equiv.), HOBt (432 mg, 3,20 mmol, 2,00 equiv.), N,N-dimetilformamida (10 ml), 4-dimetilaminopiridina (390 mg, 3,19 mmol, 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 NH_4Cl (346 mg, 6,47 mmol, 4,06 equiv.). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, la reacción se detuvo mediante la adición de 50 ml de agua. Los sólidos se recogieron por

30

filtración y se lavaron con EA. La purificación dio como resultado 90 mg (18 %) de **144.4** en forma de un sólido de color blanco.

- 5 **Síntesis del compuesto I-288.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso **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 una noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (20:1). La purificación dio como resultado 11.1 mg (7 %) de Compuesto **I-288** en forma de un sólido de color rosa. EM (ES): *m/z* 541 (M+H)⁺. RMN ¹H (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, 4 H).

- 15 **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]pirimidina-2,4-diona (**I-289**).

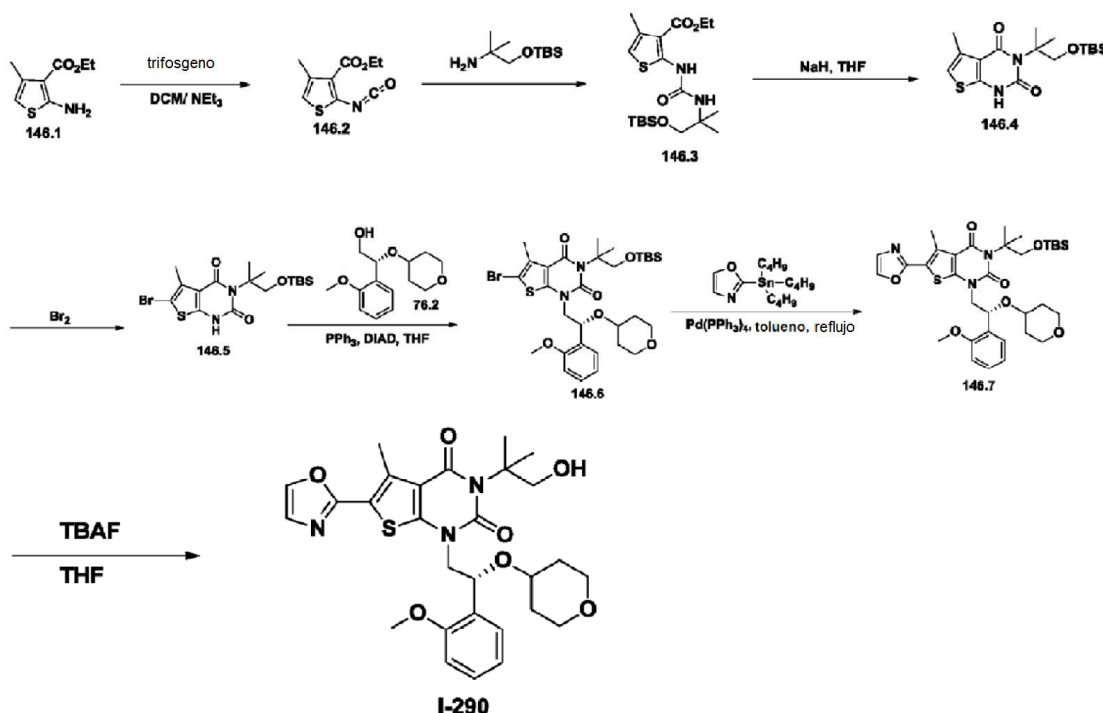


- 20 **Síntesis del compuesto 145.1.** En un matraz de fondo redondo de 25 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso el Compuesto **I-288** (Ejemplo 144) (20 mg, 0,03 mmol, 1,00 equiv, 90 %) y (dimetoximetil)dimetilamina (0,5 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a 120 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar 20 mg (bruto) de **145.1** en forma de un líquido amarillo.

- 25 **Síntesis del compuesto I-289.** En un matraz de fondo redondo de 25 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso **145.1** (20 mg, 0,03 mmol, 1,00 equiv.), AcOH (1 ml) y NH₃NH₂ (4 mg, 0,06 mmol, 1,91 equiv, 98 %). La solución resultante se agitó durante 2 h a 90 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto en bruto (500 mg) se purificó por HPLC preparativa en las siguientes condiciones (Waters): Columna: SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 μm; fase móvil: agua (NH₄HCO₃ al 0,05 %) y CH₃CN (CH₃CN al 10,0 % hasta el 42,0 % durante 11 min, hasta el 100,0 % durante 2 min, hasta el 10,0 % durante 1 min); detector: UV 220, 254 nm. La purificación dio como resultado 4,5 mg (24 %) de Compuesto **I-289** en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): *m/z* 565 (M+H)⁺. RMN ¹H (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, 3 H), 4,29-4,09 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,75-3,62 (m, 2H), 3,40-3,21 (m, 3H), 2,91 (s, 3H), 1,77-1,25 (m, 4H).

35

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]pirimidina-2,4-diona (I-290).



5

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 puso 2-amino-4-metilthiopheno-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 Et₃N (16,2 g) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla se usó en la siguiente etapa directamente.

10

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 puso la solución bruta de **146.2** (150 ml, procedente 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 una noche a temperatura ambiente. Después, la reacción se detuvo 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 con 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 dio como resultado 11 g (61 %) de **146.3** en forma de un sólido de color amarillo.

15

20

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 puso una solución de **146.3** (2,07 g, 4,99 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (100 ml). Esto fue seguido de la adición de hidruro sódico (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 una noche. La reacción se inactivó a continuación 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 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 dio como resultado 510 mg (28 %) de **146.4** en forma de un sólido de color blanco.

25

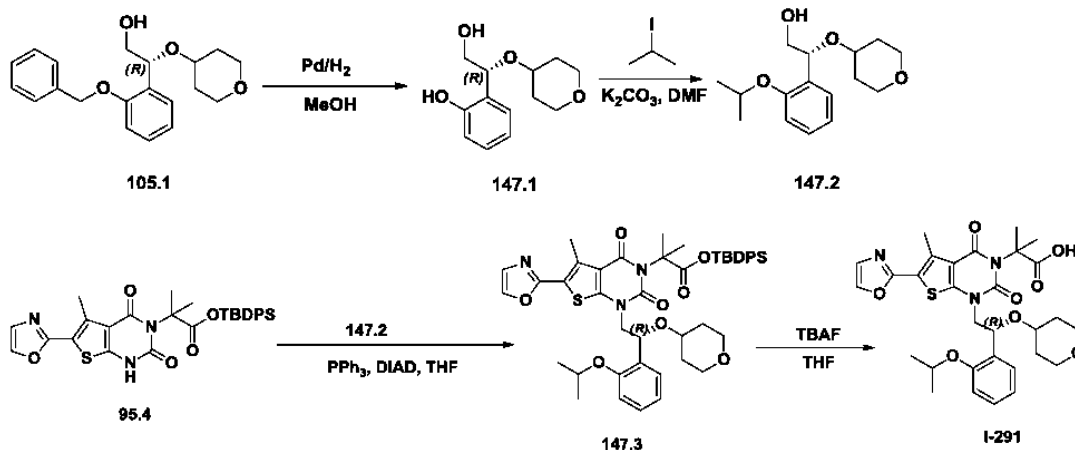
30

Síntesis del compuesto 146.5. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso **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 de 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. La reacción se inactivó a continuación 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 dio como resultado 334 mg (54 %) de **146.5** en forma de un sólido de color blanco.

35

Síntesis del compuesto I-290. El Compuesto **I-290** se preparó a partir de **146.5** y **76.2** de una forma análoga al Ejemplo 57. Se aislaron 57,8 mg de un sólido de color blanco con un rendimiento del 14 % a partir de **146.5**. EM (ES): m/z 556 (M+H)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 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).

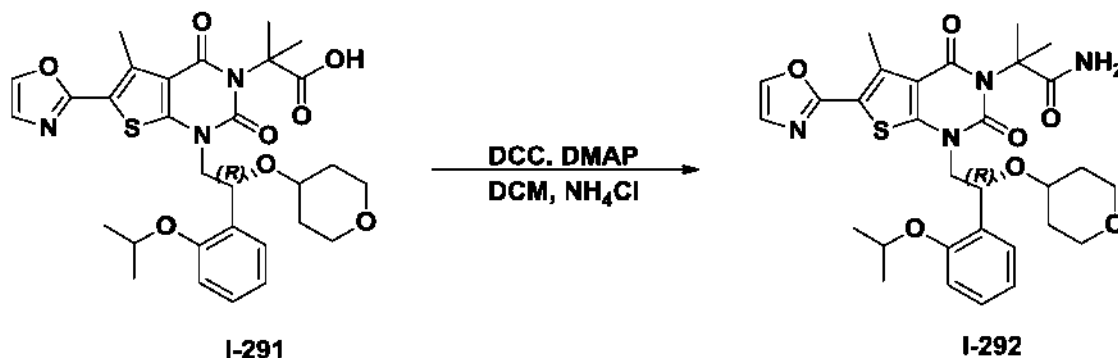


Síntesis del compuesto 147.1. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se puso **105.1** (500 mg, 1,52 mmol, 1,00 equiv.) y metanol (10 ml). Esto fue seguido de la adición de paladio sobre carbono (50 mg). Se añadió hidrógeno al sistema. La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Los sólidos se retiraron por filtración. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar 320 mg (88 %) de **147.1** en forma de un aceite.

Síntesis del compuesto 147.2. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se puso **147.1** (280 mg, 1,18 mmol, 1,00 equiv.), carbonato potásico (487 mg, 3,52 mmol, 3,00 equiv.), N,N-dimetilformamida (5 ml) y 2-yodopropano (400 mg, 2,35 mmol, 2,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, la reacción se detuvo 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 se 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** en forma de un aceite incoloro.

Síntesis del compuesto I-291. El Compuesto **I-291** se sintetizó a partir de **147.2** y el intermedio **95.4** de una forma análoga al Ejemplo 96. Se aisló un sólido de color blanco con un rendimiento del 15 % a partir de **95.1**. EM (ES): m/z 598 (M+H)⁺, 620 (M+Na)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,19-1,32 (m, 8H), 1,60-1,67 (m, 8H), 2,76 (s, 3H), 3,18-3,35 (m, 2H), 3,45-3,58 (m, 2H), 3,85-4,20 (m, 2H), 4,67 (m, 1H), 5,27 (t, 1H), 7,03 (m, 2H), 7,33-7,50 (m, 3H), 8,23 (s, 1H).

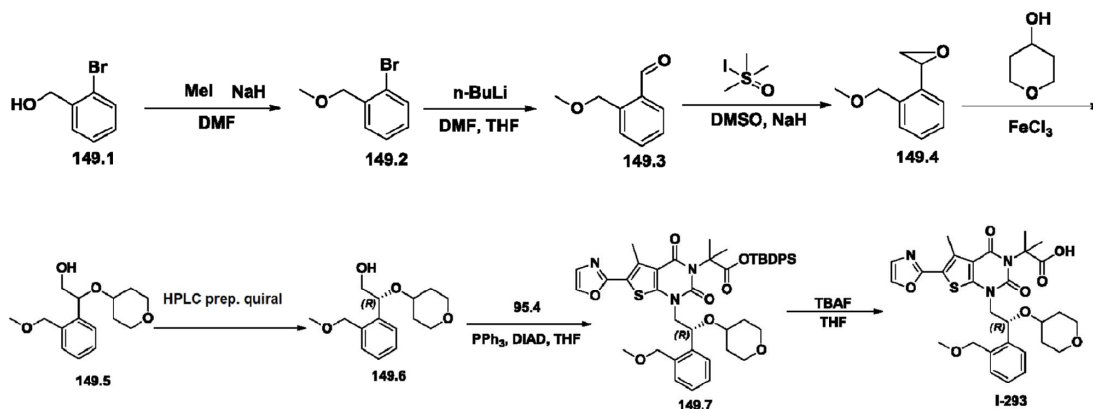
Ejemplo 148: Síntesis de 2-metil-2-[5-metil-1-[(2R)-2-(oxan-4-iloxi)-2-[2-(propan-2-iloxi)fenil]etil]-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]propanamida (I-292).



Síntesis del compuesto I-292. El Compuesto **I-292** se sintetizó a partir de **I-291** de una forma análoga al Ejemplo 4. Se aislaron 284,1 mg de un sólido de color blanco con un 81 % de rendimiento. EM (ES): m/z 619 (M+Na)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,18-1,32 (m, 8H), 1,60-1,66 (m, 8H), 2,75 (s, 3H), 3,18-3,33 (m, 2H), 3,47-3,58 (m, 2H),

3,85-4,20 (m, 2H), 4,66 (m, 1H), 5,27 (t, 1H), 6,80 (s a, 1H), 7,01 (m, 3H), 7,30 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 8,22 (s, 1H).

5 **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).**



10 **Síntesis del compuesto 149.2.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml se puso (2-bromofenil)metanol (20 g, 106,93 mmol, 1,00 equiv.), N,N-dimetilformamida (50 ml) e hidruro sódico (5,136 g, 128,40 mmol, 1,20 equiv.). La solución resultante se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente. Esto fue seguido de 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 una noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó a continuación 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 se concentraron al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:200). La purificación dio como resultado 6 g (28 %) de **149.2** en forma de un aceite de color pardo.

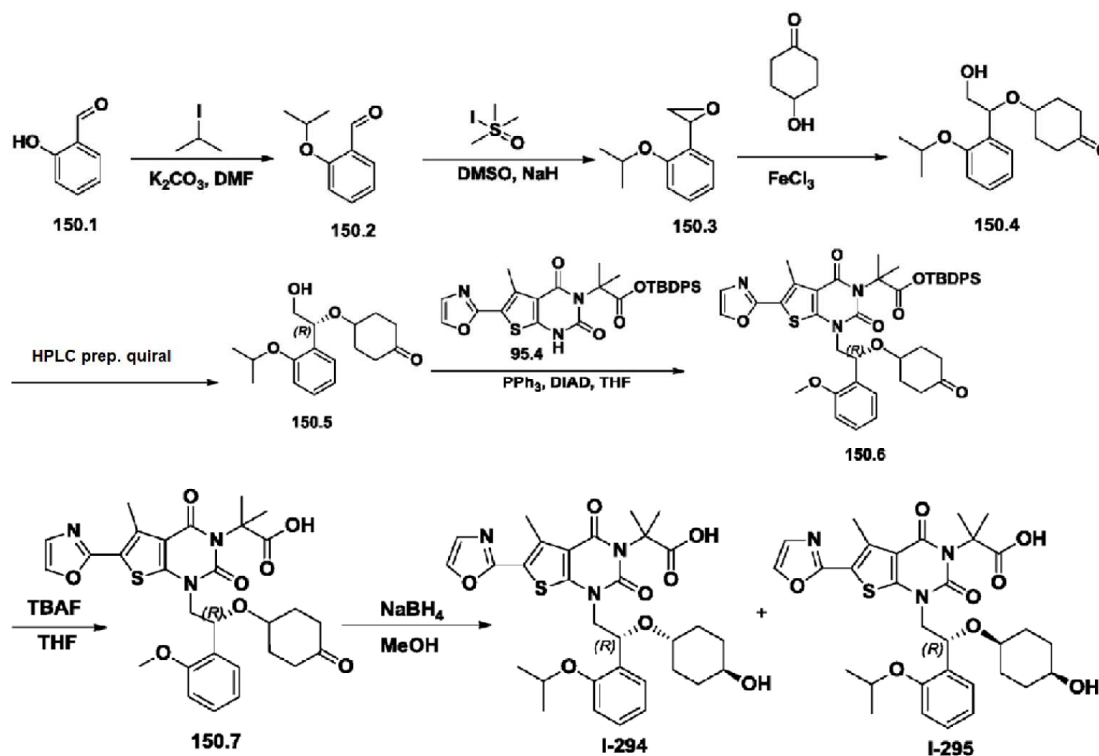
20 **Síntesis del compuesto 149.3.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de **149.2** (12 g, 59,68 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (200 ml). Esto fue seguido de la adición de n-butililitio (26,3 ml, 2,5 M) gota a gota con agitación a -78 °C. La solución resultante se agitó durante 1 h a -78 °C. A esto se le añadió N,N-dimetilformamida (8,7 g, 119,03 mmol, 1,99 equiv.) gota a gota con agitación a -78 °C. La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante 1 h más desde -78 °C a temperatura ambiente. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de 100 ml de NH₄Cl (ac.). La solución resultante se extrajo con 3x100 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 (1:50). Esto dio como resultado 7,7 g (86 %) de **149.3** en forma de un aceite incoloro.

30 **Síntesis del compuesto 149.6.** El Compuesto **149.6** se preparó a partir de **149.3** de una forma coherente con la síntesis del compuesto **57.5**. Se aislaron 390 mg de un aceite incoloro con un 3 % de rendimiento global.

35 **Síntesis del compuesto I-293.** El Compuesto **I-293** se preparó a partir de **149.6** y **95.4** de una forma análoga al Ejemplo 96. Se aislaron 68,3 mg (23 %) de **I-293** en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): *m/z* 606 (M+Na)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 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-(((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)oxi)-2-(2-isopropoxifenil)etil)-5-metil-6-(oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metilpropanoico (I-294) y el Ejemplo 151: Síntesis de ácido 2-(1-((R)-2-(((1s,4S)-4-hidroxiciclohexil)oxi)-2-(2-isopropoxifenil)etil)-5-metil-6-(oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metilpropanoico(I-295).

5



Síntesis del compuesto 150.2. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1000 ml se puso 2-hidroxibenzaldehído (36 g, 294,79 mmol, 1,00 equiv.), 2-yodopropano (100 g, 588,26 mmol, 2,00 equiv.), carbonato potásico (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 una noche a temperatura ambiente. Después, la reacción se detuvo 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 con sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar 50 g (bruto) de 2-(propan-2-iloxi)benzaldehído en forma de un aceite de color amarillo.

10

15

Síntesis del compuesto 150.5. El Compuesto **150.5** se preparó a partir de **150.2** de una forma análoga al compuesto **57.5**. Se aislaron 4,7 g de un aceite incoloro con un 3 % de rendimiento global.

Síntesis del compuesto 150.7. El Compuesto **150.7** se preparó a partir de **150.5** y **95.4** de una forma análoga al Ejemplo 96. Se aislaron 1,2 g de un sólido de color blanco con un 25 % de rendimiento global.

20

Síntesis de los Compuestos I-294 e I-295. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml se introdujo **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 una noche a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina revelada 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**.

25

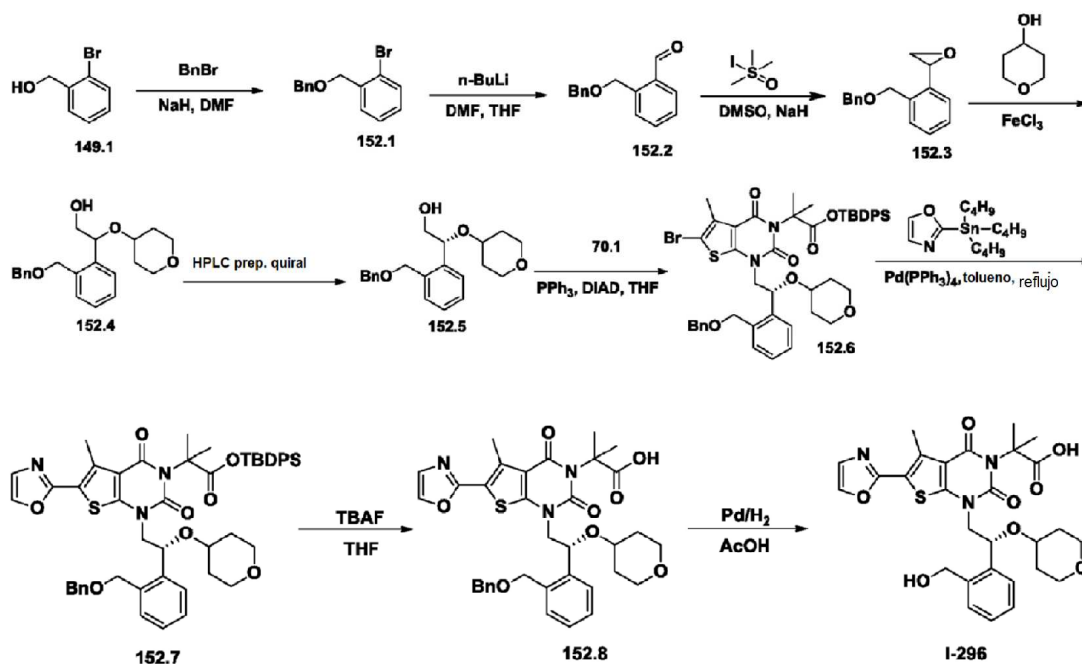
Datos analíticos del Compuesto **I-294**: EM (ES): *m/z* 612 (M+H)⁺, 634 (M+Na)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0,96-1,32 (m, 10H), 1,50-1,65 (m, 10H), 2,74 (s, 3H), 3,17 (m, 1H), 3,89-4,03 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 5,22 (t, 1H), 6,99 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 8,21 (s, 1H).

30

Datos analíticos del Compuesto **I-295**: EM (ES): *m/z* 612 (M+H)⁺, 634 (M+Na)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 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 (s a, 1H).

35

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).



5

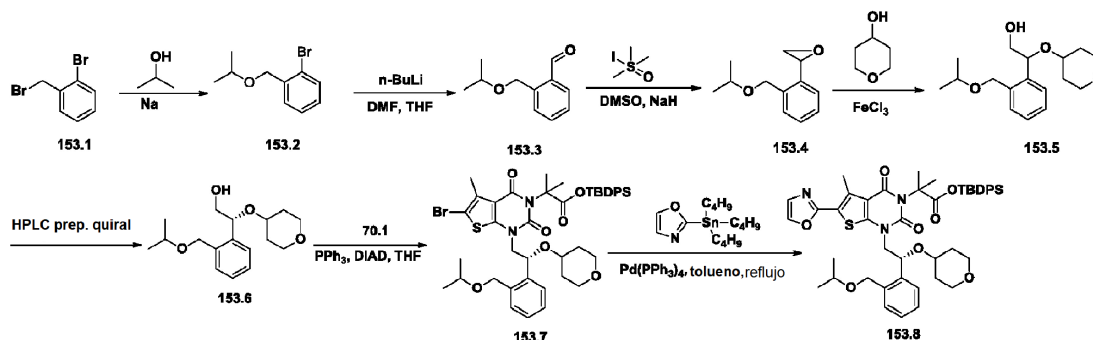
Síntesis del compuesto 152.5. El Compuesto **152.5** se preparó a partir de **149.1** de una manera análoga a la preparación del compuesto **149.6**, sustituyendo bromuro de bencilo por yoduro de metilo en la primera etapa. Se aislaron 0,814 g de un aceite incoloro con un 2 % de rendimiento global.

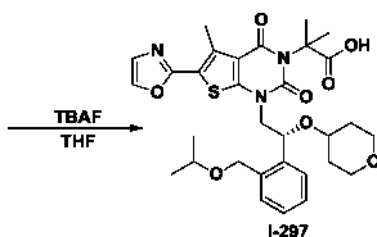
Síntesis del compuesto 152.8 (I-299). El Compuesto **152.8** se preparó a partir de **70.1** y **152.5** de una forma análoga al Ejemplo 57. Se aislaron 50 mg de un sólido de color blanco con un rendimiento global del 32 % a partir de **70.1**.

Síntesis del compuesto I-296. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso **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 una noche a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. Los sólidos se retiraron por filtración. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (20:1). La purificación dio como resultado 9,9 mg (11 %) de Compuesto **1-296** en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): 570 (M+H)⁺, 592 (M+Na)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,25 (s, 1H), 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, 1H), 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).

25

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).



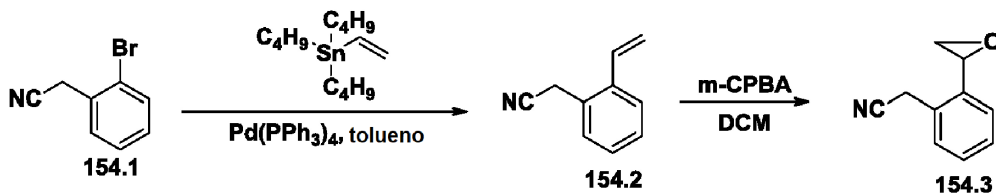


5 **Síntesis del compuesto 153.2.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml se puso propan-2-ol (48 g, 798,74 mmol, 9,98 equiv.). Esto fue seguido de la adición de Na (3,68 g) a 80 °C. Cuando el sólido hubo desaparecido, se añadió 1-bromo-2-(bromometil)benceno (20 g, 80,02 mmol, 1,00 equiv.) gota a gota con agitación. La solución resultante se agitó durante una noche a 80 °C en un baño de aceite. Después, la reacción se detuvo 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 se concentraron al vacío. El residuo se aplicó en 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** en forma de un aceite de color amarillo claro.

10 **Síntesis del compuesto 153.6.** El Compuesto **153.6** se preparó a partir de **153.2** de una manera análoga a la síntesis del compuesto **149.6** a partir de **149.2**. Se aislaron 0,8 g de un aceite incoloro con 13 % de rendimiento a partir de **153.2**.

15 **Síntesis del compuesto I-297.** El Compuesto **I-297** se preparó a partir de **70.1** y **153.6** de una forma análoga al Ejemplo 57. Se aislaron 7,4 mg de un sólido de color blanco con un 2 % de rendimiento global. EM (ES): m/z 634 (M+Na)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 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).

20 **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).**

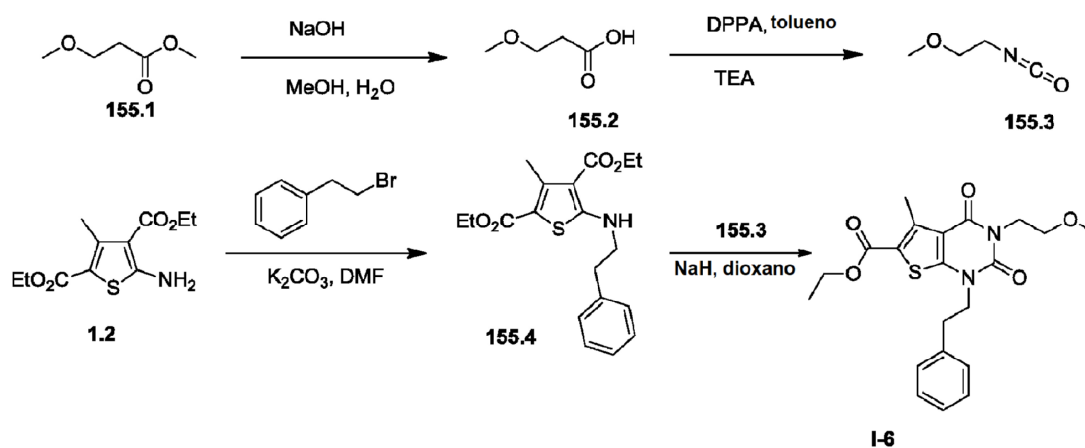


25

Síntesis del compuesto 154.7. El Compuesto **154.7** se sintetizó a partir de **154.4** y 70.1 de manera análoga to Ejemplo 57. Se aislaron 120 mg de **154.7** en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento global del 6 % a partir de **70.1**.

- 5 **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, 2*25cm, 5um; 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** (tR = 23,375 min; 10 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 10 Datos analíticos de **I-298**: EM (ES): m/z 579 (M+H)⁺, 601 (M+Na)⁺. (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,41(s a, 1H), 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).

- 15 **Ejemplo de referencia 155: Síntesis de 3-(2-metoxietil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo (I-6).**



- 20 **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 del 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 con sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío para dar 2,0 g (76 %) de **155.2** en forma de un aceite incoloro.

- 25 **Síntesis del compuesto 155.3.** 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) se calentó a reflujo durante 2 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se inactivó mediante la adición de 50 ml de agua con hielo. La solución resultante se extrajo con 100 ml de acetato de etilo y la capa orgánica se secó con sódico anhidro y se concentró al vacío para producir 1,5 g (51 %) de **155.3** en forma de un aceite incoloro.

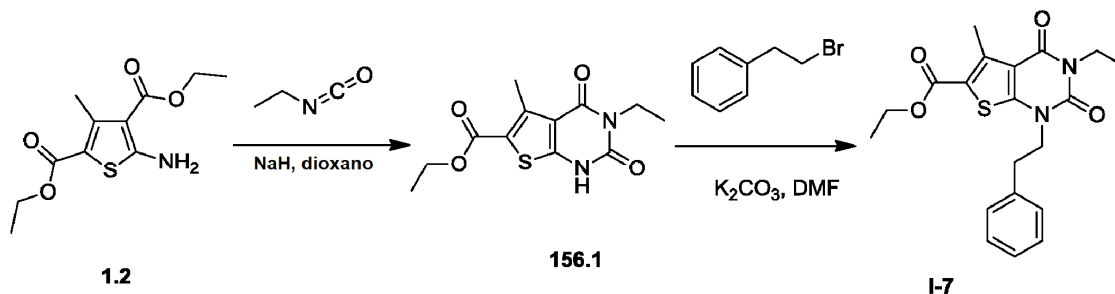
- 35 **Síntesis del compuesto 155.4.** Una mezcla de 5-amino-3-metilthiofeno-2,4-dicarboxilato de 2,4-dietilo (5,0 g, 19,43 mmol, 1,00 equiv.) y carbonato potásico (5,4 g, 39,07 mmol, 2,01 equiv.) en N,N-dimetilformamida (70 ml) se agitó durante 15 min a 25 °C. A esto se le añadió (2-bromoetil)benzene (7,2 g, 38,91 mmol, 2,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante una noche a 50 °C en un baño de aceite. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de 100 ml de agua y mezcla de 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 con sulfato sódico 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** en forma de un sólido de color pardo. El sólido bruto con un peso de 500 mg crude se recrystallizó con EtOH para obtener 208,9 mg del compuesto puro.

- 45 **Síntesis del compuesto I-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 una atmósfera de nitrógeno. 30 minutos después, se añadió **155.3** (300 mg, 2,97 mmol, 2,15 equiv.). 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 **I-6** en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): m/z : (M+H)⁺ calc. para C₂₁H₂₅N₂O₅S 417, observado 417. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 87,28-7,35 (5H, m), 4,36-4,41 (2H, c), 4,26-4,28 (2H, t), 4,14-4,18 (2H, t), 3,64-3,67 (2H, t), 3,39 (3H,

s), 3,07-3,11 (2H, t), 2,90 (3H, s), 1,40-1,44 (3H, t).

Ejemplo de referencia 156: Síntesis de 3-etil-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo (I-7).

5

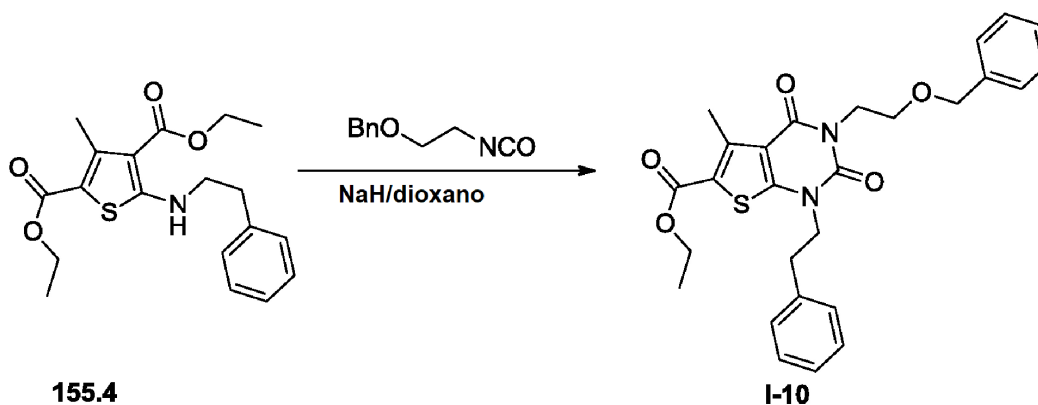


Síntesis del compuesto I-7. El Compuesto I-7 se preparó a partir de isocianatoetano y 1.2 de manera análoga a la síntesis del compuesto 136.1. Se aisló un sólido de color blanco con un 45 % de rendimiento. EM (ES): m/z : $(\text{M}+\text{H})^+$ calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 387, observado 387. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,29-7,39 (5H, m), 4,36-4,43 (2H, c), 4,115-4,20 (2H, t), 4,05-4,10 (2H, c), 3,08-3,13 (2H, t), 2,92 (3H, s), 1,41-1,45 (3H, t), 1,25-1,29 (3H, t).

10

Ejemplo de referencia 157: Síntesis de 3-[2-(benciloxi)etil]-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo (I-10).

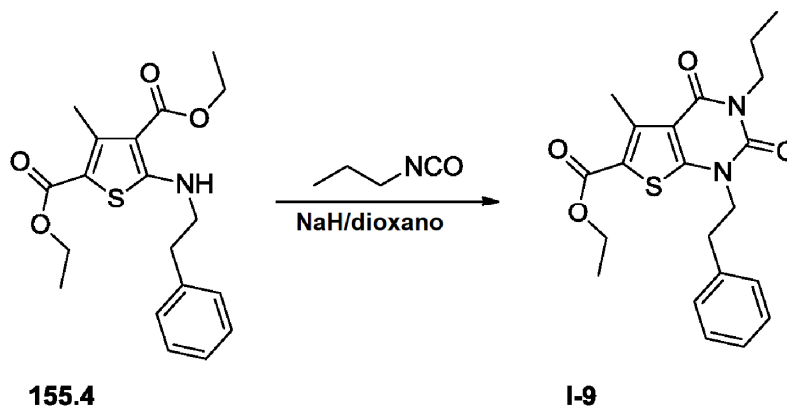
15



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 de color blanco con un 51 % de rendimiento. EM (ES): m/z : 493 $(\text{M}+\text{H})^+$. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,21-7,35 (10H, m), 4,55 (2H, s), 4,33-4,40 (2H, c), 4,27-4,31 (2H, t), 4,07-4,13 (2H, t), 3,73-3,77 (2H, t), 3,01-3,06 (2H, t), 2,87 (3H, s), 1,38-1,42 (3H, t).

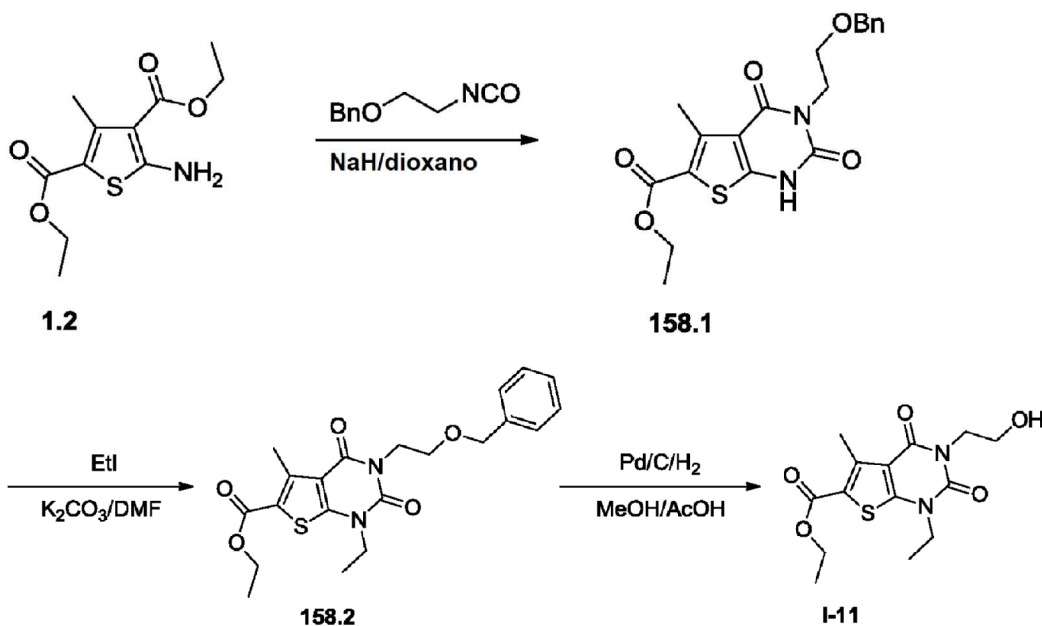
20

Ejemplo de referencia 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).



5 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 de color blanco con un 3 % de rendimiento. EM (ES): m/z : 401 (M+H)⁺.
 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,28-7,35 (5H, m), 4,35-4,42 (2H, c), 4,14-4,16 (2H, t), 3,95-4,00 (2H, t), 3,07-3,12 (2H, t), 2,90 (3H, s), 1,67-1,72 (2H, c), 1,40-1,45 (3H, t), 0,96-1,01 (3H, t).

Ejemplo de referencia 158: Síntesis de 1-etil-3-(2-hidroxietyl)-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo (I-11).



15 **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 de color blanco con un 10 % de rendimiento. EM (ES): m/z : 389 (M+H)⁺.

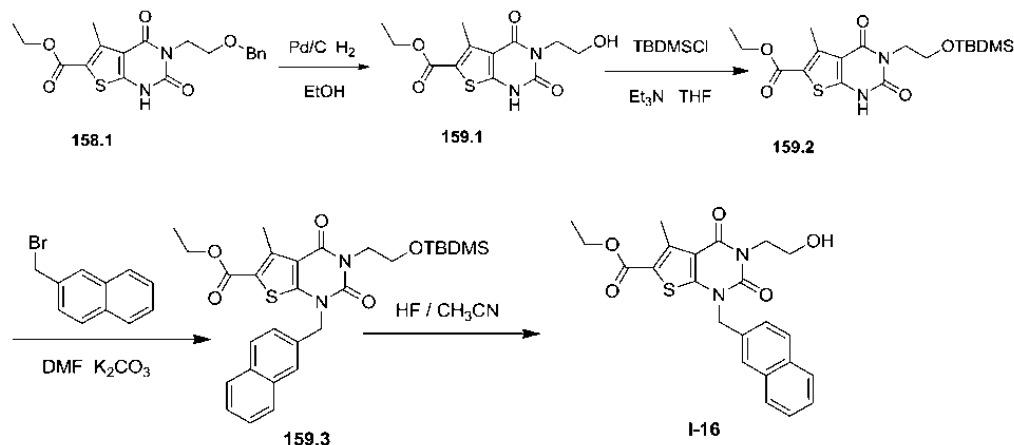
20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 9,68 (1H, s), 7,21-7,34 (5H, m), 4,60 (2H, s), 4,28-4,40 (4H, m), 3,81-3,85 (2H, t), 2,86 (3H, s), 1,38-1,42 (3H, t).

25 **Síntesis del compuesto 158.2.** Una mezcla de **158.1** (200 mg, 0,51 mmol, 1,00 equiv.), carbonato potásico (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 h a 35 °C. La reacción se inactivó a continuación 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 con sulfato sódico anhidro y se concentró al

vacío para dar 120 mg (56 %) de **158.2** en forma de un sólido de color amarillo.

Síntesis del compuesto I-11. Se introdujo un exceso de hidrógeno gaseoso 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 la presión se mantuvo a 4 atm. La solución resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por recristalización en etanol para producir 12,4 mg (13 %) de **I-11** en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): m/z : 327 (M+H)⁺. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 4,32-4,39 (2H, c), 4,27-4,30 (2H, t), 4,00-4,07 (2H, c), 3,89-3,92 (2H, t), 2,87 (3H, s), 1,36-1,42 (6H, dt).

- 10 **Ejemplo de referencia 159: Síntesis de 3-(2-hidroxi-etil)-5-metil-1-(naftalen-2-ilmetil)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo (I-16).**



- 15 **Síntesis del compuesto 159.1.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml se puso **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 retiraron por filtración. El filtrado se concentró al vacío para producir 400 mg (80 %) de **159.1** en forma de un sólido de color pardo.

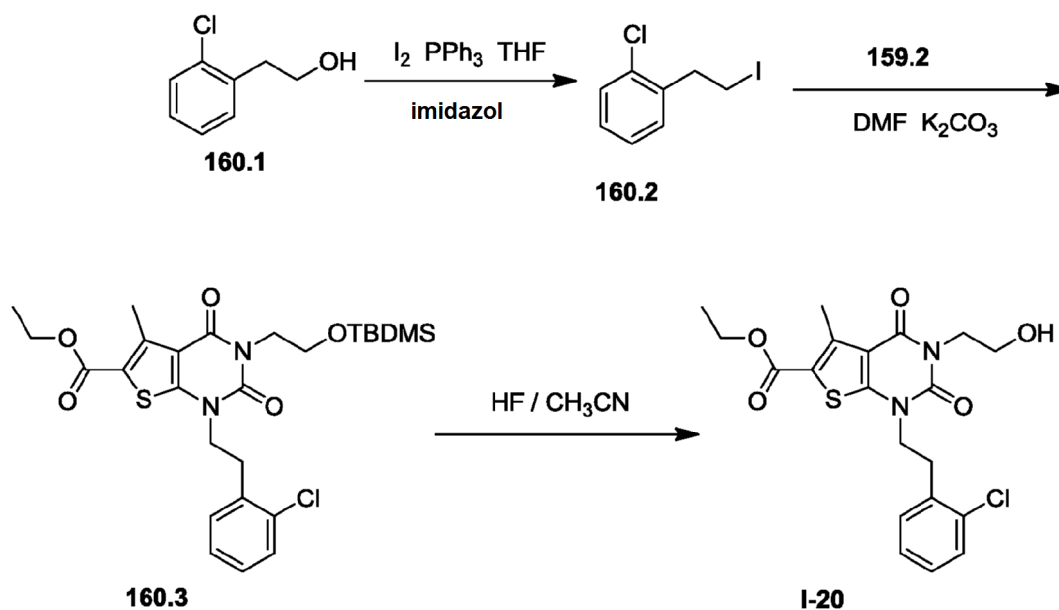
- 20 **Síntesis del compuesto 159.2.** Una mezcla de **159.1** (400 mg, 1,34 mmol, 1,00 equiv.), terc-butil(cloro)dimetilsilano (240 mg, 1,59 mmol, 1,19 equiv.) y trietilamina (203 mg, 2,01 mmol, 1,50 equiv.) en oxolano (20 ml) se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Después, la reacción se detuvo 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 se secaron con sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para dar 360 mg (65 %) de **159.2** en forma de un aceite de color blanco.

- 25 **Síntesis del compuesto 159.3.** Una mezcla de **159.2** (120 mg, 0,29 mmol, 1,00 equiv.), carbonato potásico (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. La reacción se inactivó a continuación 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 con sulfato sódico 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** en forma de un sólido de color amarillo.

- 30 **Síntesis del compuesto I-16.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso una solución de **159.3** (20 mg, 0,04 mmol, 1,00 equiv, 99 %) en CH₃CN (5 ml). Esto fue seguido de la adición de HF (0,25 ml) gota a gota con agitación. La solución resultante se agitó durante una 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** en forma de un sólido de color blanco. MS (ES, m/z): 439 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

40

Ejemplo de referencia 160: Síntesis de 1-[2-(2-clorofenil)etil]-3-(2-hidroxi)etil-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo (I-20).



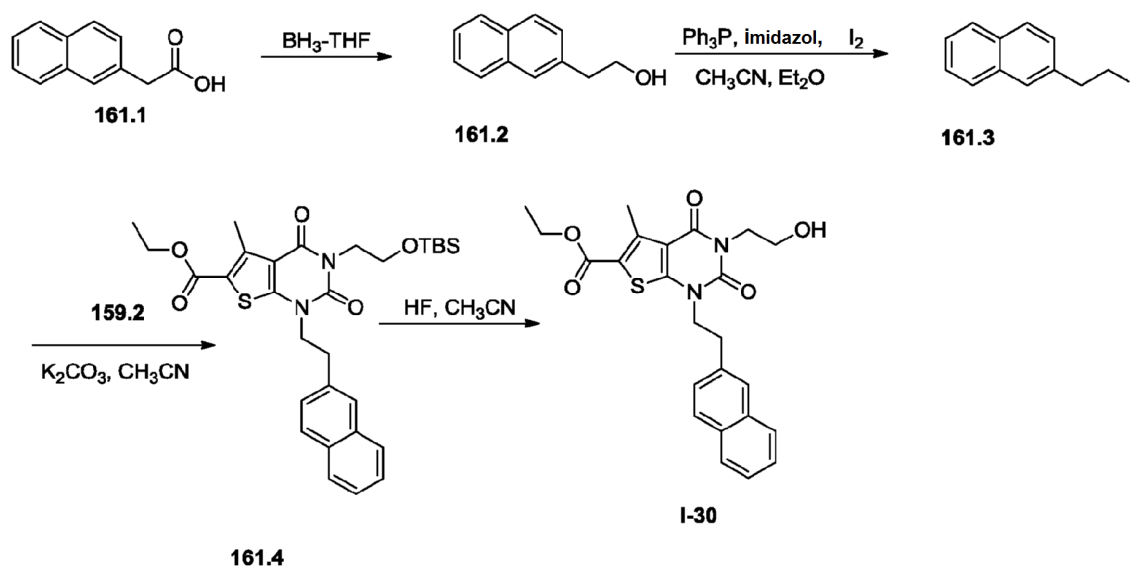
5

Síntesis del compuesto 160.2. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml se puso 2-(2-clorofenil)etan-1-ol (1,5 g, 9,58 mmol, 1,00 equiv.), PPh_3 (2,5 g, 9,53 mmol, 1,00 equiv.), tetrahidrofurano (30 ml) e imidazol (0,9 g, 13,2 mmol, 1,4 equiv.). Esto fue seguido de la adición de I_2 (3,4 g) en varios lotes. La solución resultante se agitó durante 30 min a 0-5 °C y a continuación se inactivó mediante la adición de 20 ml de agua con 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 acuosa saturada de Na_2SO_3 . La mezcla se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en 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** en forma de un aceite incoloro.

10

Síntesis del compuesto I-20. El Compuesto **I-20** se preparó a partir de **159.2** y **160.2** de una manera análoga a la síntesis del Compuesto **I-16** (Ejemplo 159). Se aisló un sólido de color blanco con un 54 % de rendimiento. EM (ES): m/z : RMN 437 (M+H)⁺ ^1H (300 MHz, CDCl_3): 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).

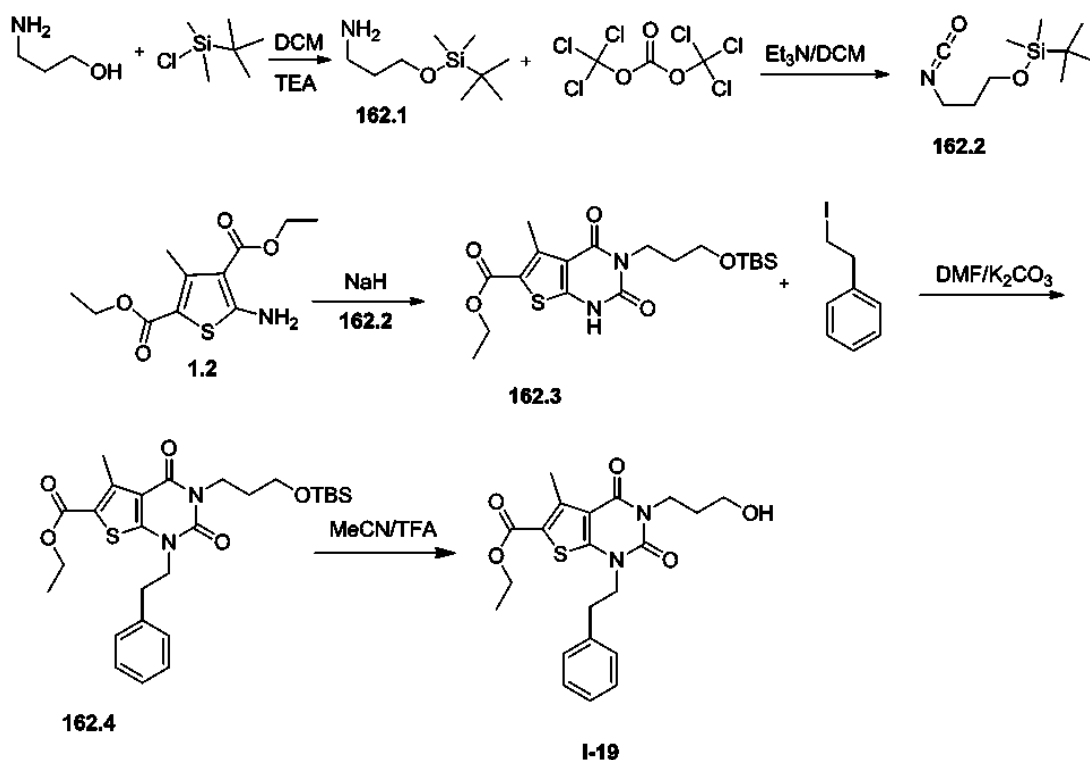
20 **Ejemplo de referencia 161: Síntesis de 3-(2-hidroxi)etil-5-metil-1-[2-(naftalen-2-il)etil]-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo (I-30).**



Síntesis del compuesto 161.2. En un matraz de fondo redondo de 250 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se introdujo **161.1** (7,44 g, 39,96 mmol, 1,00 equiv.) y tetrahidrofurano (80 ml). Esto fue seguido de la adición de BH_3/THF (1 M) (80 ml) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después, la reacción se detuvo 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 con sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. Esto dio como resultado 7,05 g (bruto) de **161.2** en forma de un aceite incoloro.

Síntesis del compuesto I-30. El Compuesto **I-30** se preparó a partir de **161.2** y **159.2** de una manera análoga a la síntesis del Compuesto **I-20** (Ejemplo 160). Se aisló un sólido de color blanco con un rendimiento del 31 % a partir de **159.2**. EM (ES): m/z (M+H)⁺ 453, (M+Na)⁺ 475. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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 de referencia 162: Síntesis de 3-(3-hidroxipropil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo (I-19).



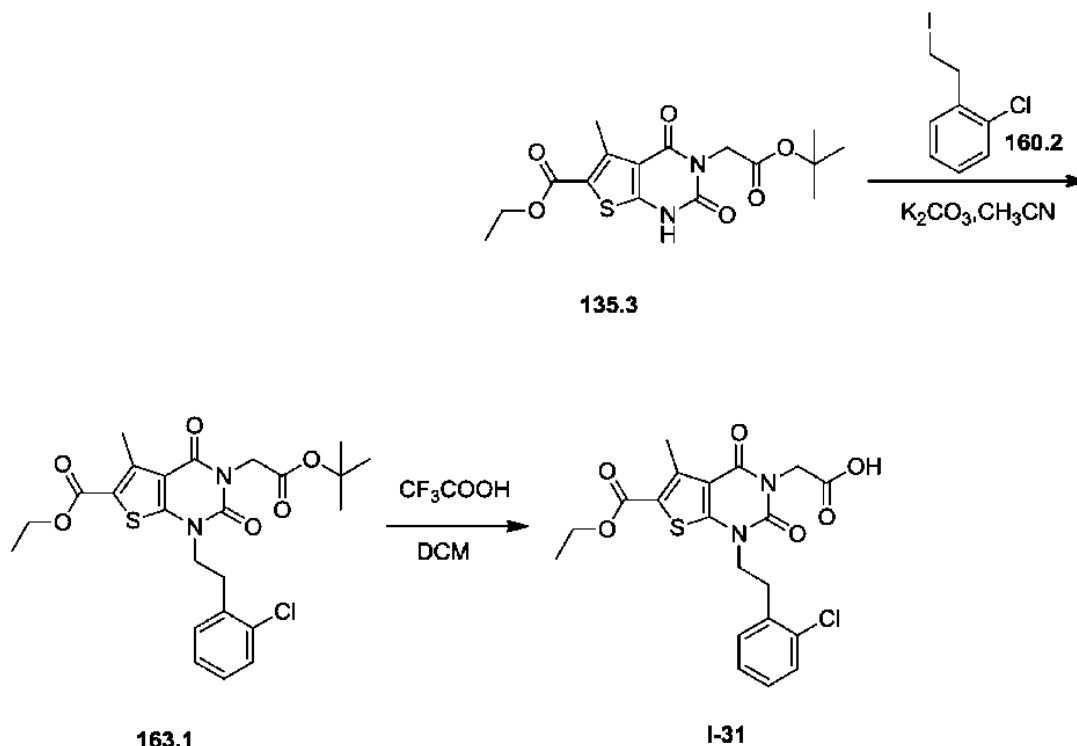
Síntesis del compuesto 162.1. En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 ml se puso una solución de 3-aminopropan-1-ol (15 g, 195,71 mmol, 1,00 equiv, 98 %) en diclorometano (200 ml), terc-butil(cloro)dimeilsilano (36 g, 234,07 mmol, 1,20 equiv.), trietilamina (60,6 g, 588,00 mmol, 3,00 equiv, 98 %). La solución resultante se agitó durante 18 h a 20 °C. La reacción se inactivó a continuación 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 con sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. Esto dio como resultado 20 g (51 %) de **162.1** en forma de un aceite incoloro.

Síntesis del compuesto 162.2. El Compuesto **162.2** se preparó a partir de **162.1** de una manera análoga a la síntesis de **135.2**. Se aislaron 2 g de un aceite de color amarillo con un 74 % de rendimiento.

Síntesis del compuesto 162.4. El Compuesto **162.4** se preparó a partir de **162.2** y **1.2** de una manera análoga a la síntesis del compuesto **136.1** (Ejemplos 135 y 136). Se aislaron 110 mg de un sólido de color blanco con un rendimiento del 15 % a partir de **1.2**.

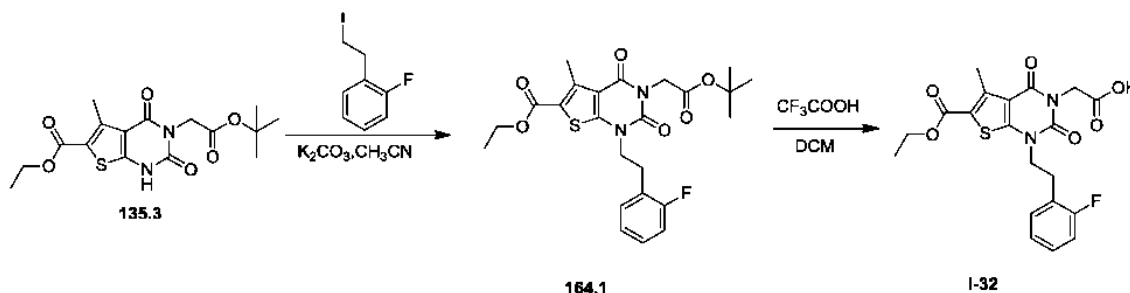
Síntesis del compuesto I-19. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso una solución de **162.4** (110 mg, 0,20 mmol, 1,00 equiv, 98 %) en CH_3CN (20 ml) y fluoruro de hidrógeno (1 ml). La solución resultante se agitó durante 3 h a 20 °C. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición 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** en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): m/z (M+H)⁺. RMN ¹H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,327 (m, 4H), 7,261 (m, 1H), 4,385 (m, 2H), 4,137 (m, 4H), 3,513 (t, 2H), 3,084 (t, 2H), 2,873 (s, 3H), 1,429 (t, 2H), 0,962 (t, 3H).

Ejemplo de referencia 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).



5 El Compuesto **I-31** se preparó a partir de **135.3** y **160.2** de una manera análoga a la síntesis de **136.2**. Se aislaron 73,1 mg de un sólido de color blanco con un 11 % de rendimiento global. EM (ES): m/z (M+H)⁺ 451. RMN ¹H (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 (c, 2H), 4,71 (s, 2H), 7,21-7,23 (t, 2H), 7,30-7,36 (m, 1h), 7,36-7,37 (m, 1H).

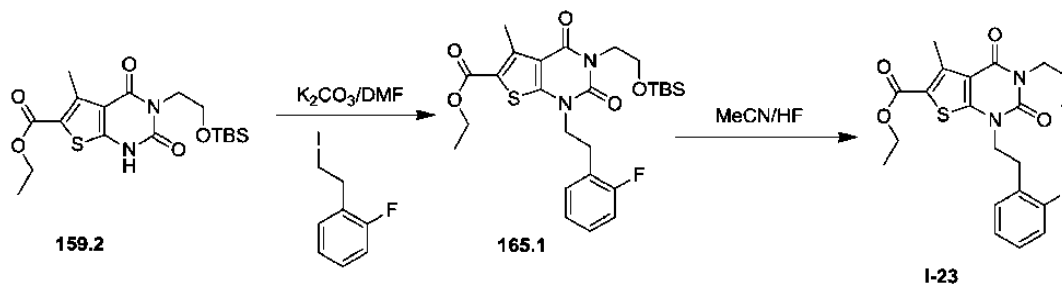
10 **Ejemplo de referencia 164: Síntesis de ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-1-[2-(2-fluorofenil)etil]-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético (I-32).**



15 El Compuesto **I-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 de color blanco con un 23 % de rendimiento global. EM (ES): m/z (M+H)⁺ 435. RMN ¹H (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 (c, 2H), 4,70 (s, 2H), 7,01-7,11 (m, 2H), 7,26-7,28 (c, 2H). RMN ¹⁹F (300 MHz, CD₃OD): δ -120,64(1).

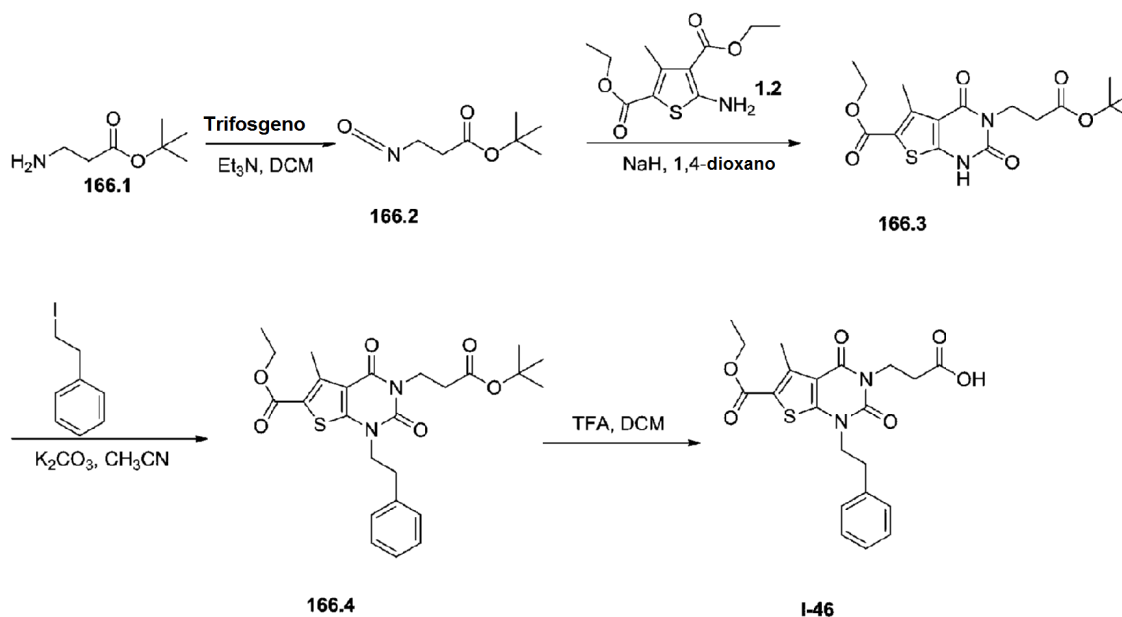
20

Ejemplo de referencia 165: Síntesis de 1-[2-(2-fluorofenil)etil]-3-(2-hidroxi-etil)-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo (I-23).



5 El Compuesto **I-23** se preparó a partir de **159.2** y 1-fluoro-2-(2-yodoetil)benzene de manera análoga a la síntesis del Compuesto **I-16** (Ejemplo 159). Se aislaron 500 mg de un sólido de color blanco con un 59 % de rendimiento global. EM (ES): m/z 421(M+H)⁺. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,27 (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).

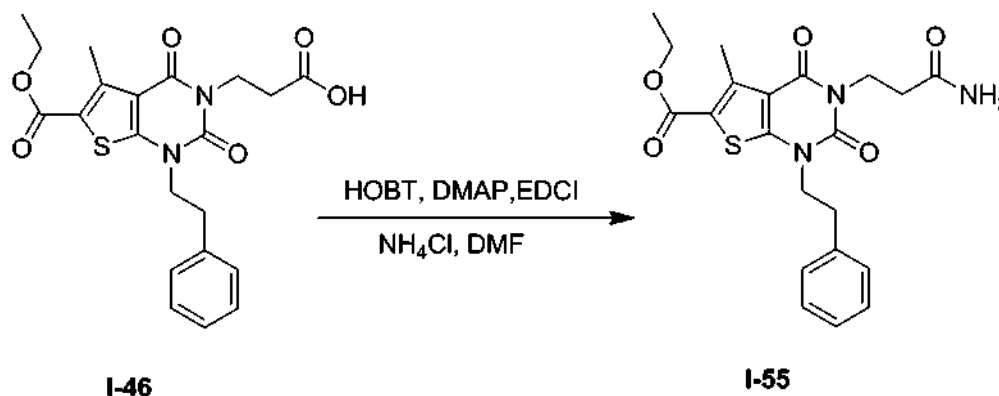
10 **Ejemplo de referencia 166: Síntesis de ácido 3-[6-(etoxicarbonil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]propanoico (I-46).**



15 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 de color blanco con un 25 % de rendimiento global. EM (ES): m/z (M+H)⁺ 431, (M+Na)⁺ 453. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,29 (t, $J = 7,2$, 3H), 2,75 (s, 3H), 3,09 (t, $J = 6,3$, 2H), 4,04-4,13 (m, 4H), 4,28 (c, $J = 6,9$, 2H), 7,20-7,32 (m, 5H), 12,37 (s, 1H).

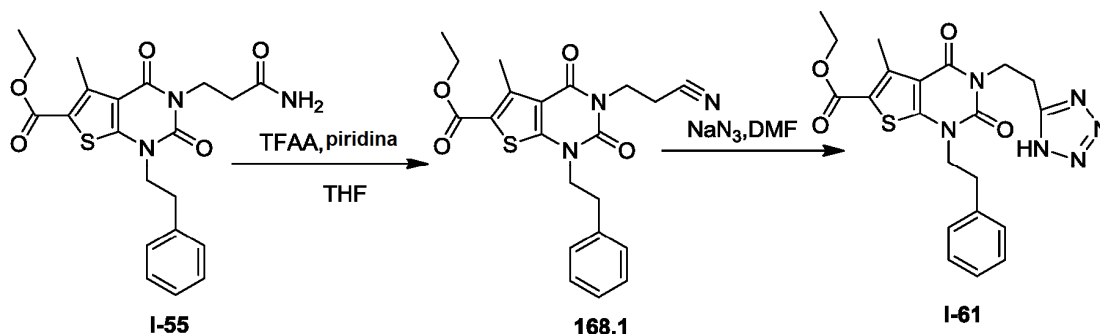
20

Ejemplo de referencia 167: Síntesis de 3-(2-carbamoiletil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo (I-55).



5 El Compuesto **I-55** se preparó a partir de **I-46** de una manera análoga a la síntesis de 136.3. Se aislaron 0,2 g de un sólido de color blanco con un 56 % de rendimiento. EM (ES): m/z (M+H)⁺ 430. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,29 (t, *J* = 7,2, 3H), 2,34 (t, *J* = 7,5, 2H), 2,76 (s, 3H), 3,00 (t, *J* = 7,5, 2H), 4,02-4,13 (m, 4H), 4,28 (c, *J* = 7,2, 2H), 6,86 (s, 1H), 7,24-7,38 (m, 6H).

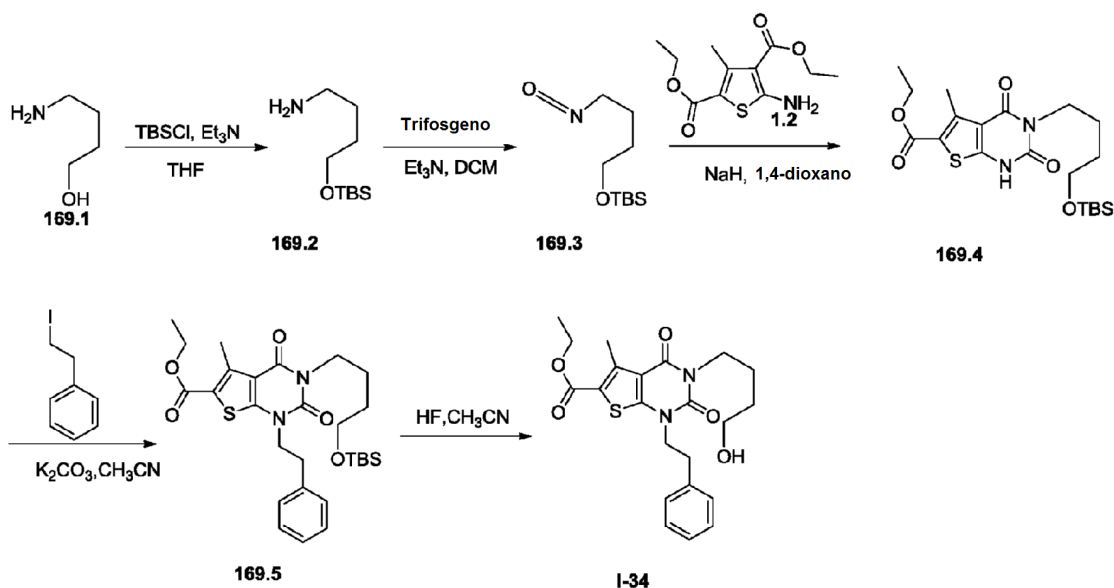
10 Ejemplo de referencia 168: Síntesis de 5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-3-[2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)etil]-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo (I-61).



15 El Compuesto **I-61** se preparó a partir de **I-55** de una manera análoga a la síntesis del Compuesto **I-45** a partir de **136.3** (Ejemplo 136). Se aislaron 16,7 mg de un sólido de color blanco con un 10 % de rendimiento global. EM (ES): m/z (M+H)⁺ 455, (M+H+CH₃CN)⁺ 496. RMN ¹H (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).

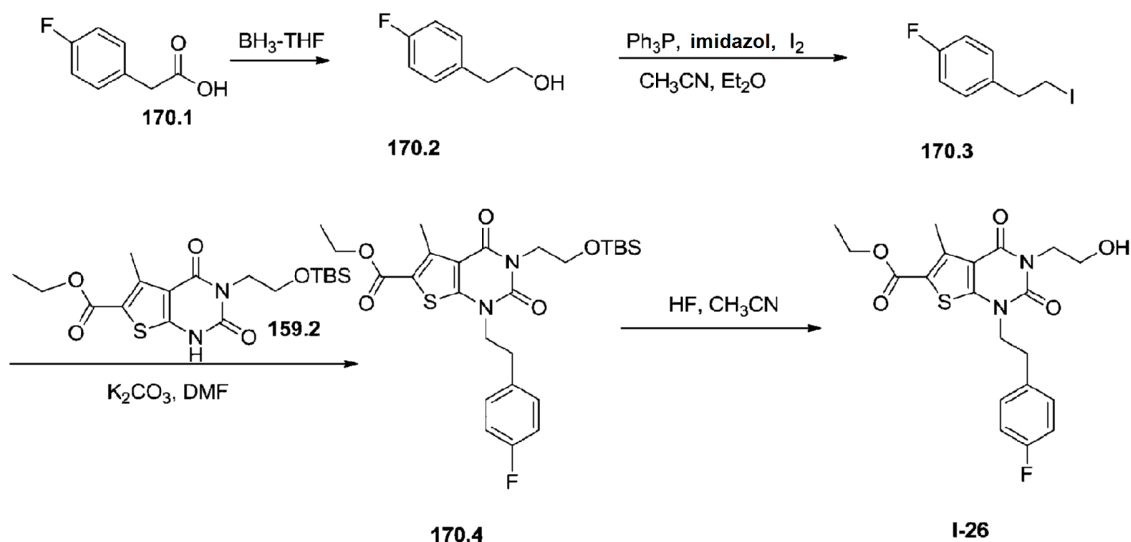
20

Ejemplo de referencia 169: Síntesis de 3-(4-hidroxibutil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo (I-34).



5 El Compuesto **I-34** se preparó a partir de **169.1** y **1.2** de una manera análoga a la síntesis de El Compuesto **I-19** (Ejemplo 162). Se aislaron 26 mg de un aceite incoloro con un 1,4 % de rendimiento global. EM (ES): m/z (M+H)⁺ 431. RMN ¹H (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 (c, $J=7,2$, 2H), 7,19-7,31 (m, 2H).

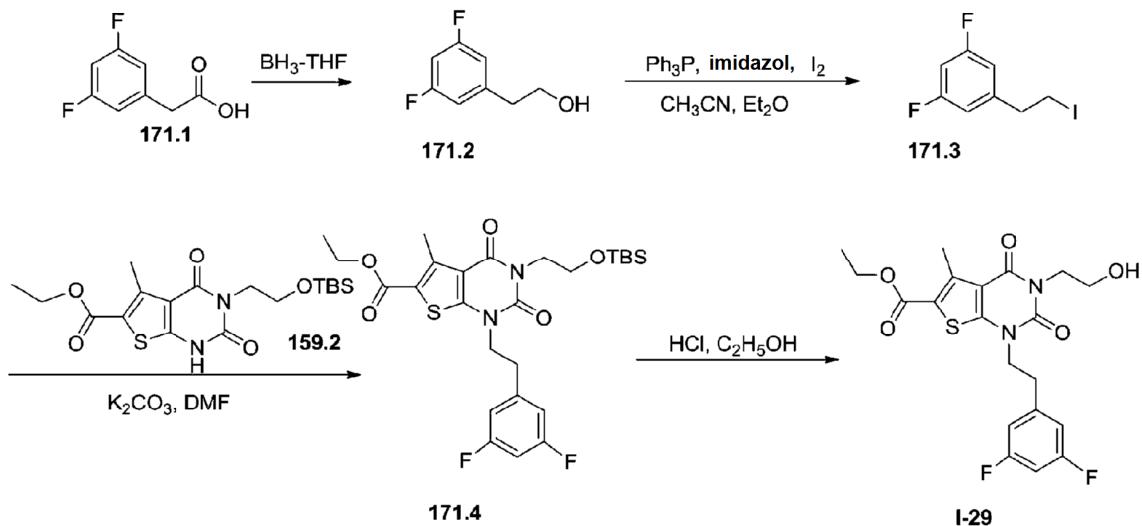
10 Ejemplo de referencia 170: Síntesis de 1-[2-(4-fluorofenil)etil]-3-(2-hidroxietil)-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo (I-26).



15 El Compuesto **I-26** se preparó a partir de **170.1** y **159.2** de una manera análoga a la síntesis del Compuesto **I-30** (Ejemplo 161). Se aislaron 80 mg de un sólido de color blanco con un 60 % de rendimiento global. EM (ES): m/z (M+H)⁺ 421. RMN ¹H (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 (c, $J=7,2$, 3H), 6,91-7,26 (m, 4H).

20

Ejemplo de referencia 171: Síntesis de 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 de etilo (I-29).

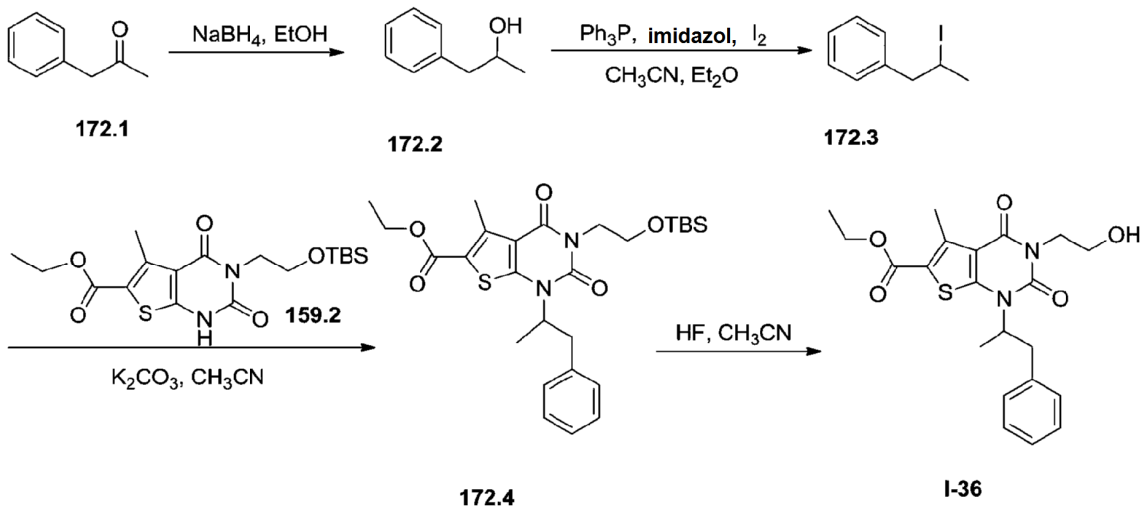


5

El Compuesto **I-29** se preparó a partir de **171.1** y **159.2** de una manera análoga a la síntesis del Compuesto **I-30** (Ejemplo 161), salvo que se usó HCl/etanol se usó en la última etapa en lugar de HF/acetonitrilo. Se aislaron 60 mg de un sólido de color blanquecino con un 39 % de rendimiento global. MS (ES, m/z): (M+H)⁺ 439. RMN ¹H (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 (c, J=7,2, 2H), 6,69-6,84 (m, 3H).

10

Ejemplo de referencia 172: Síntesis de 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 de etilo (I-36).



15

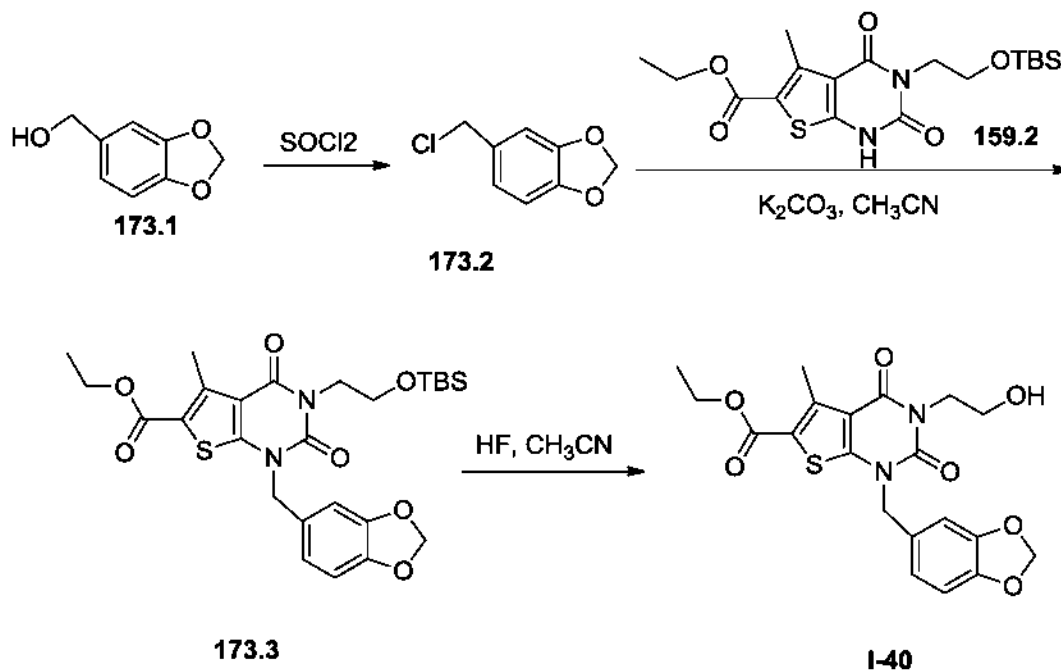
Síntesis del compuesto 172.2. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml, mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso 1-fenilpropan-2-ona (3 g, 22,36 mmol, 1,00 equiv.) and etanol (50 ml). Esto fue seguido de la adición de NaBH₄ (1,7 g, 44,94 mmol, 2,01 equiv.) a 5 °C. La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó a continuación 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 se concentraron al vacío. El residuo se aplicó en 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 en forma de un aceite incoloro.

25

Síntesis del compuesto I-36. El Compuesto I-36 se preparó a partir de **172.2** y **159.2** de una manera análoga a la síntesis de I-30 (Ejemplo 161). Se aislaron 23,4 mg de un sólido de color blanco con un 45 % de rendimiento global. EM (ES): m/z 417 (M+H)⁺, 439 (M+Na)⁺, 480 (M+Na+CH₃CN)⁺. RMN ¹H (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 (c, $J=6,6$, 2H), 7,12-7,21 (m, 5H).

5

Ejemplo de referencia 173: Síntesis de 1-(2H-1,3-benzodioxol-4-ilmetil)-3-(2-hidroxietil)-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo (I-40).



10

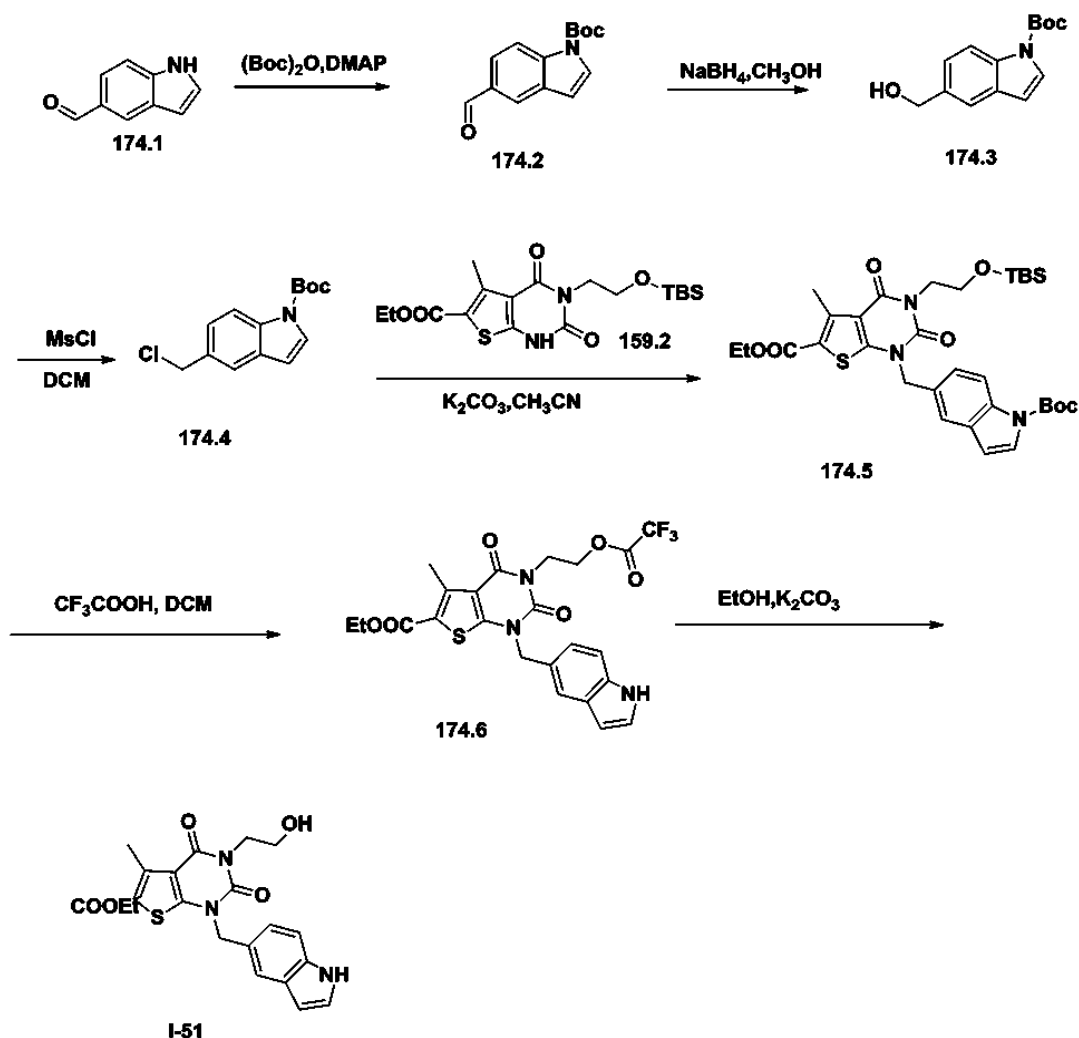
Síntesis del compuesto 173.2. En un matraz de fondo redondo de 50 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso **173.1** (400 mg, 2,63 mmol, 1,00 equiv.), cloruro de tionilo (626 mg, 5,26 mmol, 2,00 equiv.) y diclorometano (20 ml). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto dio como resultado 460 mg (97 %) de **173.2** en forma de un aceite de color amarillo.

15

Síntesis del compuesto I-40. I-40 se sintetizó a partir de **173.2** y **159.2** de una manera coherente con la síntesis del Compuesto I-30 (Ejemplo 161). Se aislaron 27,5 mg de un sólido de color blanco con un 39 % de rendimiento global. EM (ES): m/z 433 (M+H)⁺, 455 (M+Na)⁺, 496 (M+Na+CH₃CN)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,26 (t, $J=7,2$, 3H), 2,77 (s, 3H), 3,59 (t, $J=6,0$, 2H), 4,01 (t, $J=6,6$, 2H), 4,25 (c, $J=7,2$, 3H), 4,79 (t, $J=6,0$, 1H), 5,10 (s, 2H), 6,01 (s, 2H), 6,85-6,95 (m, 3H).

20

Ejemplo de referencia 174: Síntesis de 3-(2-hidroxiethyl)-1-(1H-indol-5-ilmetil)-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo (I-51).



5

Síntesis del compuesto 174.2. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso tetrahidrofurano (20 ml), 4-dimetilaminopiridina (1,32 g, 10,80 mmol, 1,08 equiv.), 1H-indolo-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. Después, la reacción se detuvo 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 con sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. Esto dio como resultado 2,1 g (86 %) de **174.2** en forma de un sólido de color amarillo.

10

Síntesis del compuesto 174.3. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso 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 con hielo. Después, la reacción se detuvo 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 con sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. Esto dio como resultado 1,85 g (87 %) de **174.3** en forma de un sólido de color amarillo.

15

Síntesis del compuesto 174.4. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso una solución de **174.3** (320 mg, 1,29 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (20 ml). A continuación 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 h a 0 °C en un baño de agua con hielo. Después, la reacción se detuvo 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 en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:4). La purificación dio como resultado 0,112 g (33 %) de **174.4** en forma de un aceite de color amarillo.

20

25

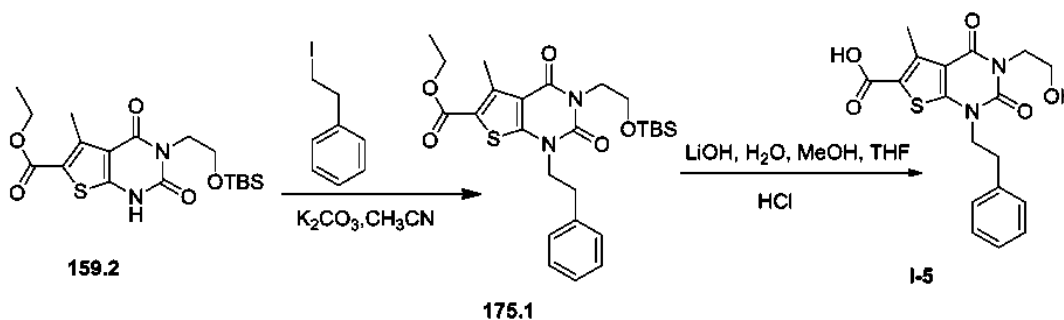
Síntesis del compuesto 174.5. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se puso CH_3CN (5 ml), NaI (0,005 g), carbonato potásico (105 mg, 0,76 mmol, 2,02 equiv.), **159.2** (155 mg, 0,38 mmol, 1,00 equiv.) y **174.4** (100 mg, 0,38

mmol, 1,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante una noche a 50 °C en un baño de aceite. De spués, la reacción se detuvo 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 se secaron con sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación dio como resultado 0,143 g (59 %) de **174.5** en forma de un sólido de color blanco.

Síntesis del compuesto 174.6. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se puso diclorometano (10 ml), **174.5** (143 mg, 0,22 mmol, 1,00 equiv.) y CF₃COOH (2 ml). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. Esto dio como resultado 0,126 g (bruto) del **174.6** bruto en forma de un sólido de color amarillo.

Síntesis del compuesto I-51. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se puso etanol (5 ml), carbonato potásico (276 mg, 2,00 mmol, 8,30 equiv.) y **I-51** (126 mg, 0,24 mmol, 1,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se diluyó con 50 ml de H₂O. La solución resultante se extrajo con 3x50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por recristalización en acetato de etilo:hexano(1/10). Esto dio como resultado 0,043 g (42 %) de **I-51** en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): *m/z* 428 (M+H)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 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).

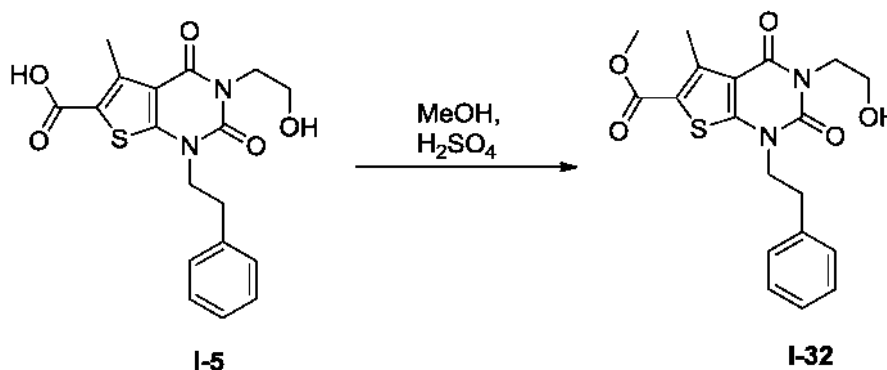
Ejemplo de referencia 175: Síntesis de ácido 3-[2-[(terc-butildimetilsilil)oxi]etil]-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (I-5).



Síntesis del compuesto 175.1. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se puso una solución de **159.2** (1,2 g, 2,91 mmol, 1,00 equiv.) en CH₃CN (50 ml), (2-yodoetil)benzene (1,35 g, 5,82 mmol, 2,00 equiv.) y carbonato potásico (1,2 g). La solución resultante se calentó a reflujo durante una 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 dio como resultado 1,5 g (95 %) de **175.1** en forma de un sólido de color blanco.

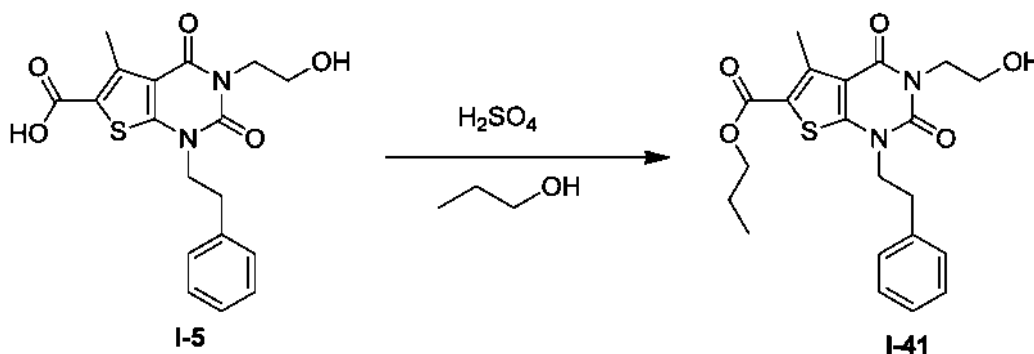
Síntesis del compuesto I-5. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se puso **175.1** (500 mg, 0,9676 mmol, 1,00 equiv.), tetrahidrofurano (5 ml), metanol (5 ml), agua (5 ml) y LiOH (0,07 g). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El valor del 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 de filtro se lavó con etanol. Se obtuvieron 300 mg (63 %) de **I-5** en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): *m/z* 375 (M+1)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 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 de referencia 176: Síntesis de 3-(2-hidroxiethyl)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo (I-37).



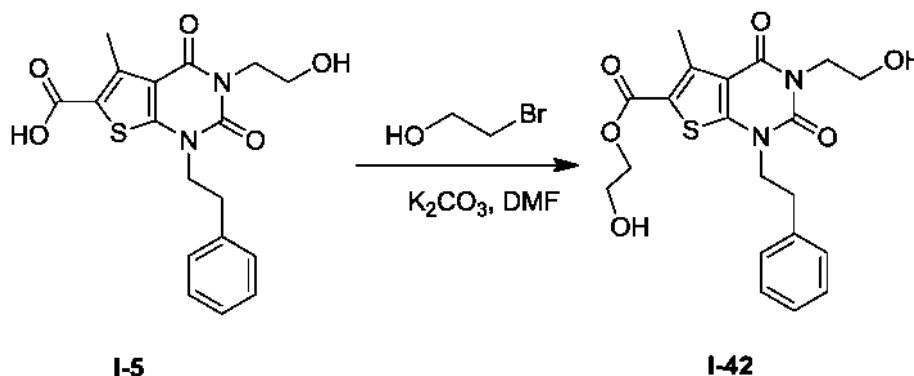
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se puso **I-5** (200 mg, 0,53 mmol, 1,00 equiv.), metanol (20 ml) y ácido sulfúrico (0,1 ml). La solución resultante se agitó durante 4 días a 50 °C. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de 5 ml de agua. El valor del pH de la solución se ajustó a >7 con carbonato sódico (ac.). La solución resultante se extrajo con 3x20 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El producto en bruto (200 mg) se purificó por HPLC preparativa en las siguientes condiciones (SHIMADZU): columna: SunFire Prep C18, 19*150mm 5µm; fase móvil: agua con NH₄HCO₃ al 0,05 % y CH₃CN (CH₃CN de 8,0 % hasta el 55,0 % en 20 min); detector: 254/220 nm. Se obtuvieron 20,2 mg (10 %) de **I-32** en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): *m/z* 389 (M+H)⁺. RMN ¹H (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).

Ejemplo de referencia 177: Síntesis de 3-(2-hidroxiethyl)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletíl)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de propilo (I-41).



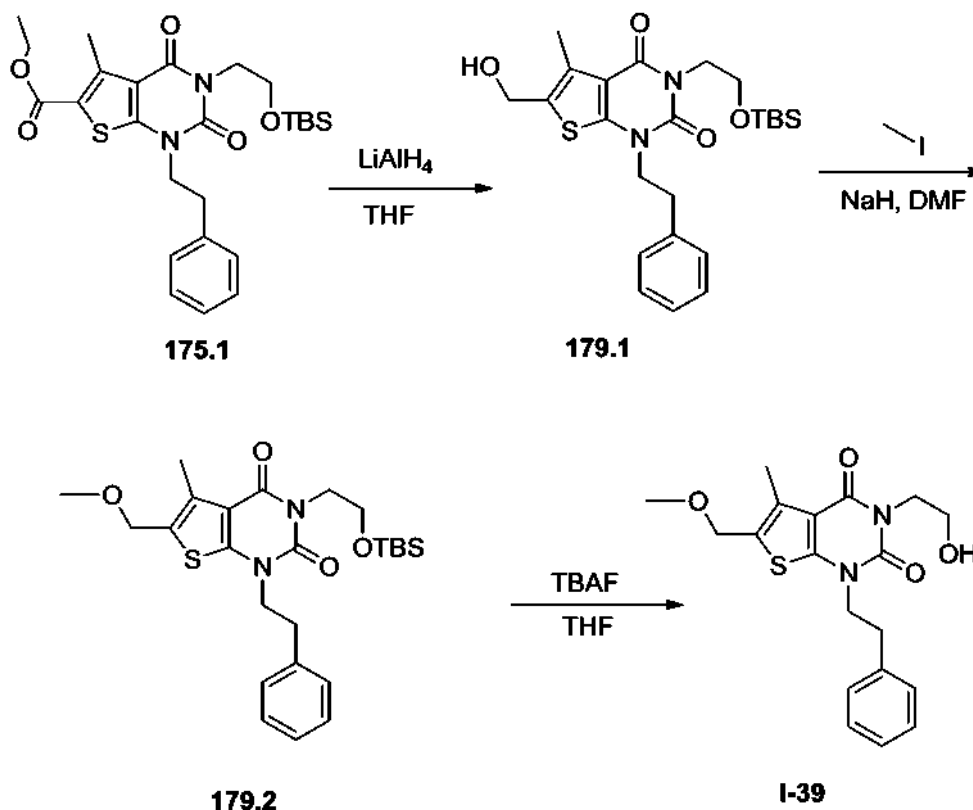
El Compuesto **I-41** se preparó a partir de **I-5** y 1-propanol de manera análoga a la síntesis del Compuesto **I-32** (Ejemplo 176). Esto dio como resultado 4,7 mg (2 %) de **I-41** en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): *m/z* 417 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,05 (t, *J*=7,6, 3H), 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).

Ejemplo de referencia 178: Síntesis de 3-(2-hidroxiethyl)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletíl)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de 2-hidroxiethyl (I-42).



En un matraz de fondo redondo de 3 bocas se puso **I-5** (200 mg, 0,53 mmol, 1,00 equiv.), carbonato potásico (221 mg, 1,60 mmol, 2,99 equiv.), 2-bromoetan-1-ol (100 mg, 0,80 mmol, 1,50 equiv.) y N,N-dimetilformamida (10 ml). La solución resultante se agitó durante una noche a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto en 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 NH₄HCO₃ al 0,05 % y CH₃CN (CH₃CN de 6,0 % hasta el 60,0 % en 14 min); detector: 254/220 nm. Esto dio como resultado 30,7 mg (14 %) de **I-42** en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): *m/z* 419 (M+H)⁺, 441 (M+Na)⁺, 482 (M+Na+ CH₃CN)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,77 (s, 3H), 3,01 (t, *J*=7,6, 2H), 3,52 (t, *J*=6,0, 2H), 3,68 (t, *J*=4,8, 2H), 4,11 (t, *J*=7,6, 2H), 3,02 (t, *J*=7,6, 2H), 4,26 (t, *J*=4,8, 2H), 3,02 (t, *J*=7,6, 2H), 4,78 (t, 1H), 4,92 (t, 1H), 7,24-7,33 (m, 5H).

Ejemplo de referencia 179: Síntesis de 3-(2-hidroxiethyl)-6-(metoximetil)-5-metil-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diona (I-39).



5

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 puso una solución de **175.1** (1 g, 1,94 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (20 ml). Esto fue seguido de 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. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de 50 ml de NH_4Cl (ac.). La solución resultante se extrajo con 3x50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó en 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** en forma de un sólido de color amarillo claro.

10

Síntesis del compuesto 179.2. En un tubo de 10 ml precintado se puso una solución de **179.1** (150 mg, 0,31 mmol, 1,00 equiv.), N,N-dimetilformamida (5 ml), e hidruro sódico (19 mg, 0,55 mmol, 1,76 equiv, 70 %). La solución resultante se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Esto fue seguido de 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. La reacción se inactivó a continuación 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 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 dio como resultado 90 mg (59 %) de **179.2** en forma de un sólido de color blanco.

15

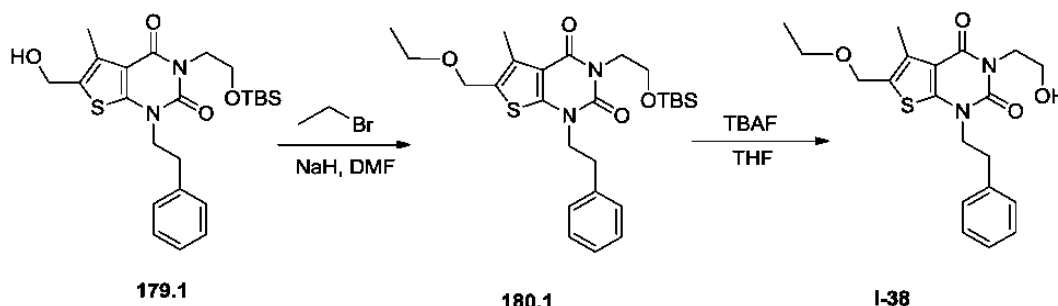
20

Síntesis del compuesto I-39. En un tubo de 10 ml precintado se puso 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 una noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). La purificación dio como resultado 34,7 mg (50 %) de **I-39** en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): m/z 375 ($\text{M}+\text{H}^+$), 397 ($\text{M}+\text{Na}^+$).
 RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2,37 (s, 3H), 2,98 (t, $J=7,5$, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,50 (c, $J=6,6$, 2H), 3,96 (t, $J=6,6$, 2H), 4,06 (t, $J=7,5$, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,76 (t, $J=6,0$, 1H), 7,20-7,33 (m, 5H).

25

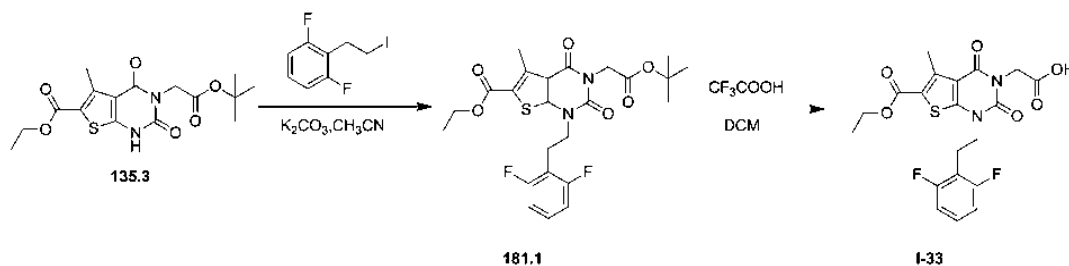
30

Ejemplo de referencia 180: Síntesis de 6-(etoximetil)-3-(2-hidroxietyl)-5-metil-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diona (I-38).



5 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 de color blanco con un 42 % de rendimiento global. EM (ES): m/z 389 (M+H)⁺, 411 (M+Na)⁺, 452 (M+Na+CH₃CN)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 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).

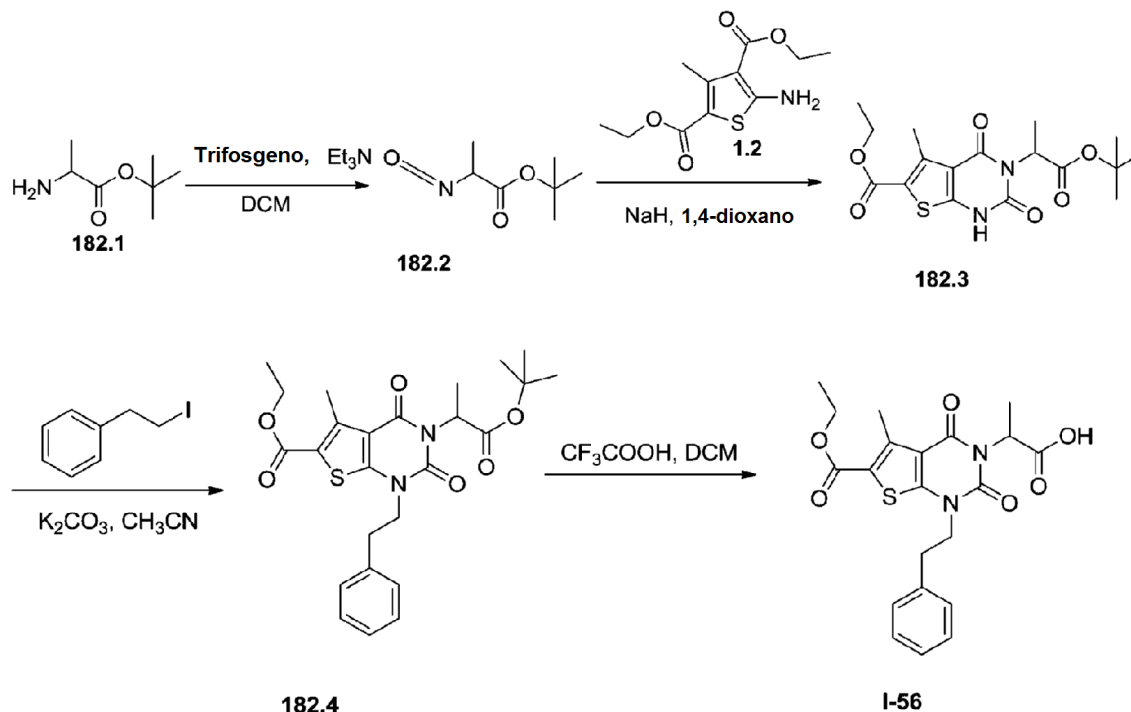
10 **Ejemplo de referencia 181: Síntesis de ácido 2-[1-[2-(2,6-difluorofenil)etil]-6-(etoxicarbonil)-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético (I-33).**



15 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 de color blanco con un 30 % de rendimiento global. EM (ES): m/z 453 (M+H)⁺. RMN ¹H (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 (c, 2H), 4,67 (s, 2H), 6,91-6,96 (t, 2H), 7,26-7,31 (m, 1H). RMN ¹⁹F (300 MHz, CD₃OD): δ 117,76.

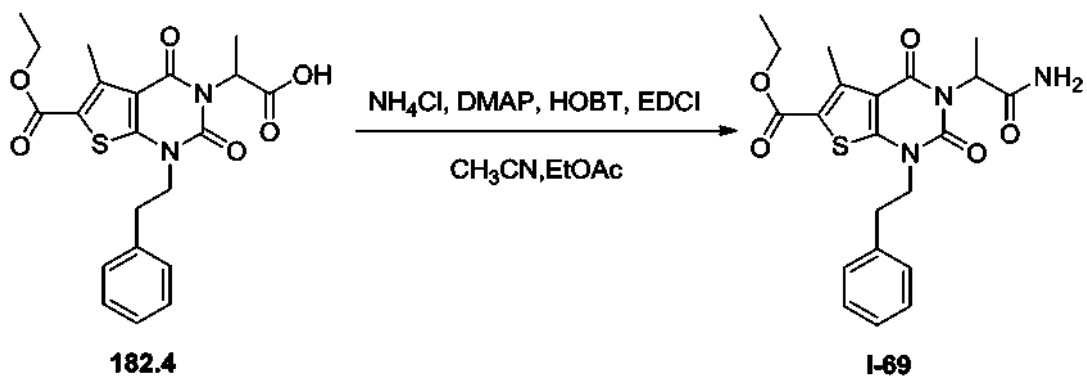
20

Ejemplo de referencia 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).



5 El Compuesto **I-56** se preparó a partir de **182.1** y **1.2** de una manera análoga a la síntesis del compuesto **136.2** (Ejemplos 135 y 136). Se aislaron 1,4 g de un sólido de color blanco con un 42 % de rendimiento global. EM (ES): m/z 431 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,30 (t, $J=7,2$, 3H), 1,41 (d, $J=6,8$, 3H), 2,75 (s, 3H), 3,01 (t, $J=7,2$, 2H), 4,13 (t, $J=7,2$, 2H), 4,29 (c, $J=7,2$, 2H), 5,39 (c, $J=6,8$, 1H), 7,20-7,30 (m, 5H), 12,70 (s, 1H).

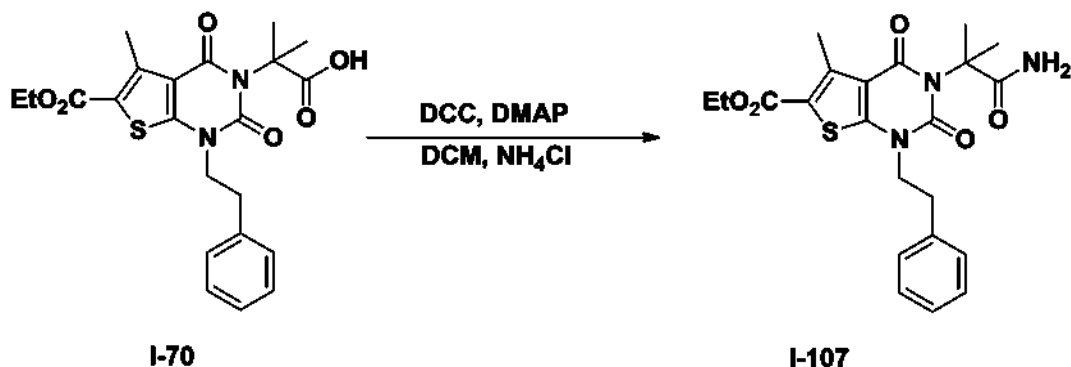
10 **Ejemplo de referencia 183: Síntesis de 3-(1-carbamoiletíl)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletíl)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo (I-69).**



15 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se puso 4-dimetilaminopiridina (82 mg, 0,67 mmol, 1,44 equiv.), **182.4** (200 mg, 0,46 mmol, 1,00 equiv.), NH₄Cl (1 g, 18,70 mmol, 40,24 equiv.), EDCI (130 mg, 0,68 mmol, 1,46 equiv.), CH₃CN (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. Después, la reacción se detuvo mediante la adición de 20 ml de agua. La
 20 solución resultante se extrajo con 3x50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron con sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (20:1). Esto dio como resultado 0,12 g (60 %) de **I-69** en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): m/z 430 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,25 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 1,36 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,97 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 4,07 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 4,23 (c, $J=7,2$ Hz, 2H), 5,30 (c, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,15-7,24 (m, 5H).

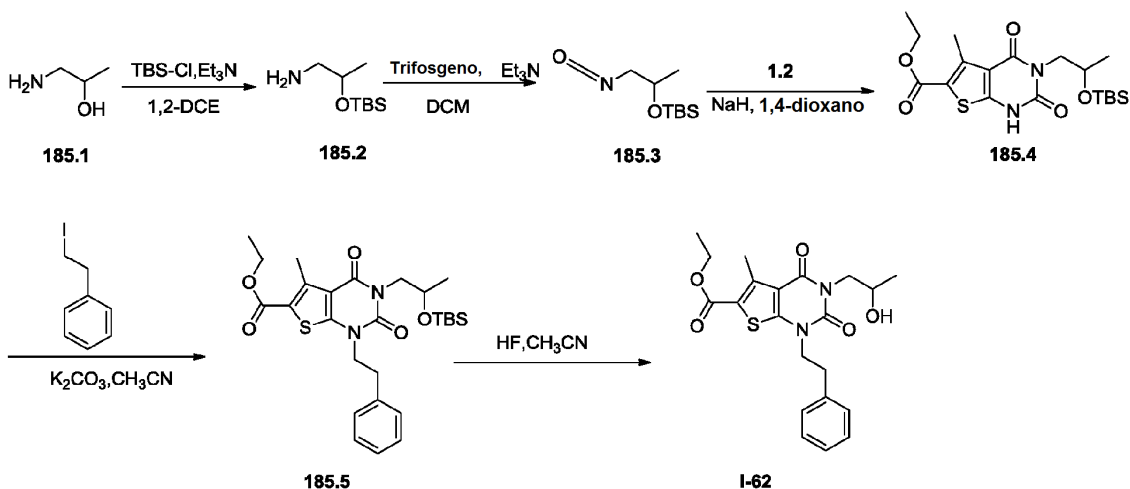
25

Ejemplo de referencia 184: Síntesis de 3-(1-carbamoil-1-metiletil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletíl)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo (I-107).



5 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 de color blanco con un 70 % de rendimiento. EM (ES): m/z 466 (M+Na)⁺. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 1,37 (t, $J=7,2$, 3H), 1,80 (s, 6H), 2,76 (s, 3H), 3,07 (t, $J=7,2$, 2H), 4,12 (t, $J=7,2$, 2H), 4,33 (c, $J=7,2$, 2H), 7,22-7,34 (m, 5H).

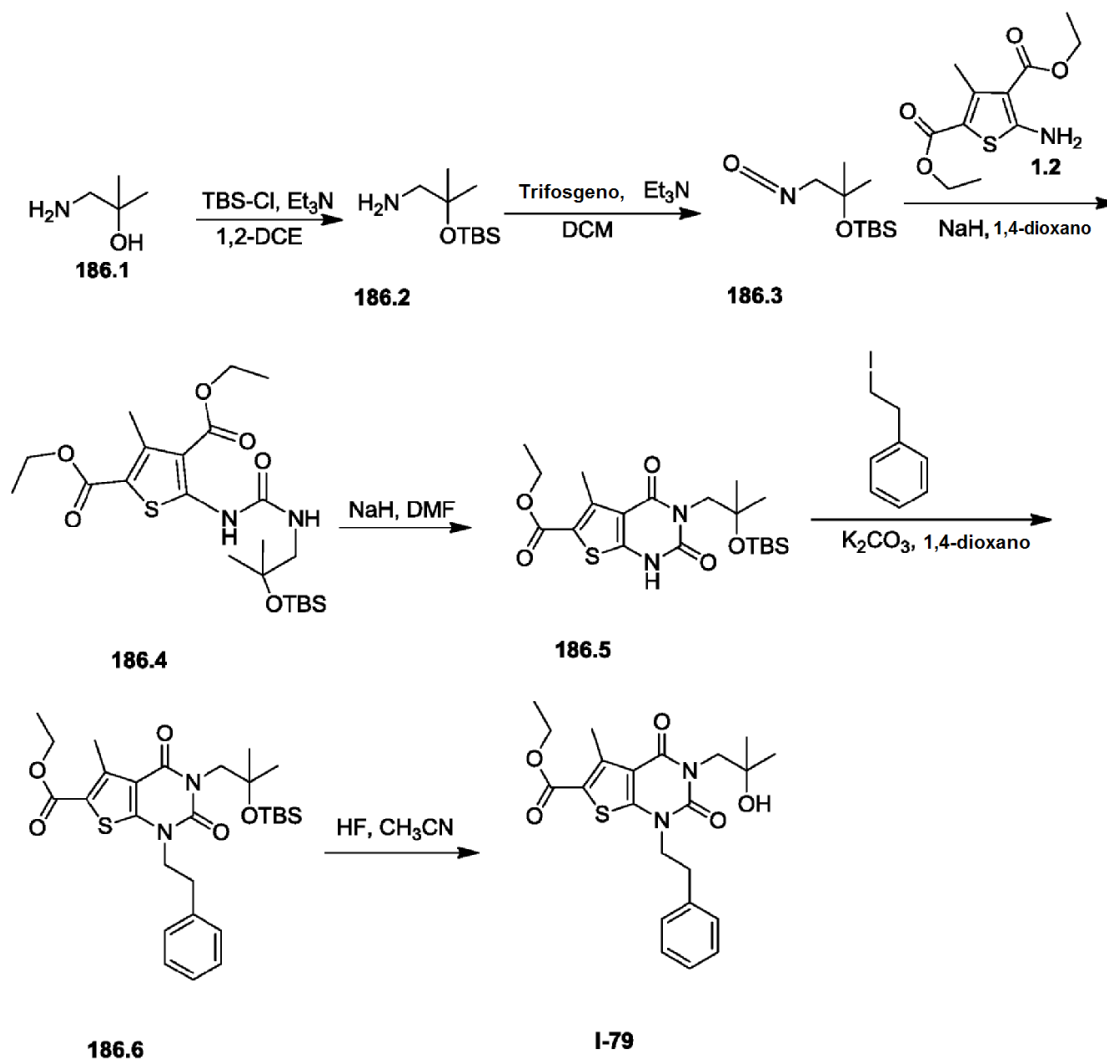
10 Ejemplo de referencia 185: Síntesis de 3-(2-hidroxipropil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletíl)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo (I-62).



15 El Compuesto **I-62** se preparó a partir de **185.1** y **1.2** de una manera análoga a la síntesis del Compuesto **I-34** (Ejemplo 169). Se aislaron 0,34 g de un sólido de color blanco con un 8 % de rendimiento global. EM (ES): m/z 417 (M+H)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,02 (d, $J=7,6$ Hz, 3H), 1,29 (t, $J=9,6$ Hz, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,99 (t, $J=9,6$ Hz, 2H), 3,69 (c, $J=10,8$ Hz, 1H), 3,94 (m, $J=7,2$ Hz, 2H), 4,27 (c, $J=9,2$ Hz, 2H), 4,15 (t, $J=10,0$ Hz, 2H), 4,77 (s, 1H), 7,19-7,32 (m, 5H).

20

Ejemplo de referencia 186: Síntesis de 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo (I-79).

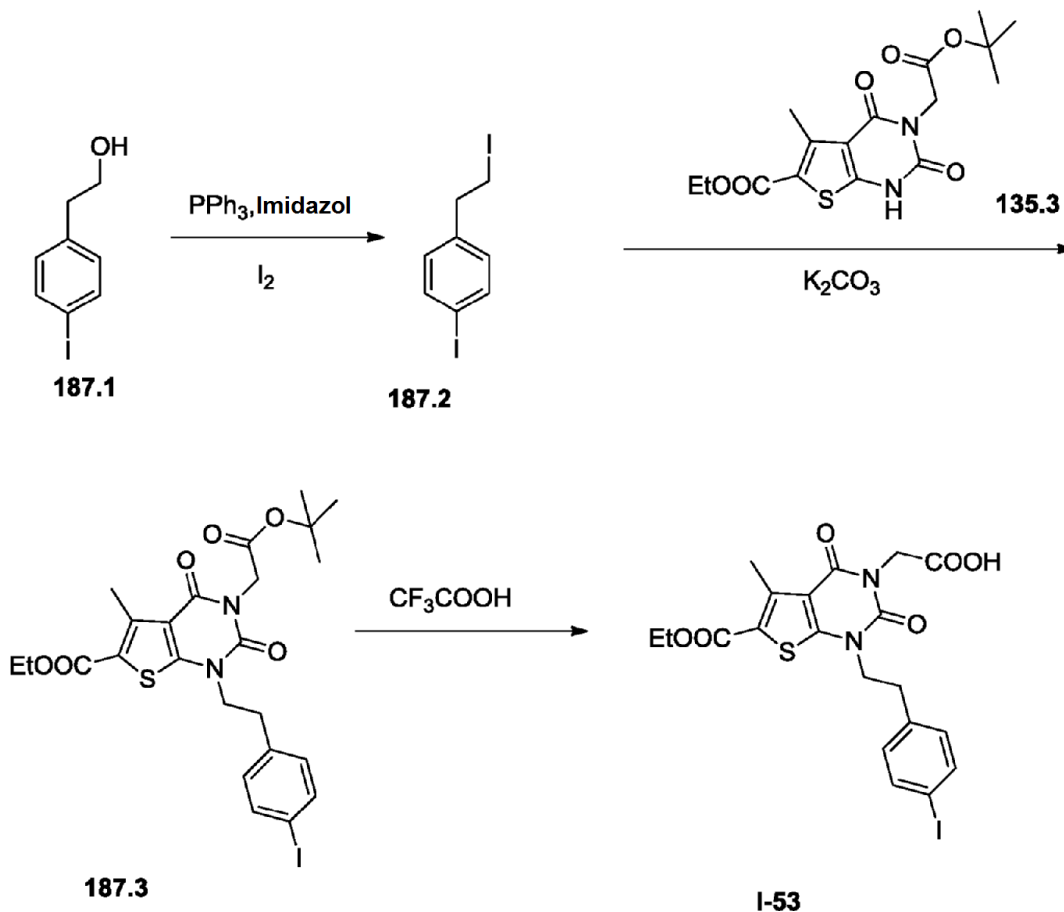


5

El Compuesto **I-79** se preparó a partir de **186.1** y **1.2** de una manera análoga a la síntesis del Compuesto **I-34** (Ejemplo 169). Se aislaron 80 mg de un sólido de color blanco con un 10 % de rendimiento global. EM (ES): m/z 431 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,07 (s, 6H), 1,30 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 2,76 (s, 3H), 3,01 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 4,13 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 4,29 (c, 2H), 4,41 (s, 1H), 7,20-7,32 (m, 5H).

10

Ejemplo de referencia 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).

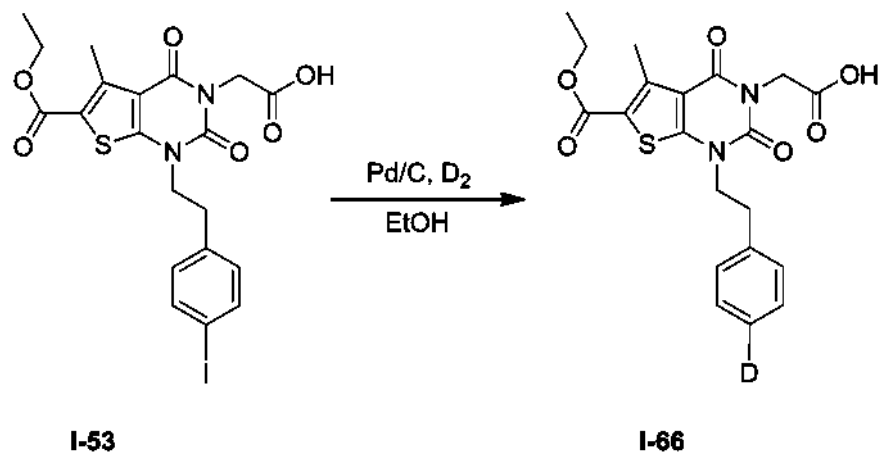


5

Síntesis del compuesto 187.2. 187.2 se preparó a partir de 187.1 de una manera análoga a la síntesis de 160.2. Se aislaron 2,23 g de un sólido de color blanco con un 78 % de rendimiento.

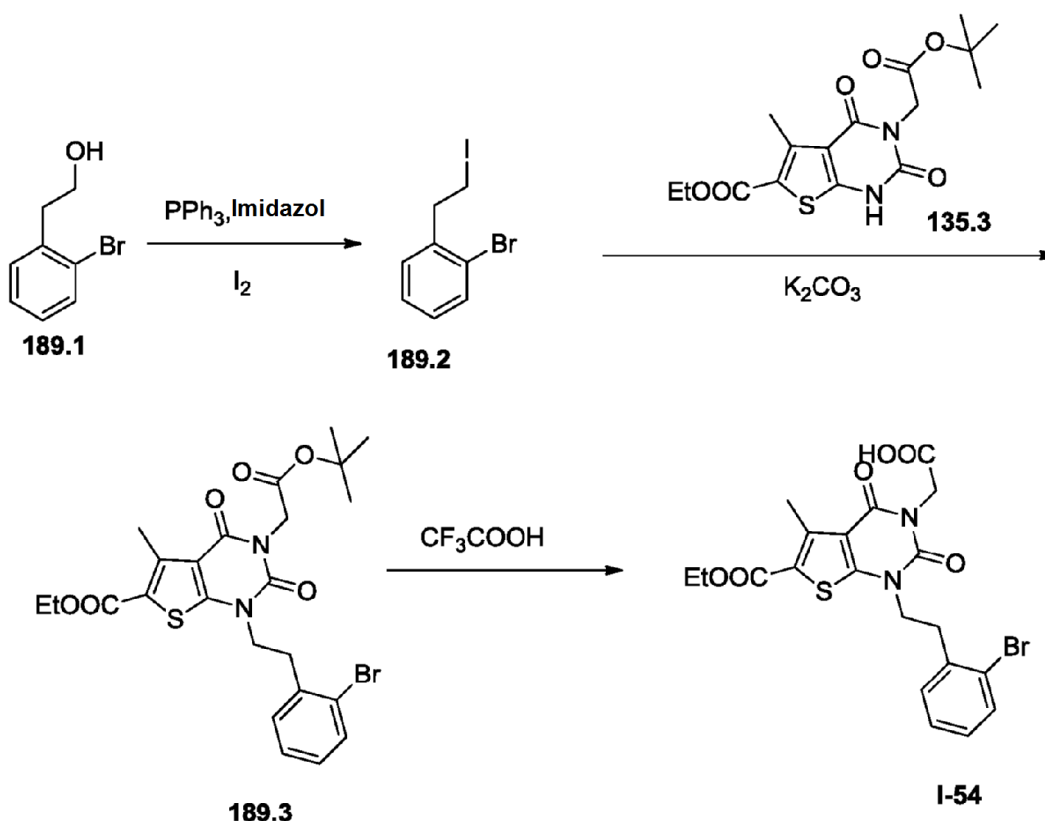
10 **Síntesis del compuesto I-53.** I-53 se preparó a partir de 187.2 y 135.3 de una manera análoga a la síntesis de 136.2. Se aislaron 0,134 g de un sólido de color blanquecino con un rendimiento global del 57 % a partir de 135.3. EM (ES): m/z 543 (M+H)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,43 (t, 3H), 2,88 (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).

15 **Ejemplo de referencia 188: Síntesis de ácido 2-(1-(4-deuteriofenil)-6-(etoxicarbonil)-5-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)acético (I-66).**



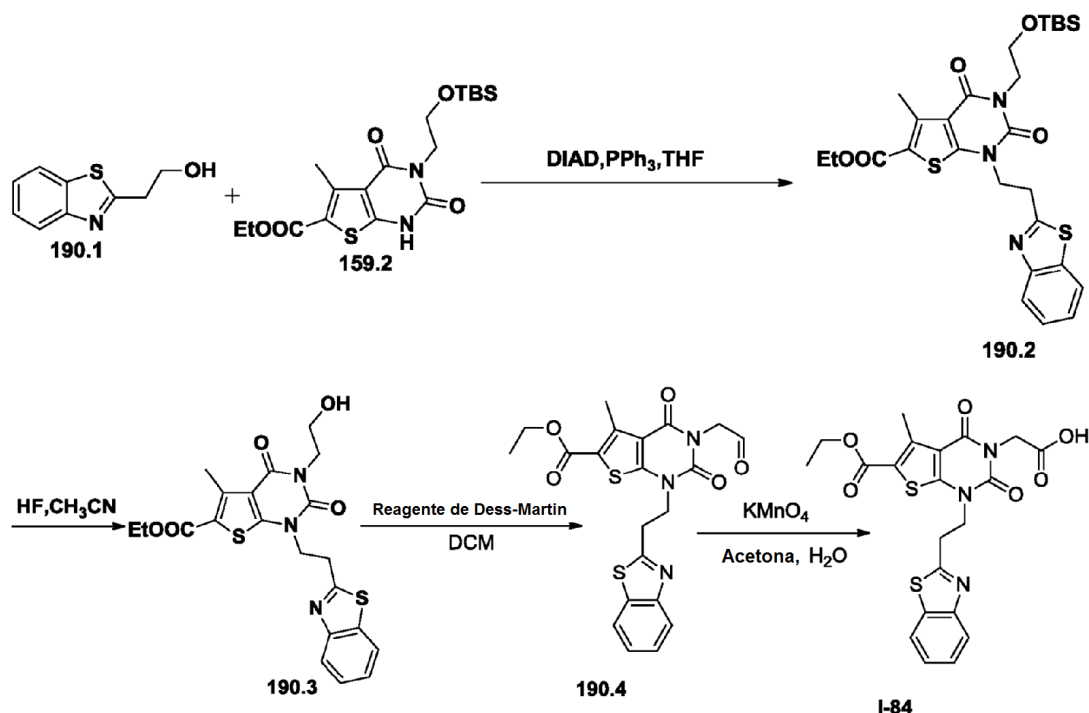
En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso etanol (20 ml), **I-53** (Ejemplo 187; 73 mg, 0,13 mmol, 1,00 equiv.). Esto fue seguido de la adición de paladio al 10 % sobre carbono (100 mg) en una atmósfera de nitrógeno. El matraz se evacuó y purgó tres veces con nitrógeno, seguido de purga con deuterio gas. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente en una atmósfera de deuterio gas. Los sólidos se retiraron por filtración. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto en bruto (80 mg) se purificó por HPLC preparativa en las siguientes condiciones (SHIMADZU): columna: SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 μ m; fase móvil: agua con NH_4HCO_3 al 0,05 % y CH_3CN (CH_3CN de 5,0 % hasta el 53,0 % en 16 min); detector: 254/220 nm. Esto dio como resultado 0,04 g (71 %) de **I-66** en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): m/z $(\text{M}+\text{H})^+$ 418. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,41 (t, $J=7,2$, 3H), 2,87 (s, 3H), 3,09 (t, $J=8,1$, 2H), 4,16 (t, 2H), 4,38 (c, $J=7,2$, 2H), 4,82 (s, 2H), 7,26-7,35 (m, 4H).

Ejemplo de referencia 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).



El Compuesto **I-54** se preparó a partir de **189.1** y **135.3** de una manera análoga a la síntesis de **I-53** (Ejemplo 187). Se aislaron 0,2 g de un sólido de color blanco con un rendimiento global del 38 % a partir de **135.3**. EM (ES): m/z 495 $(\text{M}+\text{H})^+$. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,38 (t, 3H), 2,85 (s, 3H), 3,24 (t, 2H), 4,24 (t, 2H), 4,37 (t, 2H), 4,81 (s, 2H), 7,11 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,54 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 190: Síntesis de ácido 2-[1-[2-(1,3-benzotiazol-2-il)etil]-6-(etoxicarbonil)-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético (I-84).



5

Síntesis del compuesto 190.2. En un matraz de fondo redondo de 25 ml purgado con N₂ se puso tetrahydrofurano (5 ml), 2-(1,3-benzotiazol-2-il)etan-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 una noche a temperatura ambiente. Después, la reacción se detuvo 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 con 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 0,350 g (61 %) de **190.2** en forma de un sólido de color blanco.

10

15

Síntesis del compuesto 190.3. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso 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. La reacción se inactivó a continuación 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 con sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El producto en bruto (50 mg) se purificó por HPLC preparativa en las siguientes condiciones (SHIMADZU): columna: SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 μm; fase móvil: agua con TFA al 0,05 % y CH₃CN (CH₃CN al 12,0 % hasta el 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** en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): *m/z* 460 (M+H)⁺. RMN ¹H (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).

25

30

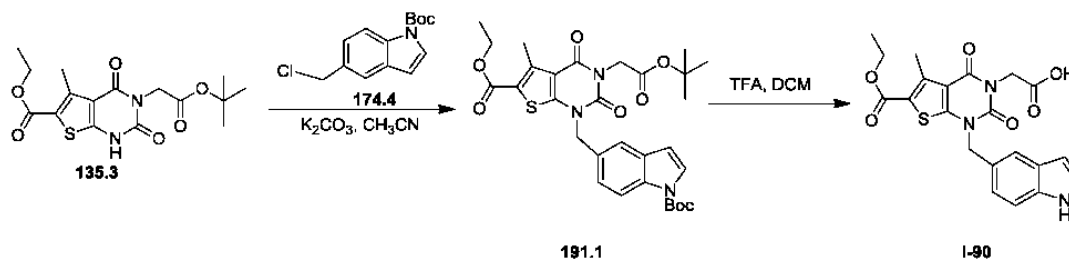
Síntesis del compuesto 190.4. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso **190.3** (74 mg, 0,16 mmol, 1,00 equiv.), diclorometano (10 ml) y reactivo de Dess-Martin (740 mg, 1,75 mmol, 10,84 equiv.). La solución resultante se agitó durante una noche a 40 °C en un baño de aceite. Los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). Esto dio como resultado 87 mg (bruto) de **190.4** en forma de un sólido de color blanco.

35

Síntesis del Compuesto I-84. En un matraz de fondo redondo de 10 ml se puso **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 en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). Esto dio como resultado 16 mg (18 %) de **I-84** en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): *m/z* 474 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,27 (t, *J* = 7,2, 3H), 2,76 (s, 3H), 3,57 (t, *J* = 7,2, 2H), 4,27 (c, *J* = 7,2, 2H), 4,44 (t, *J* = 7,2, 2H), 4,53 (s, 3H), 7,43 (t, *J* = 7,6, 1H), 7,51 (t, *J* = 7,2, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,0, 1H), 8,08 (d, *J* = 7,6, 1H).

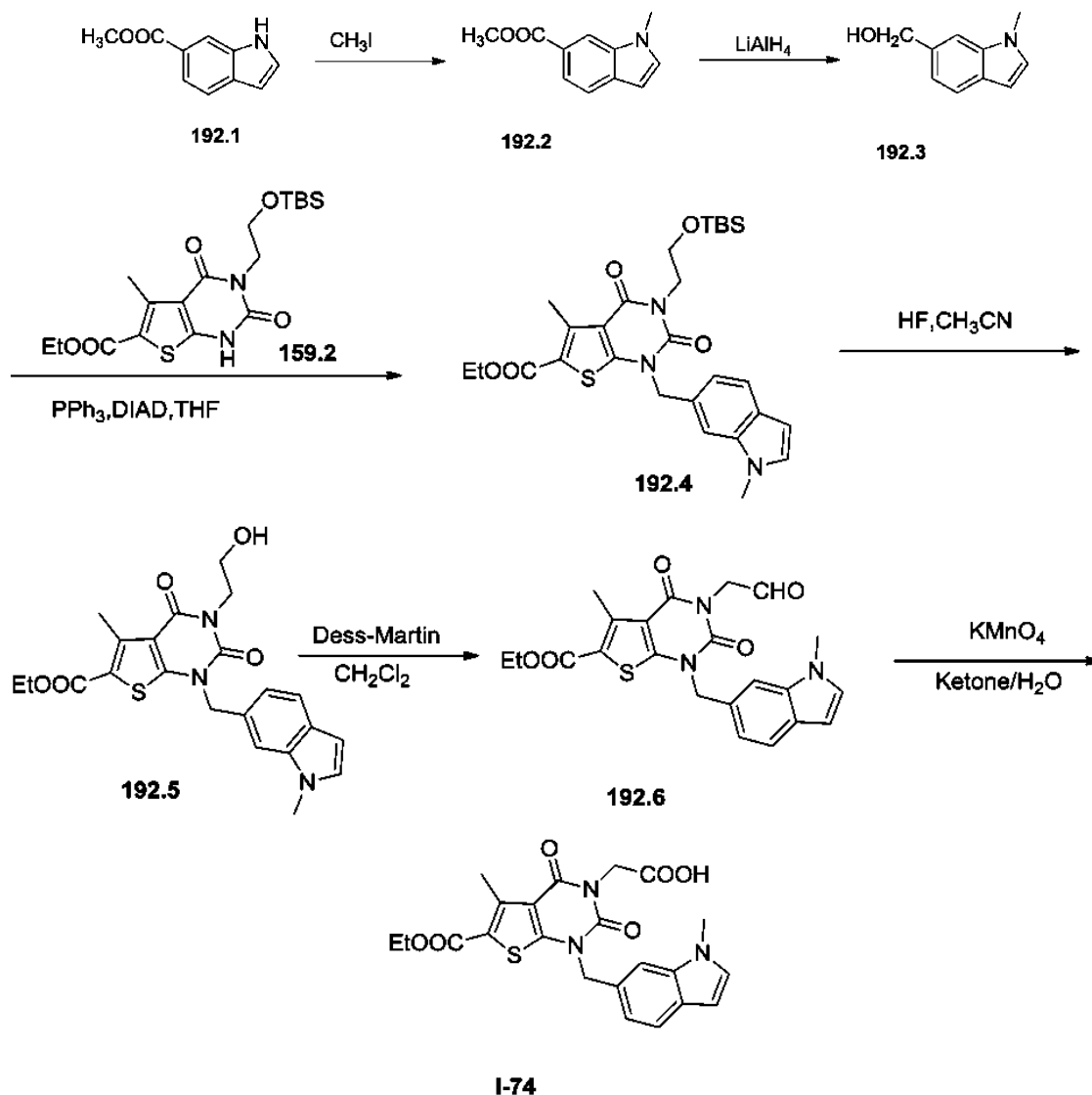
40

Ejemplo de referencia 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).



5 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 de color blanquecino con un rendimiento global del 12 % a partir de 135.3. EM (ES): m/z 442 (M+H)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,25 (t, J=7,2, 3H), 2,75 (s, 3H), 4,23 (c, J=7,2, 2H), 4,46 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 7,08 (d, J=6,6, 1H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 11,14 (s, 3H).

10 **Ejemplo de referencia 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).**



20 **Síntesis del compuesto 192.2.** En un matraz de fondo redondo de 500 ml se puso N,N-dimetilformamida (200 ml) y 1H-indolo-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 equiv, 60 %) se añadió a 0 °C y la agitación se continuó durante 30 min a esta temperatura, momento en que se

añadió CH_3I (6,8 g, 47,91 mmol, 1,20 equiv.). La solución resultante se agitó durante 2 h a 0 °C en un baño de agua con hielo. Después, la reacción se detuvo 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 con sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5).
5 La purificación dio como resultado 7,2 g (95 %) de **192.2** en forma de un sólido de color amarillo.

Síntesis del compuesto 192.3. En un matraz de fondo redondo de 500 ml se puso tetrahidrofurano (300 ml) y **192.2** (5,67 g, 29,97 mmol, 1,00 equiv.). A esta solución se añadió LiAlH_4 (2,28 g, 60,08 mmol, 2,00 equiv.) a -5 °C. La solución resultante se agitó durante 2 h a -5 °C en un baño de hielo con sal. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de 10 ml de acetato de etilo y 150 ml de NH_4Cl (ac.). La solución resultante se extrajo con 3x150 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron con sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). La purificación dio como resultado 5,0 g (98 %) de **192.3** en forma de un aceite de color amarillo claro.
10

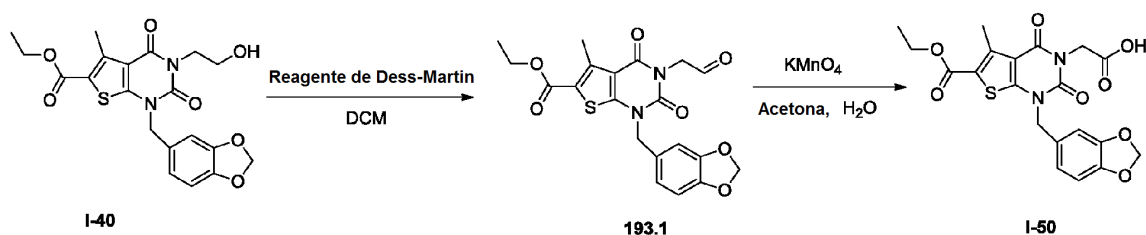
Síntesis del compuesto 192.4. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se puso una solución de **192.3** (322 mg, 2,00 mmol, 2,00 equiv.) en tetrahidrofurano (5 ml), PPh_3 (524 mg, 2,00 mmol, 2,00 equiv.), DIAD (292 mg, 1,44 mmol, 1,45 equiv.) y **159.2** (412 mg, 1,00 mmol, 1,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, la reacción se detuvo 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 y se secaron con sulfato sódico 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** en forma de un sólido de color blanco.
15
20

Síntesis del compuesto 192.5. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso CH_3CN (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. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de 10 ml de NaHCO_3 (sat.). La solución resultante se extrajo con 3x50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con carbonato sódico (ac.) y salmuera, se secaron y se concentraron al vacío. El producto en 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 NH_4HCO_3 al 0,05 % y CH_3CN (CH_3CN de 7,0 % hasta el 63,0 % en 18 min); detector: 254/220nm. Esto dio como resultado 0,075 g (79 %) de **192.5** en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): m/z 442 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. RMN ¹H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1,38 (t, 3H), 2,86 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,97 (m, 2H), 4,36 (m, 4H), 5,34 (s, 2H), 6,48 (d, $J = 2,8\text{Hz}$, 1H), 7,09 (d, $J = 3,2\text{ Hz}$, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H).
25
30

Síntesis del compuesto 192.6. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso 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 una noche en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó en 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** en forma de un sólido de color blanco.
35

Síntesis del compuesto I-74. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso agua (4 ml), acetona (20 ml) y **192.6** (35 mg, 0,08 mmol, 1,00 equiv.). Esto fue seguido de la adición de KMnO_4 (13 mg, 0,08 mmol, 1,03 equiv.). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de 2 ml de acetato de etilo. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto en bruto (50 mg) se purificó por HPLC preparativa en las siguientes condiciones (SHIMADZU): columna: SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 μm ; fase móvil: agua con TFA al 0,05 % y CH_3CN (CH_3CN al 8,0 % hasta el 57,0 % en 16 min); detector: 254/220 nm. Esto dio como resultado 0,011 g (30 %) de **I-74** en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): m/z 456 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. RMN ¹H ($\text{DMSO}-d_6$, 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, $J = 2,8\text{ Hz}$, 1H), 7,00 (d, $J = 7,2\text{ Hz}$, 1H), 7,34 (d, $J = 3,2\text{ Hz}$, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 8,0\text{ Hz}$, 1H).
40
45

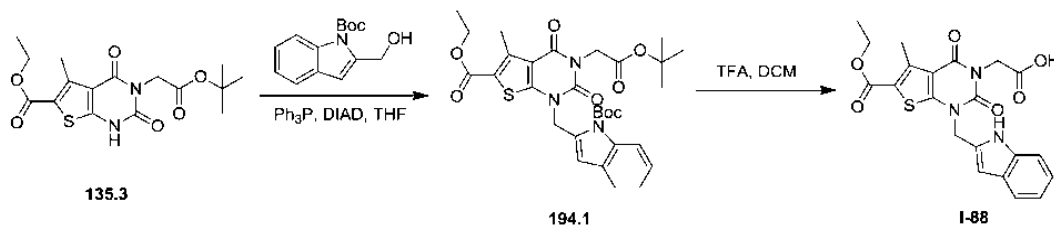
Ejemplo de referencia 193: Síntesis de ácido 2-[1-(2H-1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-6-(etoxicarbonil)-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético (I-50).
50



55 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 de color blanco con un rendimiento del 6 % a partir

de **I-40**. EM (ES): m/z 447 (M+H)⁺. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 1,35 (t, $J=7,2$, 3H), 2,81 (s, 3H), 4,32 (c, $J=7,2$, 3H), 4,76 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 5,94 (s, 3H), 6,79-6,91 (m, 3H).

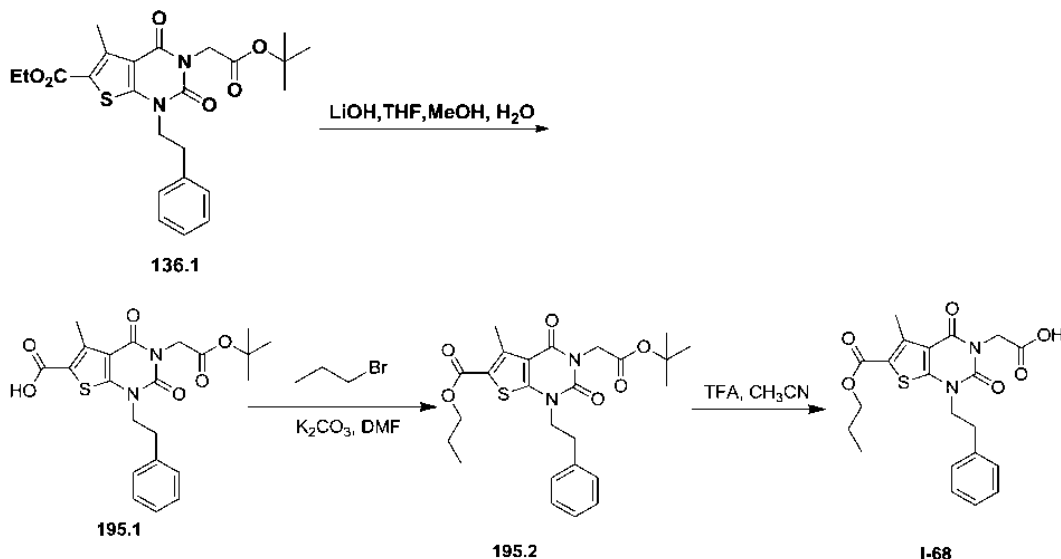
5 **Ejemplo de referencia 194: Síntesis de ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-1-(1H-indol-2-ilmetil)-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético (I-88).**



10 **Síntesis del compuesto 194.1.** En un matraz de fondo redondo de 25 ml se puso 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 dio como resultado 0,244 g (41 %) de **194.1** en forma de un sólido de color blanco.

15 **Síntesis del compuesto I-88.** En un matraz de fondo redondo de 25 ml se puso diclorometano (10 ml), **194.1** (20 mg, 0,03 mmol, 1,00 equiv.) y CF_3COOH (4 ml). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto en 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 NH_4HCO_3 al 0,05 % y CH_3CN (CH_3CN de 6,0 % hasta el 55,0 % en 13 min); detector: 254/220 nm. Esto dio como resultado 0,0065 g (44 %) de **I-88** en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): m/z 442 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,44 (t, $J=7,2$, 3H), 2,85 (s, 3H), 4,40 (c, $J=7,2$, 2H), 4,89 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 6,71 (s, 1H), 7,11 (t, $J=7,2$, 1H), 7,20 (t, $J=7,6$, 1H), 7,36 (d, $J=8,4$, 1H), 7,60 (d, $J=8,0$, 1H), 8,79 (s, 1H).

25 **Ejemplo de referencia 195: Síntesis de ácido 2-[5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletíl)-6-(propoxicarbonil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético (I-68).**

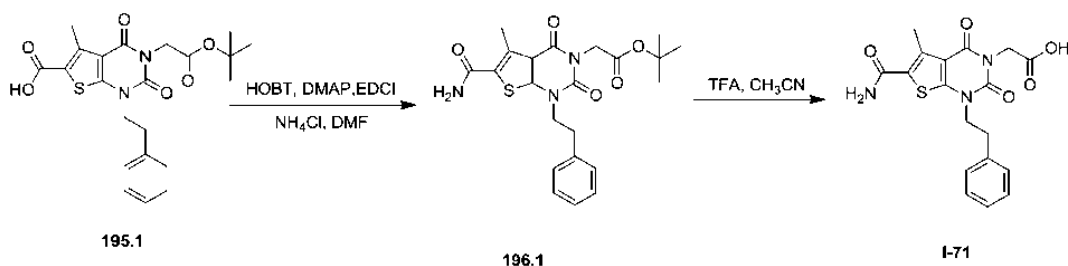


30 **Síntesis del compuesto 195.1.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml se puso **136.1** (5,1 g, 10,79 mmol, 1,00 equiv.), tetrahidrofurano (5 ml), metanol (10 ml), agua (10 ml) y LiOH (770 mg, 32,15 mmol, 2,98 equiv.). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con 100 ml de H₂O. El valor del 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 se concentraron al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (100:1). Esto dio como resultado 2,3 g (48 %) de **195.1** en forma de un sólido de color blanco.

Síntesis del compuesto 195.2. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso **195.1** (150 mg, 0,34 mmol, 1,00 equiv.), N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato potásico (140 mg, 1,01 mmol, 3,00 equiv.) y 1-bromopropano (83 mg, 0,67 mmol, 2,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante una 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** en forma de un sólido de color blanco.

Síntesis del Compuesto I-68. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se puso **195.2** (130 mg, 0,27 mmol, 1,00 equiv.), CF₃COOH (2 ml) y CH₃CN (5 ml). La solución resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El producto en bruto se recrystalizó en EA:n-hexano en la relación de 1:5. Esto dio como resultado 40,9 mg (36 %) de **I-68** en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): *m/z* 431 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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).

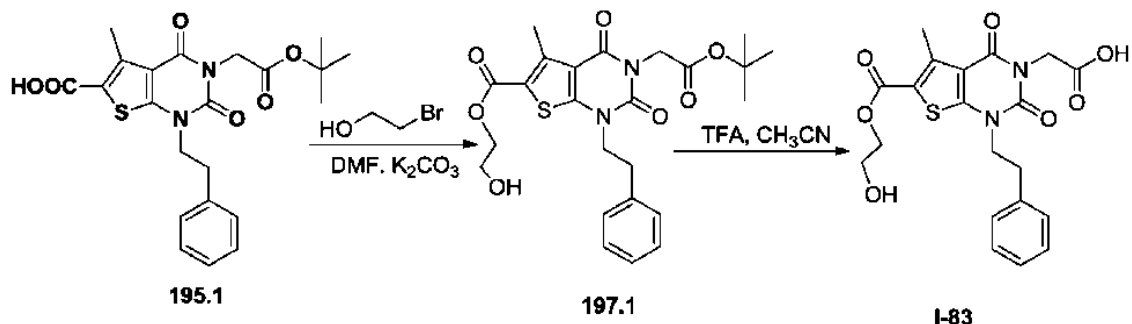
Ejemplo de referencia 196: Síntesis de ácido 2-[6-carbamoil-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletíl)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético (I-71).



Síntesis del compuesto 196.1. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso 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 una noche a temperatura ambiente. Después, la reacción se detuvo mediante la adición de 20 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3x20 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Esto dio como resultado 500 mg (bruto) de 196.1 en forma de un sólido de color blanco.

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 de color blanco con un 6 % de rendimiento. EM (ES): *m/z* 388 (M+H)⁺, 410 (M+Na)⁺, 429 (M+H+CH₃CN)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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).

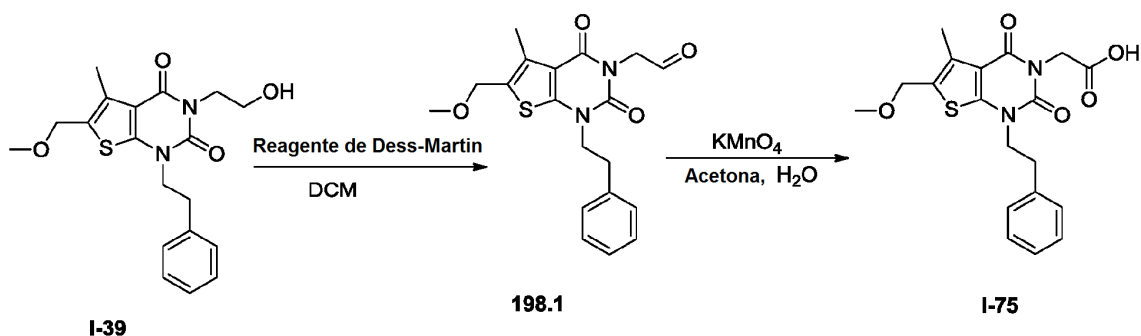
Ejemplo de referencia 197: Síntesis de ácido 2-[6-[(2-hidroxi)etoxi]carbonil]-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletíl)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético (I-83).



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 aislaron 140 mg (85 %) de un sólido de color blanco.

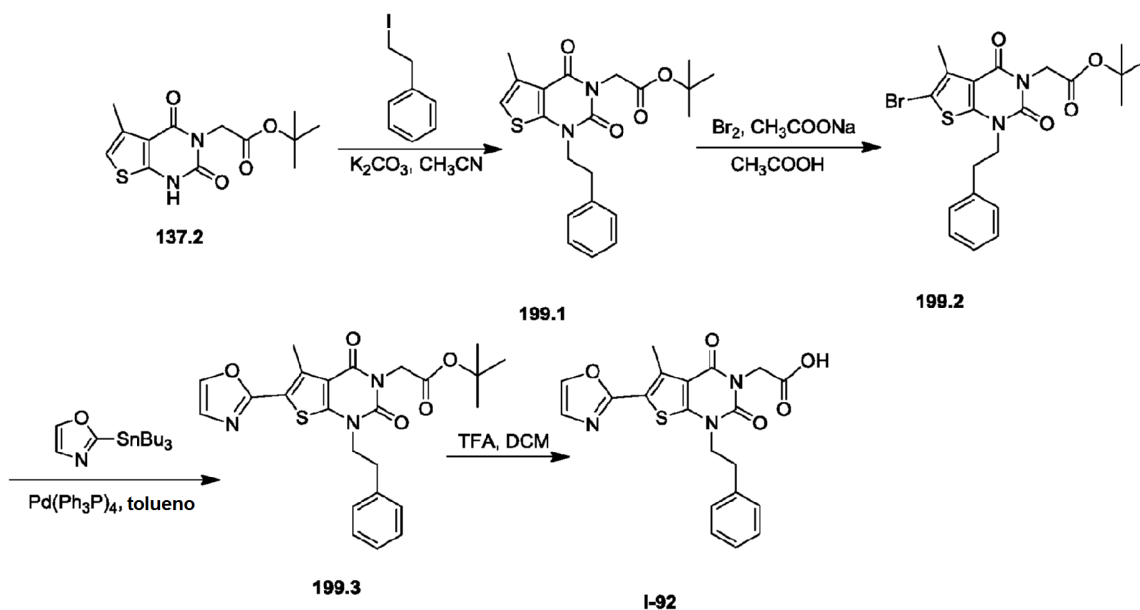
Síntesis del compuesto I-83. El Compuesto **I-83** se preparó a partir de **197.1** de manera análoga al Compuesto **I-68** (Ejemplo 195). Se aislaron 35,2 mg de un sólido de color blanco con un 28 % de rendimiento. EM (ES): *m/z* 433 (M+H)⁺, 455 (M+Na)⁺, 496 (M+H+CH₃CN)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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 de referencia 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).



5 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 aislaron 49,5 mg de un sólido de color 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)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 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).

10 **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).**



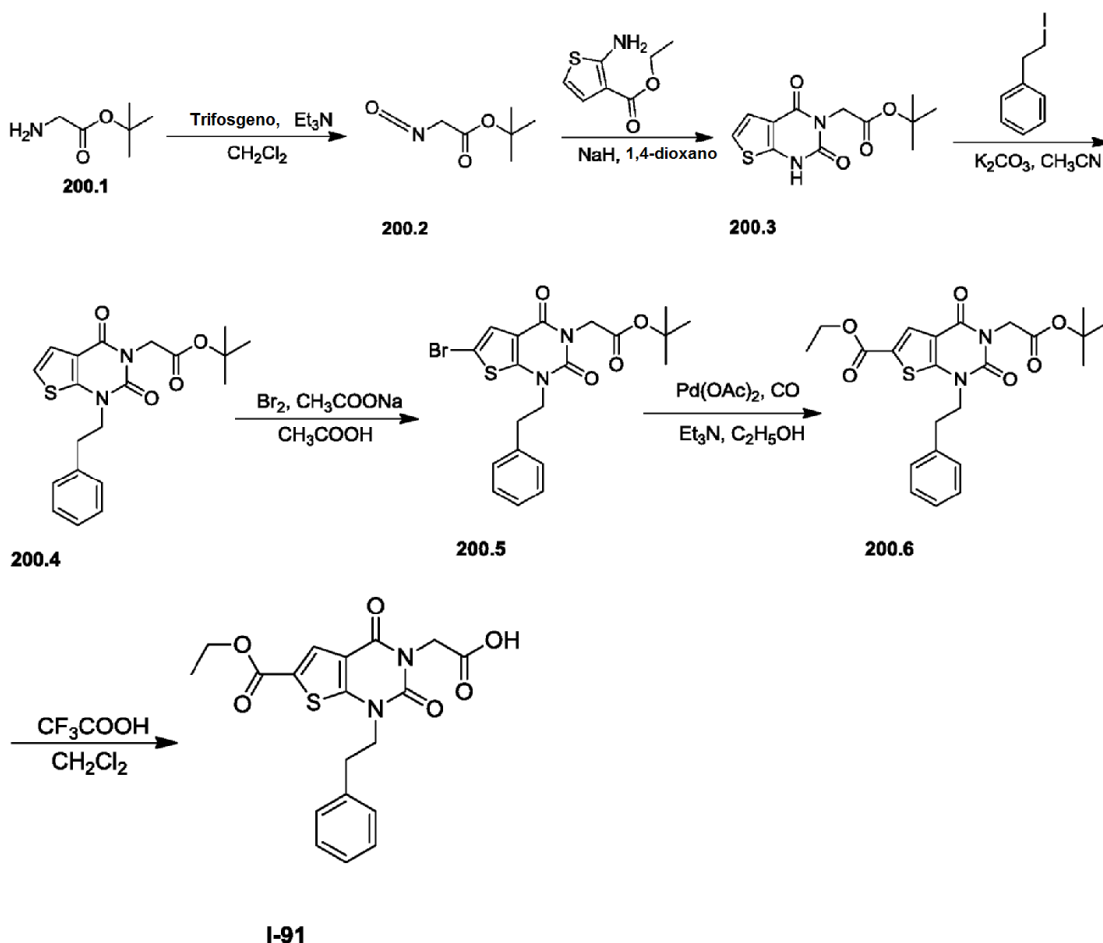
15 **Síntesis del compuesto 199.1.** El Compuesto **199.1** se preparó a partir de **137.2** de una manera análoga a la síntesis de **136.1**. Se aislaron 0,87 g de un sólido de color amarillo con un 64 % de rendimiento.

20 **Síntesis del compuesto 199.2.** El Compuesto **199.2** se preparó a partir de **199.1** de manera análoga a la síntesis de Compuesto **137.3**. Se aislaron 0,56 g de un sólido de color blanco con un 94 % de rendimiento.

Síntesis del Compuesto I-92. El Compuesto **I-92** se preparó a partir de **199.2** de una manera análoga a la síntesis del Compuesto **I-141** (Ejemplo 7). Se aislaron 24 mg (52 %) de un sólido de color blanco.

25

Ejemplo de referencia 200: Síntesis de ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético (I-91).



5 **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 aislaron 1,1 g de un sólido de color amarillo con un 12 % de rendimiento global.

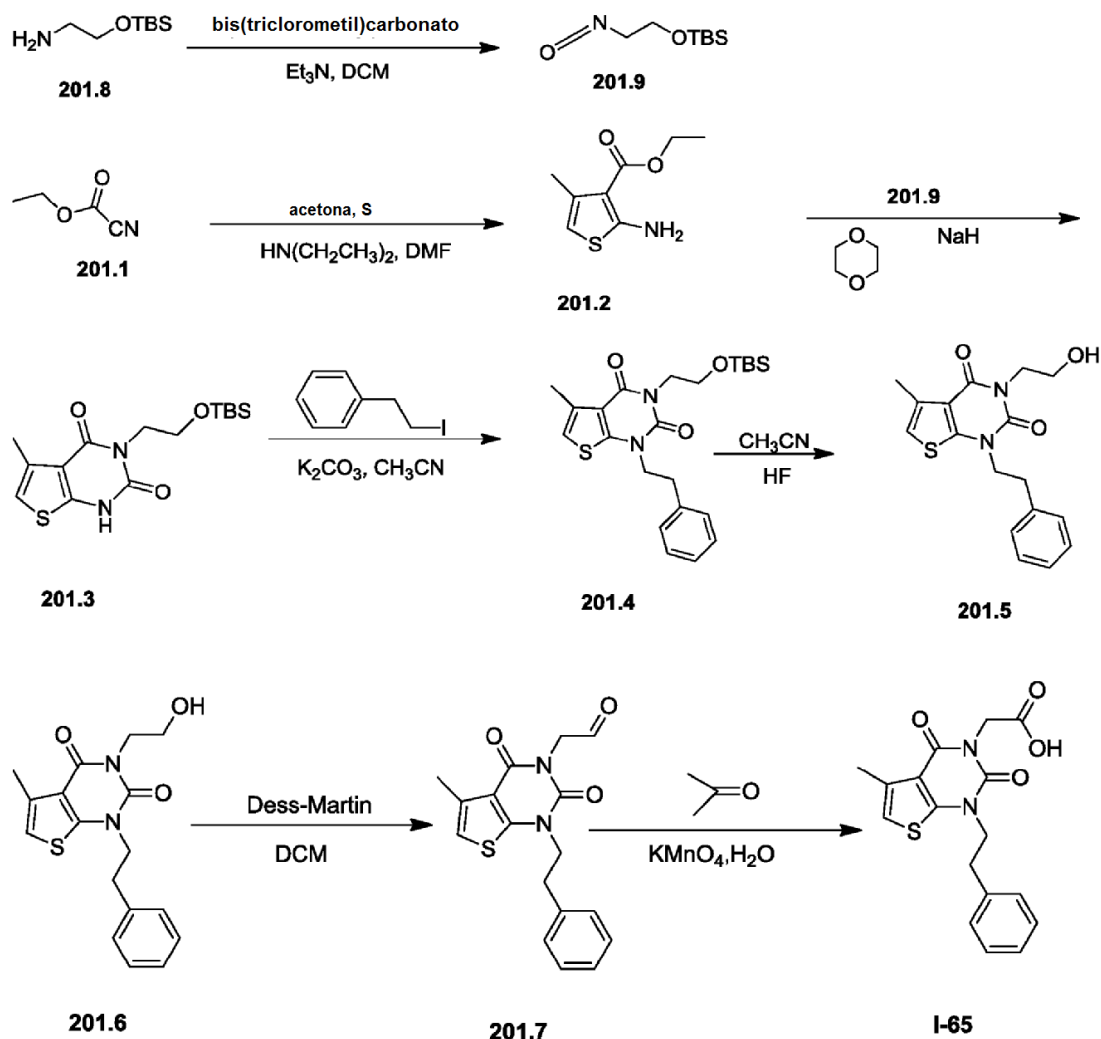
10 **Síntesis del compuesto 200.5.** El Compuesto **200.5** se preparó a partir de **200.4** de una forma coherente con la síntesis de **137.3**. Se aislaron 1,1 g de un sólido de color blanco con un 83 % de rendimiento.

15 **Síntesis del compuesto 200.6.** En un reactor tanque presurizado de 100 ml (7 atm) se puso 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 equiv.). A continuación se introdujo CO (gas) para mantener la presión a 7 atm. La solución resultante se agitó durante una noche a 100 °C. Después de un periodo de refrigeración, 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 dio como resultado 130 mg (26 %) de **200.6** en forma de un sólido de color blanco.

20 **Síntesis del Compuesto I-91.** El Compuesto **I-91** se preparó a partir de **200.6** de una manera análoga a la síntesis del compuesto **2.5**. EM (ES): *m/z* 403 (M+H)⁺, 425 (M+Na)⁺, 444 (M+H+CH₃CN)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,29 (t, *J*=6,9, 3H), 3,02 (t, *J*=7,2, 2H), 4,15 (t, *J*=7,2, 2H), 4,30 (c, *J*=6,9, 2H), 4,56 (s, 2H), 7,18-7,30 (m, 5H), 7,81 (s, 1H), 13,09 (s, 1H).

25

Ejemplo de referencia 201: Síntesis de ácido 2-[2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético (I-65).



5

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**. Se aislaron 13 g (bruto) de un líquido de color amarillo.

10

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 puso 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 una noche a 50 °C. Los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre 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** en forma de un sólido de color blanco.

15

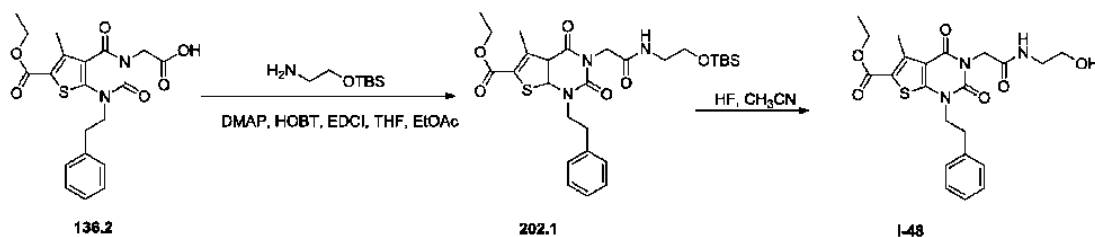
Síntesis del compuesto 201.5. El Compuesto **201.5** se preparó a partir de **201.2** de una manera análoga a la síntesis del Compuesto **I-34** (Ejemplo 169). Se aislaron 12,6 mg de un sólido de color blanco con un 0,003 % de rendimiento global. EM (ES): m/z 331,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 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).

20

Síntesis del Compuesto I-65. El Compuesto **I-65** se preparó a partir de **201.5** de una manera análoga a la síntesis del Compuesto **I-84** (Ejemplo 190). Se aislaron 30,8 mg de un sólido de color blanco con un rendimiento del 29 % a partir de **201.5**. EM (ES): m/z 367,1 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺. RMN ¹H (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).

25

Ejemplo de referencia 202: Síntesis de 3-[(2-hidroxietil)carbamoil]metil]-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo (I-48).

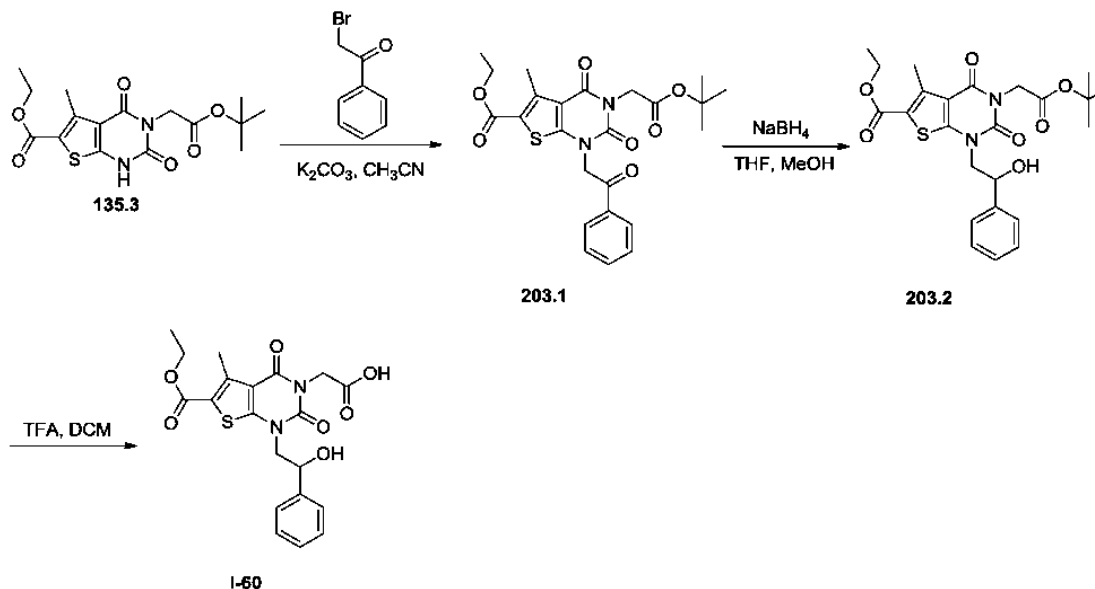


5 **Síntesis del compuesto 202.1.** El Compuesto **202.1** se preparó a partir de **136.2** y (2-aminoetoxi)(terc-butil)dimetilsilano de manera análoga a **136.3**. Se aislaron 0,7 g de un sólido de color blanco con un 98 % de rendimiento.

10 **Síntesis del Compuesto I-48.** El Compuesto **I-48** se preparó a partir de **202.1** de una manera análoga a la síntesis del Compuesto **I-20** (Ejemplo 160). Se aislaron 0,46 g de un sólido de color blanco con un 80 % de rendimiento. EM (ES): m/z 460 (M+H)⁺.

RMN ¹H (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 (c, 2H), 4,69 (s, 2H), 7,23-7,33 (m, 5H).

15 **Ejemplo de referencia 203: Síntesis de ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-1-(2-hidroxi-2-feniletil)-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético (I-60).**



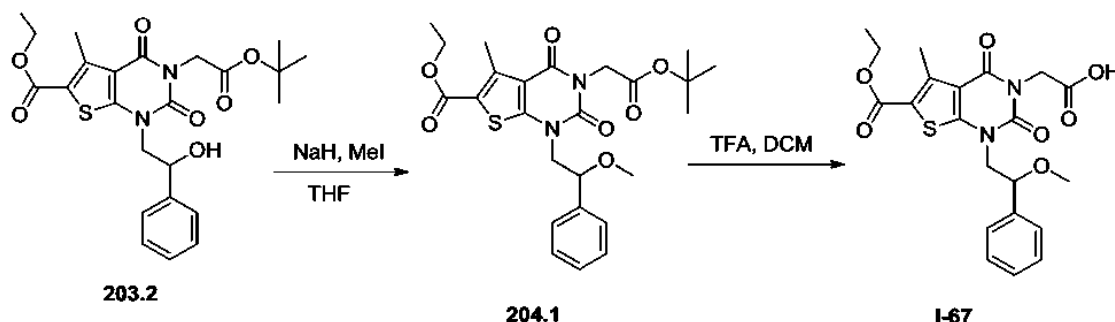
20 **Síntesis de 203.1.** El Compuesto **203.1** se preparó a partir de **135.3** y 2-bromo-1-feniletan-1-ona de manera análoga a **136.1**. Se aislaron 0,34 g de un sólido de color amarillo claro con un 51 % de rendimiento.

25 **Síntesis de 203.2.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso **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. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de 5 ml de NH₄Cl (ac.). La solución resultante se extrajo con 2x5 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó en 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** en forma de un sólido de color blanco.

30 **Síntesis del Compuesto I-60.** El Compuesto **I-60** se preparó a partir de **203.2** de una forma coherente con la síntesis del compuesto **2.5**. Se aislaron 20,4 mg de un sólido de color blanco con un 38 % de rendimiento. EM (ES): m/z 433 (M+H)⁺, 455 (M+Na)⁺, 496 (M+Na+CH₃CN)⁺.

35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,31 (t, $J=7,2$, 3H), 2,76 (s, 3H), 3,77-3,85 (m, 1H), 4,12-4,15 (m, 1H), 4,29 (c, $J=6,9$, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,99 (d, $J=7,2$, 1H), 5,89 (s, 1H), 7,30-7,43 (m, 5H).

Ejemplo de referencia 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).



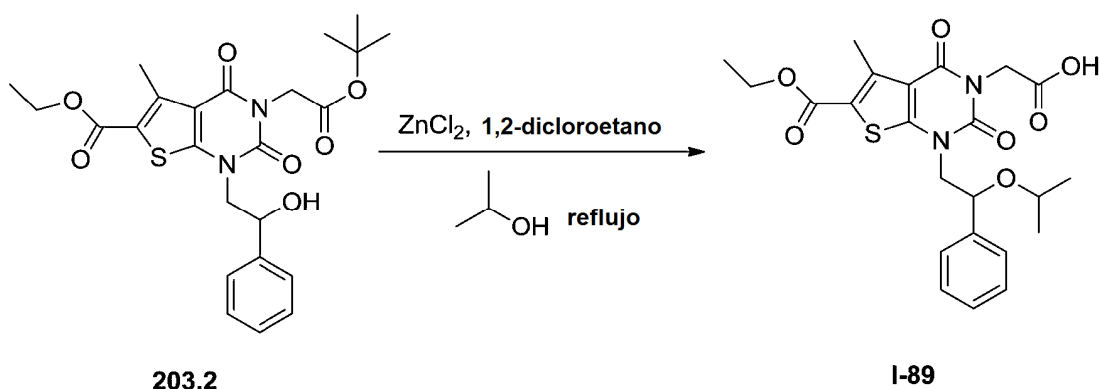
5

Síntesis del compuesto 204.1. En un matraz de fondo redondo de 50 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso **203.2** (100 mg, 0,20 mmol, 1,00 equiv.), tetrahidrofurano (10 ml). Esto fue seguido de la adición de hidruro sódico (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 una noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó a continuación 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 con sulfato sódico 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** en forma de un sólido de color blanco.

10

Síntesis del Compuesto I-67. El Compuesto **I-67** se preparó a partir de **204.1** de una forma coherente con la síntesis del compuesto **2.5**. Se aislaron 30,5 mg de un sólido de color blanco con un 49 % de rendimiento. EM (ES): *m/z* 447 (M+H)⁺, 469 (M+Na)⁺, 469 (M+Na+CH₃CN)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,31 (t, *J*=7,2, 3H), 2,76 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,94-4,15 (m, 2H), 4,30 (c, *J*=6,6, 2H), 4,56-4,65 (m, 3H), 7,34-7,46 (m, 5H), 12,98 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 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).

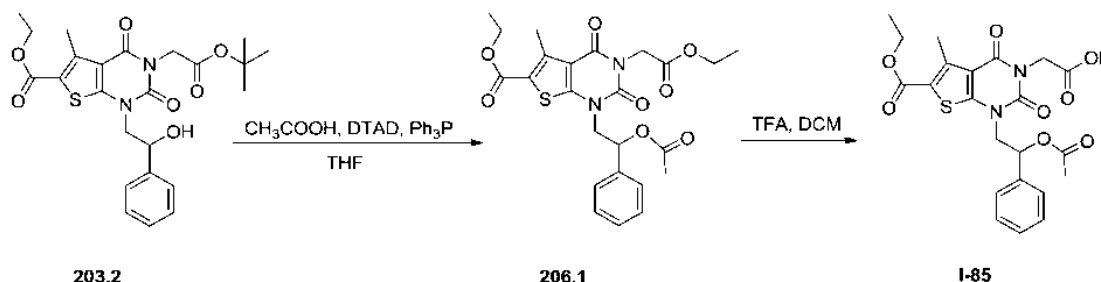


En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso **203.2** (100 mg, 0,20 mmol, 1,00 equiv.), 1,2-dicloroetano (20 ml), ZnCl₂ (33 mg, 0,24 mmol, 1,18 equiv.) y propan-2-ol (25 mg, 0,42 mmol, 2,03 equiv.). La solución resultante se agitó durante una noche a 50 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). El producto en 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 NH₄HCO₃ al 0,05 % y CH₃CN (CH₃CN de 6,0 % hasta el 49,0 % en 19 min); detector: 254/220 nm. La purificación dio como resultado 23,8 mg (25 %) de **I-89** en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): *m/z* 475 (M+H)⁺, 497 (M+Na)⁺, 538 (M+Na+CH₃CN)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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).

30

35

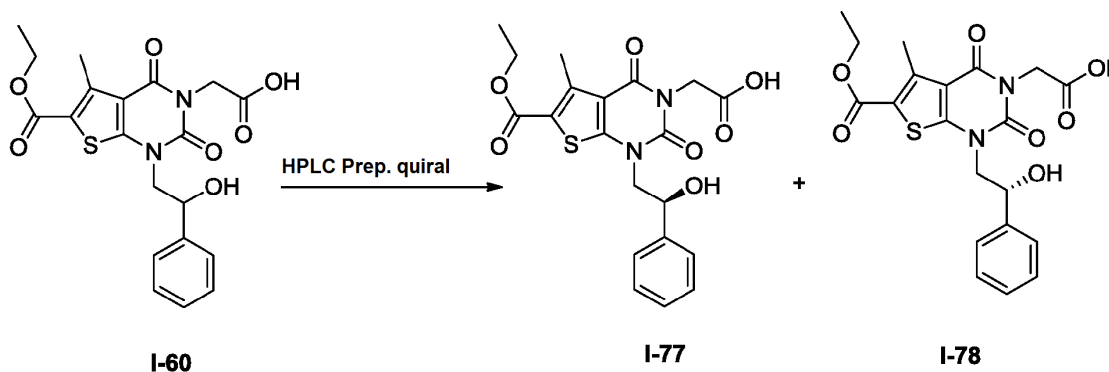
Ejemplo de referencia 206: Síntesis de ácido 2-[1-[2-(acetiloxi)-2-feniletíl]-6-(etoxicarbonil)-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético (I-85).



5 **Síntesis del compuesto 206.1.** En un tubo de 10 ml precintado, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso **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 una noche a temperatura ambiente y después 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** en forma de un sólido de color blanco.

10 **Síntesis del Compuesto I-85.** El Compuesto **I-85** se preparó a partir de **206.1** de una manera análoga a la síntesis de **2.5**. Se aislaron 23,1 mg (34 %) de un sólido de color blanco. EM (ES): *m/z* 475 (M+H)⁺, 415 (M+H-CH₃COOH)⁺. RMN ¹H (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).

20 **Ejemplo de referencia 207: 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]acético (I-77) y el Ejemplo 208: ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-1-[(2R)-2-hidroxi-2-feniletíl]-5-metil-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético (I-78).**

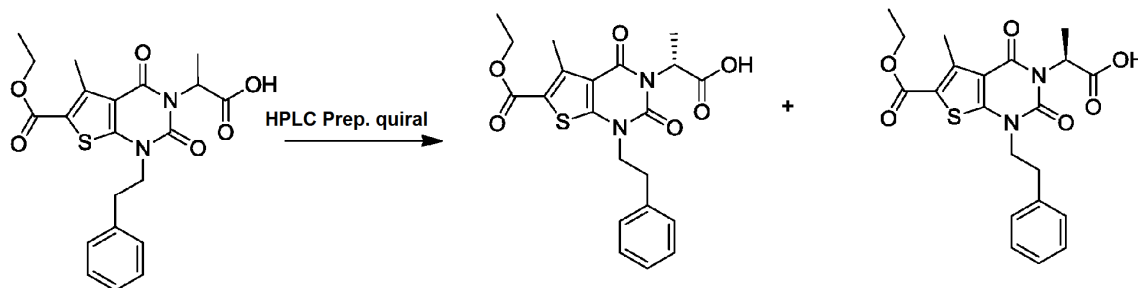


25 **I-60** (120 mg, 0,28 mmol, 1,00 equiv.) se purificó por HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): columna: Chiralpak IC(SFC), 2*25 cm, 5 μm; fase móvil: hexanos y etanol (TFA al 0,1 %) (mantener al 20,0 % de etanol (TFA al 0,1 %) durante 18 min); detector: UV 220/254 nm. Esto dio como resultado 24,6 mg (t_R = 10,1 min, 21 %) de **I-77** en forma de un sólido de color blanco y 15,2 mg (12,5 min, 13 %) de **I-78** en forma de un sólido de color blanco.

30 Datos analíticos de **I-77**: EM (ES): *m/z* 433 (M+H)⁺, 496 (M+Na+CH₃CN)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,32(t, *J*=7,2, 3H), 2,77 (s, 3H), 3,80-3,86 (m, 1H), 4,13-4,18 (m, 1H), 4,29 (c, *J*=6,9, 2H), 4,57 (d, *J*=6,0, 2H), 4,99 (t, *J*=4,8, 1H), 5,90 (d, *J*=4,4, 1H), 7,29-7,44 (m, 5H).

35 Datos analíticos de **I-78**: EM (ES): *m/z* 433 (M+H)⁺, 496 (M+Na+CH₃CN)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,32 (t, *J*=7,2, 3H), 2,77 (s, 3H), 3,80-3,86 (m, 1H), 4,13-4,18 (m, 1H), 4,29 (c, *J*=6,9, 2H), 4,57 (d, *J*=6,0, 2H), 4,99 (t, *J*=4,8, 1H), 5,90 (d, *J*=4,4, 1H), 7,29-7,44 (m, 5H).

Ejemplo de referencia 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 el Ejemplo 210: Síntesis de ácido (2S)-2-[6-(etoxicarbonil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]propanoico (I-80).

**I-56****I-76****I-80**

5

Los enantiómeros de **I-56** se separaron mediante HPLC quiral en las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): columna: Chiralpak IA, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos y etanol (DEA al 0,1 %) (mantener al 40,0 % de etanol (DEA al 0,1 %) durante 20 min); detector: UV 220/254 nm. Esto dio como resultado 20 mg (tR = 5,27 min, 31 %) de **I-76** en forma de un sólido de color blanco y 20 mg (tR = 10,4 min, 27 %) de **I-80** en forma de un sólido de color blanco.

10

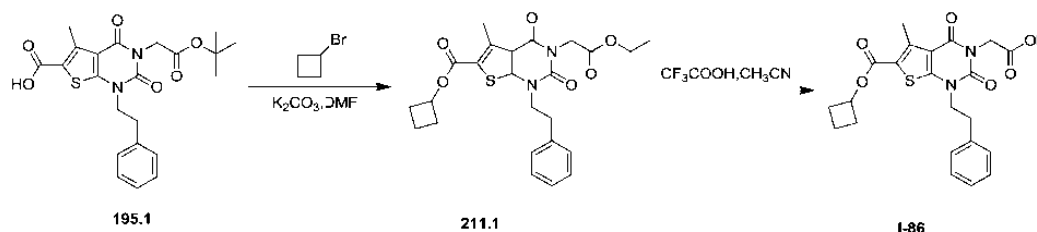
Datos analíticos de **I-76**: EM (ES): m/z 431 (M+H)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,29 (t, J=9,6 Hz, 3H), 1,48 (d, J = 10,0 Hz, 3H), 2,74 (s, 3H), 3,00 (t, J=9,6 Hz, 2H), 4,12 (t, J=10,0 Hz, 2H), 4,28 (c, J=9,6 Hz, 2H), 5,37 (c, 1H), 7,18-7,30 (m, 5H), 12,72 (s, 1H).

15

Datos analíticos de **I-80**: EM (ES): m/z 431 (M+H)⁺. RMN ¹H (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 (c, 2H), 4,96 (c, 1H), 7,19-7,32 (m, 5H).

20

Ejemplo de referencia 211: Síntesis de ácido 2-[6-(ciclobutoxicarbonil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético (I-86).

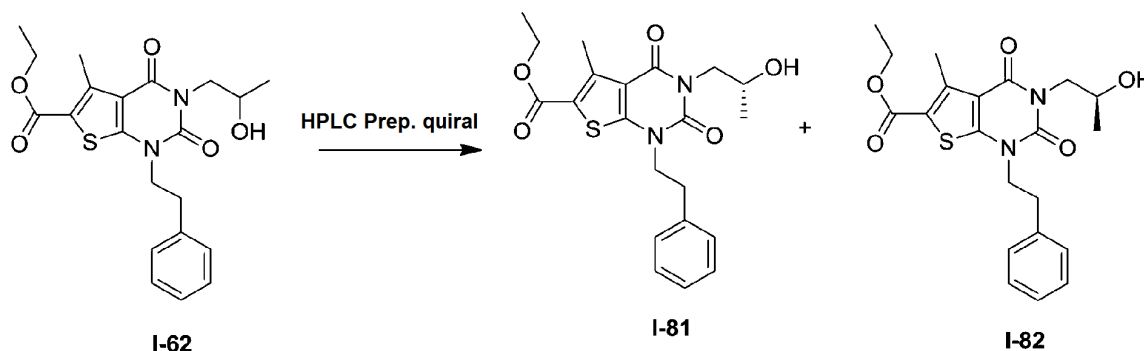
**195.1****211.1****I-86**

25

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 de color amarillo. EM (ES): m/z 443 (M+H)⁺. RMN ¹H (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).

30

Ejemplo de referencia 212: Síntesis de 3-[(2R)-2-hidroxiopropil]-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletíl)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo (**I-81**) y el **Ejemplo 213:** Síntesis de 3-[(2S)-2-hidroxiopropil]-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-feniletíl)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo (**I-82**).



5

Los enantiómeros de **I-62** (250 mg) se separaron mediante HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): columna: Chiralpak IB, 2*25 cm, 5 μ m; fase móvil: hexanos y etanol (mantener al 5,0 % de etanol durante 12 min); detector: UV 220/254 nm. Esto dio como resultado 100 mg (tR = 15,2 min, 80 %) de **I-81** en forma de un sólido de color blanco y 100 mg (tR = 17,6 min, 80 %) de **I-82** en forma de un sólido de color blanco.

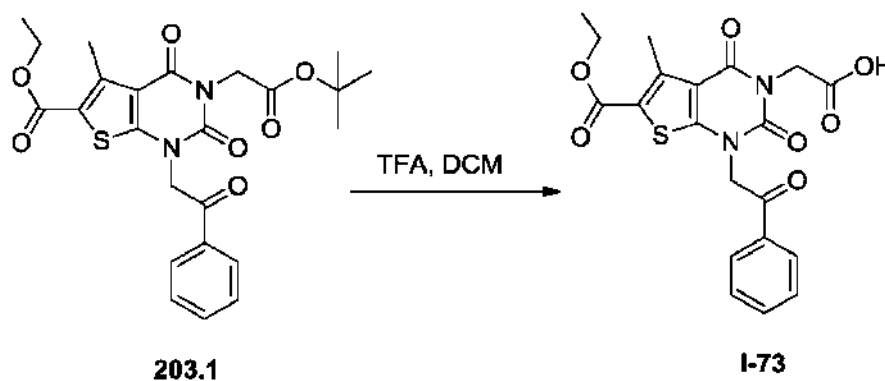
10

Datos analíticos de **I-81**: EM (ES): m/z 417 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,03 (d, $J=5,2$ Hz, 3H), 1,30 (t, $J=6,8$ Hz, 3H), 2,76 (s, 3H), 3,00 (m, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,70 (c, 1H), 3,95 (t, $J=8,0$ Hz, 2H), 4,12 (t, $J=8,0$ Hz, 2H), 4,28 (m, $J=7,2$ Hz, 2H), 4,77 (s, 1H), 7,19-7,32 (m, 5H).

15

Datos analíticos de **I-82**: EM (ES): m/z 417 (M+H)⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1,03 (d, $J=5,2$ Hz, 3H), 1,30 (t, $J=6,8$ Hz, 3H), 2,76 (s, 3H), 3,00 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,70 (c, 1H), 3,95 (t, $J=8,0$ Hz, 2H), 4,12 (t, $J=8,0$ Hz, 2H), 4,28 (c, $J=7,2$ Hz, 2H), 4,77 (s, 1H), 7,19-7,32 (m, 5H).

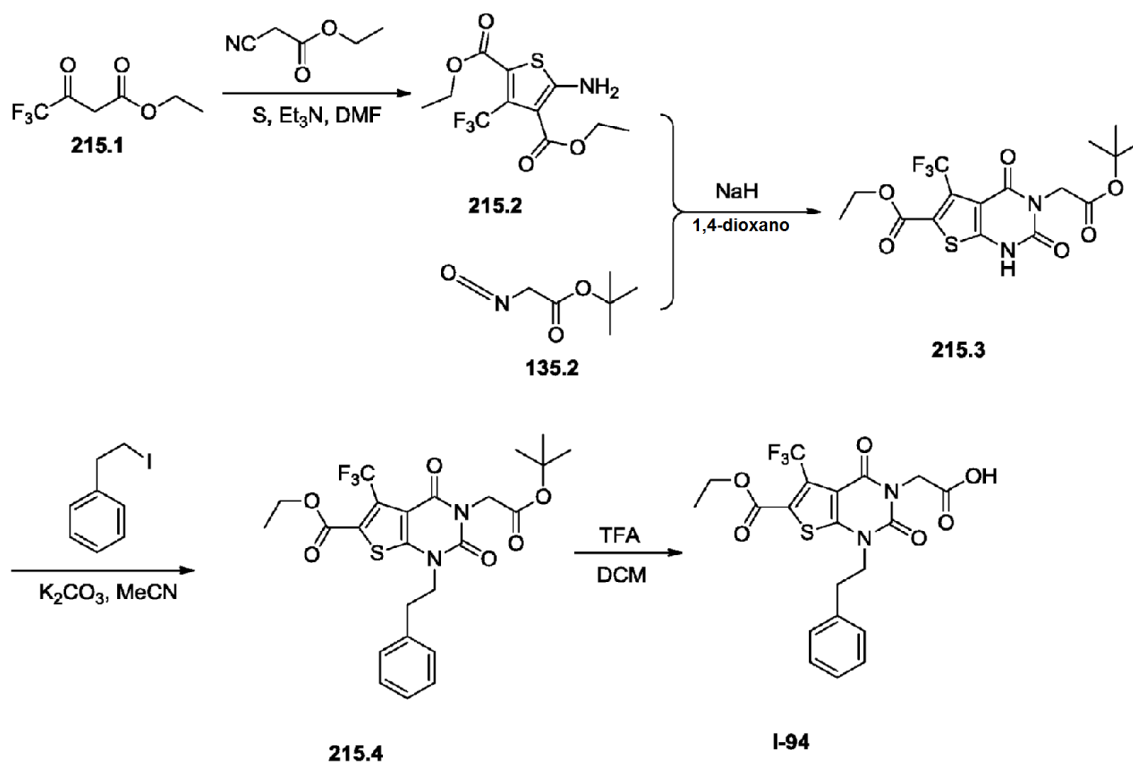
Ejemplo de referencia 214: Síntesis de ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético (**I-73**).



El Compuesto **I-73** se preparó a partir de **203.1** de una manera análoga a la síntesis de **2.5**. Se aislaron 69,2 mg (78 %) de un sólido de color blanco. EM (ES): m/z 431 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,26 (t, $J=7,2$, 3H), 2,80 (s, 3H), 4,26 (c, $J=7,2$, 2H), 4,57 (s, 2H), 5,73 (s, 2H), 7,63 (t, $J=7,6$, 2H), 7,78 (t, $J=7,6$, 1H), 8,12 (d, $J=7,6$, 2H).

25

Ejemplo de referencia 215: Síntesis de ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-5-(trifluorometil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]acético (I-94).



5

Síntesis del compuesto 215.2. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1 l se puso 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 de 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 una noche a temperatura ambiente. La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante un día más mientras que la temperatura se mantuvo a 40 °C en un baño de aceite. Después, la reacción se detuvo mediante la adición de 500 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3x500 ml de éter 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 (1:12). Esto dio como resultado 5,8 g (7 %) de **215.2** en forma de un sólido de color amarillo.

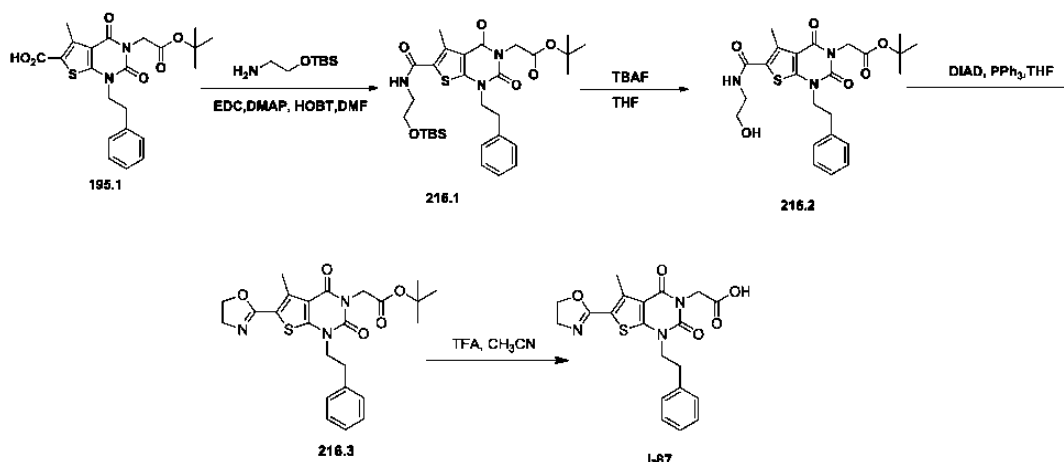
10

15

Síntesis del Compuesto I-94. El Compuesto **I-94** se preparó a partir de **215.2** y **135.2** de una manera análoga a la síntesis del compuesto **136.2**. Se aislaron 0,4 g de un sólido de color blanco con un 53 % de rendimiento. EM (ES): m/z 471 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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).

20

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).



5

Síntesis del compuesto 216.1. El Compuesto **216.1** se preparó a partir de **195.1** de una forma análoga al compuesto **136.3**. Se aislaron 600 mg (89 %) de un sólido de color blanco.

Síntesis del compuesto 216.2. En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso **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 una noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/PE (1:5). La purificación dio como resultado 205 mg (42 %) de **216.2** en forma de un sólido de color blanco.

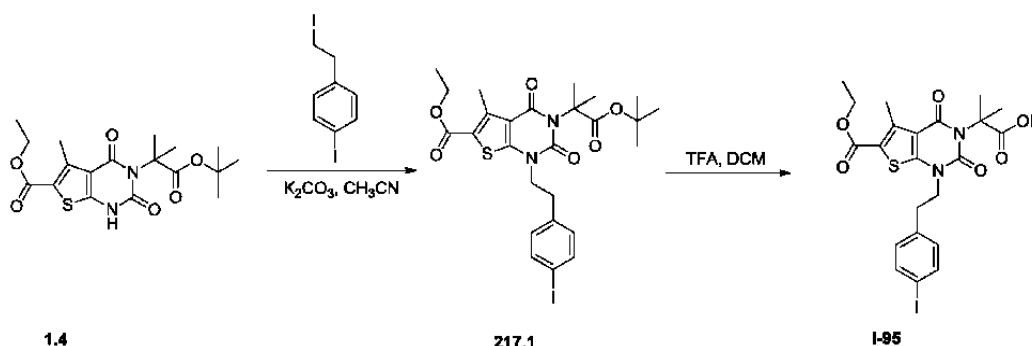
Síntesis del compuesto 216.3. En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 10 ml se puso **216.2** (100 mg, 0,21 mmol, 1,00 equiv.), DIAD (94 mg, 0,46 mmol, 1,99 equiv.), PPh_3 (107 mg, 0,41 mmol, 2,00 equiv.) y tetrahidrofurano (5 ml). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura 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 dio como resultado 70 mg (73 %) de **216.3** en forma de un sólido de color blanco.

20

Síntesis del Compuesto I-87. El Compuesto **I-87** se preparó a partir de **216.3** de una manera análoga a la síntesis de **2.5**. Se aislaron 2,8 mg (9 %) de **I-87** en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): m/z 414 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD_3OD): δ 2,76 (s, 1H), 3,11 (t, $J=8,0$, 2H), 3,99 (t, $J=9,6$, 2H), 4,17 (t, $J=7,6$, 2H), 4,49 (t, $J=9,6$, 2H), 4,62 (s, 2H), 7,22-7,30 (m, 5H).

25

Ejemplo de referencia 217: 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]-2-metilpropanoico (I-95).

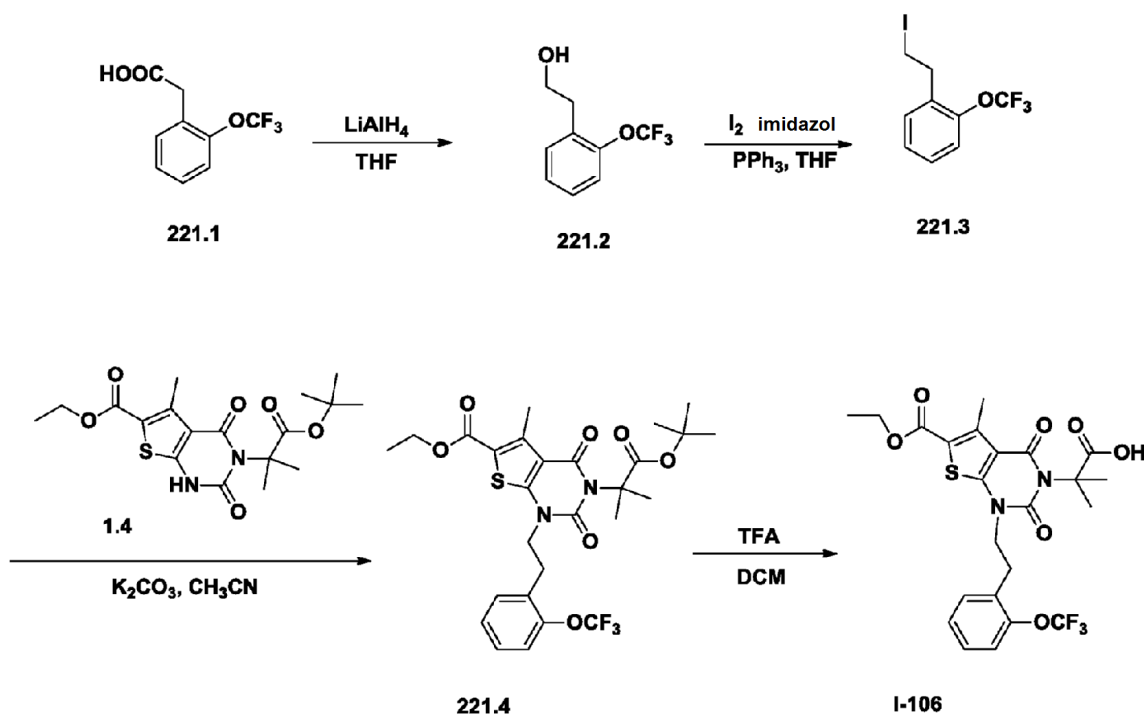


30

Síntesis del Compuesto I-95. El Compuesto **I-95** se preparó a partir de **1.4** y 1-yodo-4-(2-yodoetil)benzene de manera análoga a la síntesis de **136.2**. EM (ES): m/z 571 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 612 ($\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD_3CN): δ 1,32 (t, $J=7,2$, 3H), 1,67 (s, 6H), 2,71 (s, 3H), 2,98 (t, $J=7,2$, 2H), 4,05 (t, $J=7,2$, 2H), 4,28 (c, $J=7,2$, 2H), 7,01 (d, $J=8,4$, 2H), 7,62 (d, $J=8,0$, 2H).

35

Ejemplo de referencia 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).



5

Síntesis del compuesto 221.2. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se puso ácido 2-[2-(trifluorometoxi)fenil]acético (1 g, 4,54 mmol, 1,00 equiv.), THF (30 ml) y alúmina de litio (173 mg, 4,55 mmol, 1,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de 40 ml de NH_4G (ac.). La solución resultante se extrajo con 3x50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron con sulfato sódico 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** en forma de un aceite incoloro.

10

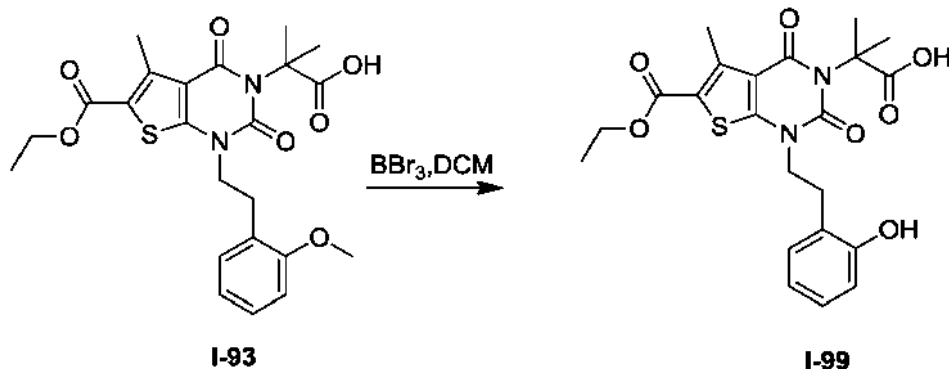
15

Síntesis del compuesto 221.3. **221.3** se preparó a partir de **221.2** de una manera análoga a la síntesis del compuesto 9.3. Se aislaron 300 mg de un aceite incoloro con un 65 % de rendimiento.

20

Síntesis del Compuesto I-106. El Compuesto **I-106** se preparó a partir de **221.3** y **1.4** de una manera análoga a la síntesis de **136.2**. Se aislaron 80 mg (rendimiento global del 60 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): m/z 528,8 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 591,8 ($\text{M}+\text{Na}+\text{CH}_3\text{CN}$)⁺. RMN ¹H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,26 (t, 3H), 1,56 (s, 6H), 2,67 (s, 3H), 3,05 (t, 2H), 4,04 (t, 2H), 4,26 (c, 2H), 7,24-7,40 (m, 4H).

Ejemplo de referencia 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 (I-99).

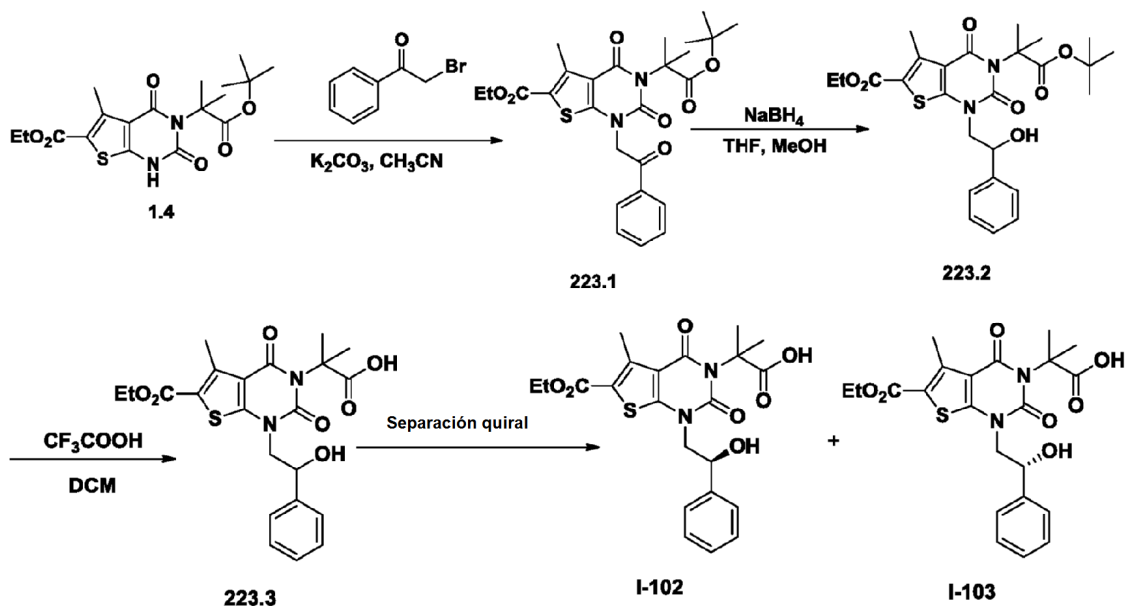


25

En un matraz de fondo redondo de 10 ml se puso **I-93** (50 mg, 0,11 mmol, 1,00 equiv.), BBr_3 (105 mg) y diclorometano (5 ml). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, la

reacción se detuvo mediante la adición de 2 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3x5 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/hexano (1:2). Esto dio como resultado 4,6 mg (9 %) de **I-99** en forma de un aceite incoloro. EM (ES): m/z 461 (M+H)⁺. RMN ¹H (CD₃OD, 300Mz): δ 1,29-1,37 (t, 3H), 1,77 (s, 6H), 2,73 (s, 3H), 3,04-3,09 (t, 2H), 4,13-4,17 (t, 2H), 4,26 -4,33 (c, 2H), 6,68-6,72 (m, 2H), 6,98-7,03 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 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 el 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).



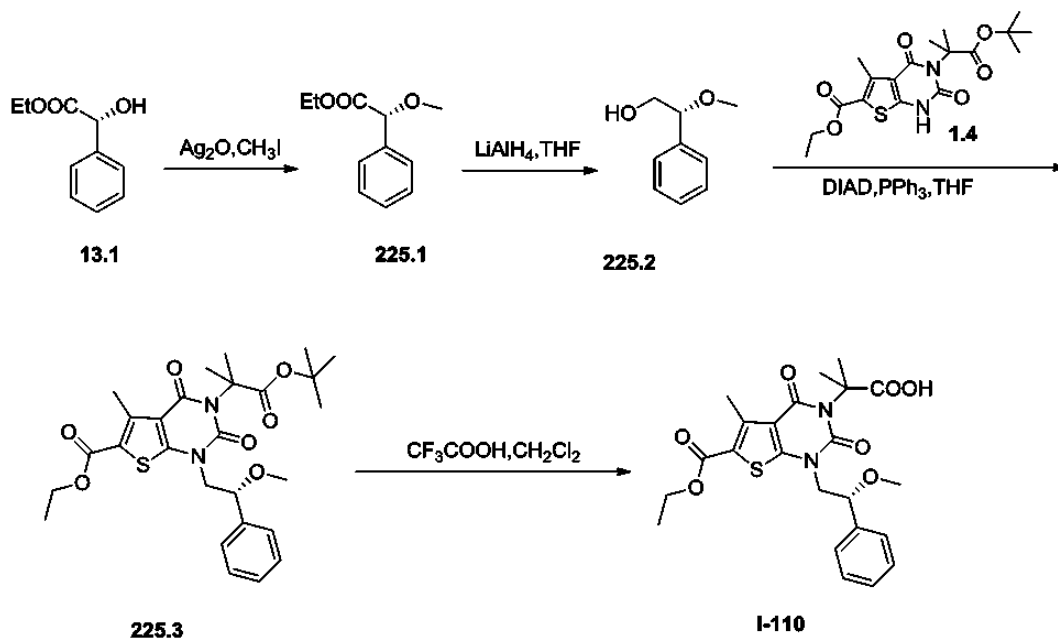
Síntesis del compuesto 223.3. El Compuesto **223.3** se preparó a partir de **1.4** y 2-bromo-1-feniletan-1-ona de manera análoga a la síntesis de **I-60** (Ejemplo 203). Se aislaron 140 mg de un sólido de color blanco con un rendimiento global del 60 % a partir de **1.4**.

Síntesis del Compuesto I-102 e I-103. Los enantiómeros de **223.3** (140 mg) se aislaron por 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 durante 16 min); detector: UV 220/254 nm. Esto dio como resultado 15,9 mg (11 %) de **I-102** en forma de un sólido de color blanco y 15,2 mg (11 %) de **I-103** en forma de un sólido de color blanco.

Datos analíticos de **I-102**: EM (ES): m/z 461 (M+H)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 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 (c, 1H), 5,88 (d, 1H), 7,28-7,41 (m, 5H), 12,3 (s, 1H).

Datos analíticos de **I-103**: EM (ES): m/z 461 (M+H)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,30 (t, 3H), 1,66 (s, 6H), 2,71 (s, 3H), 3,73 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,27 (c, 2H), 4,98 (d, 1H), 5,88 (m, 1H), 7,28-7,41 (m, 5H), 12,3 (s a, 1H).

Ejemplo de referencia 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 (I-110).

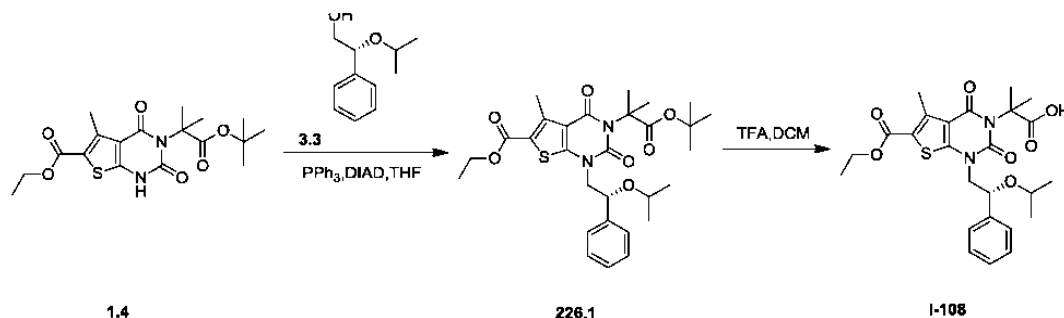


5 **Síntesis del compuesto 225.1.** 225.1 se preparó a partir de 13.1 de una manera análoga a la síntesis de 13.2. Se aislaron 1,26 g (22 %) de un aceite incoloro.

10 **Síntesis del compuesto 225.2.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml se puso tetrahidrofurano (50 ml) y 225.1 (1,26 g, 6,49 mmol, 1,00 equiv.). Esto fue seguido de 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 h a 0 °C. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de 20 ml de NH_4Cl (ac.). La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/hexano (1:5). Esto dio como resultado 610 mg (62 %) de 225.2 en forma de un aceite incoloro.

15 **Síntesis del Compuesto I-110.** El Compuesto I-110 se preparó a partir de 225.2 de una manera análoga a la síntesis de 2.5. Se aislaron 70 mg (78 %) de un sólido de color blanco. EM (ES): m/z 475 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. RMN ¹H (CD_3OD , 300 MHz): δ 1,34 (m, 3H), 1,75 (s, 6H), 2,74 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,92 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 4,66 (m, 1H), 7,37 (m, 5H).

20 **Ejemplo de referencia 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).**

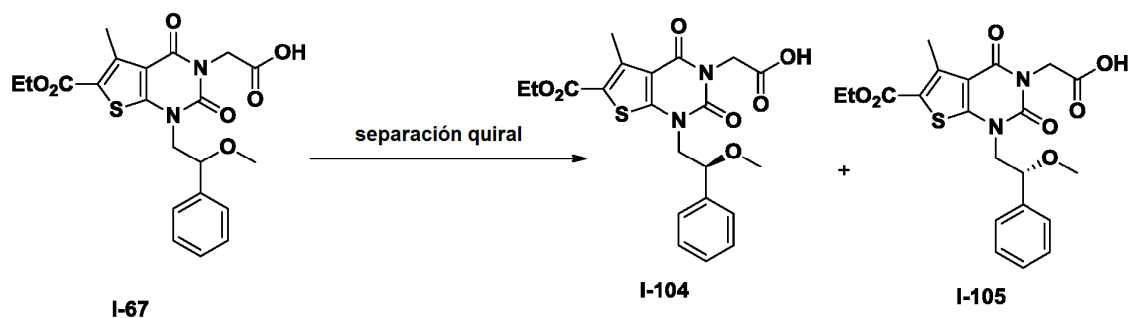


25 El Compuesto I-108 se preparó a partir de 1.4 y 3.3 de una manera análoga a la síntesis de 2.5. Se aislaron 51,6 mg (22 % global) de un sólido de color blanco. EM (ES): m/z 503 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. RMN ¹H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,85 (d, 3H), 0,89 (d, 3H), 1,25-1,33 (t, 3H), 1,67-1,71 (d, 6H), 2,73 (s, 3H), 3,41-3,47 (m, 1H), 3,81-3,85 (m, 1H), 4,02-4,11 (m, 1H), 4,27-4,34 (m, 2H), 4,80-4,82 (m, 1H), 7,32 -7,37 (m, 1H), 7,41 -7,42 (d, 4H), 12,45 (s, 1H).

30

Ejemplo de referencia 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 el Ejemplo de referencia 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).

5



Síntesis de los Compuestos I-104 e 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 en forma de un sólido de color blanco (tR = 11,52 min) y 3,7 mg de I-105 en forma de un sólido de color blanco (tR = 14,07 min).

10

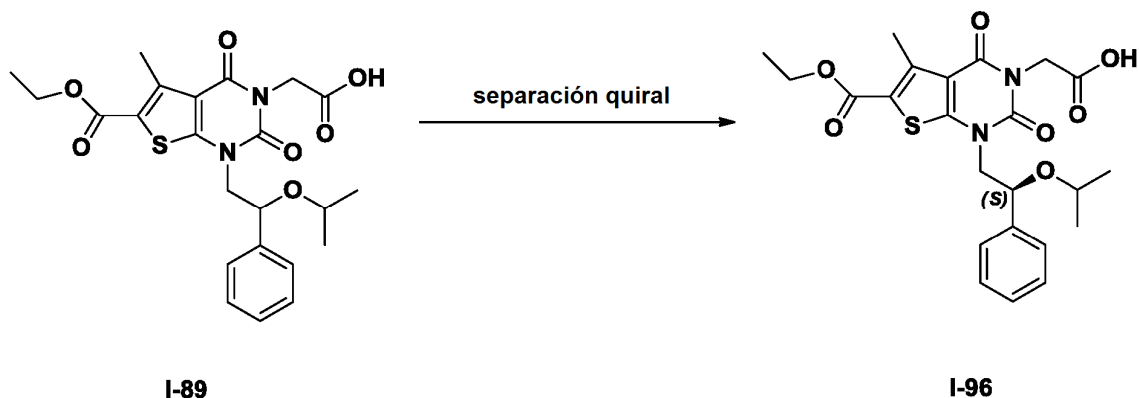
Datos analíticos de I-104: EM (ES): m/z 446,9 (M+H)⁺, 509,8 (M+Na+CH₃CN)⁺. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 1,39 (t, 3H), 2,83 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 4,02 (m, 2H), 4,16 (c, 2H), 4,70 (m, 3H), 7,33-7,46 (m, 5H).

15

Datos analíticos de I-105: EM (ES): m/z 446,9 (M+H)⁺, 509,8 (M+Na+CH₃CN)⁺. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 1,39 (t, 3H), 2,83 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 4,02 (m, 2H), 4,16 (c, 2H), 4,70 (m, 3H), 7,33-7,46 (m, 5H).

20

Ejemplo de referencia 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).

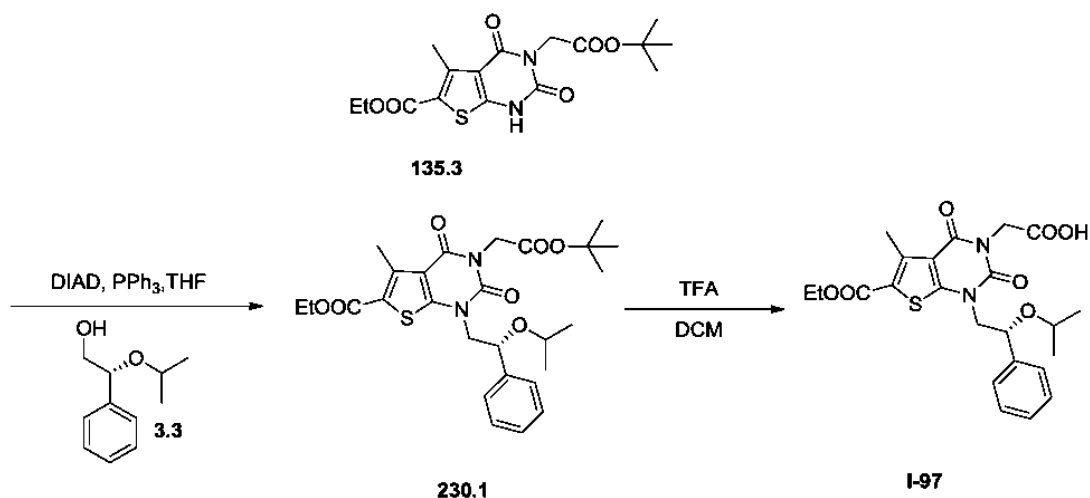


25

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 (DEA al 0,1 %) (mantener al 10,0 % de etanol (DEA al 0,1 %) durante 25 min); detector: UV 220/254 nm. Se obtuvieron 1,7 mg (tR = 14,9 min, 9 %) de producto en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): m/z 475 (M+H)⁺, 497 (M+Na)⁺, 538 (M+Na+CH₃CN)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 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).

30

Ejemplo de referencia 230: Síntesis de ácido (R)-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-97).

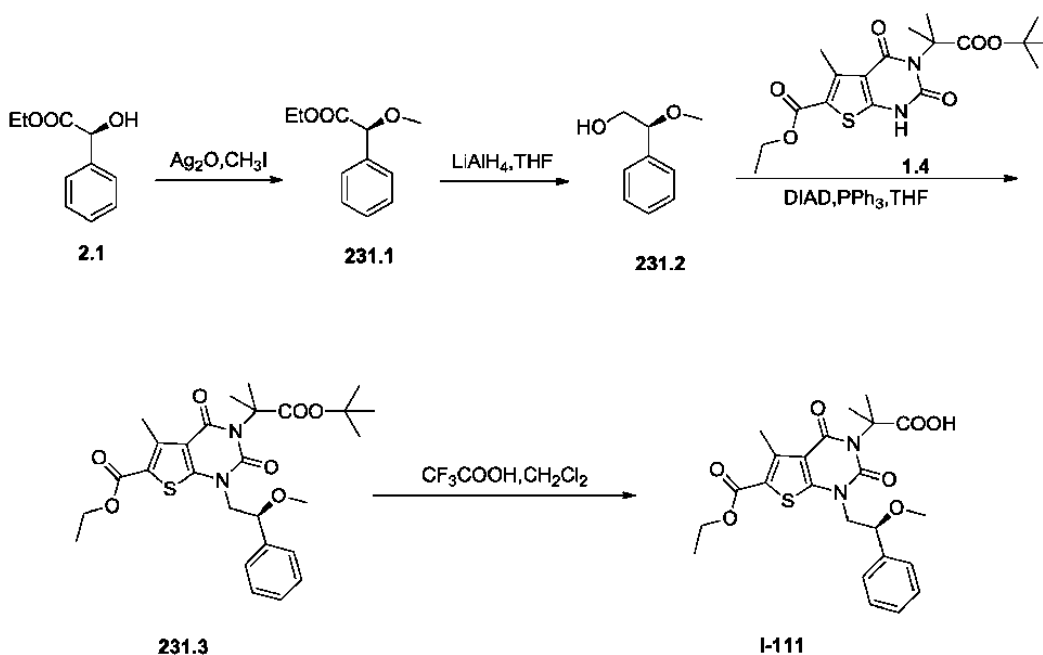


5

El Compuesto **I-97** se preparó a partir de **135.3** y **3.3** de una manera análoga a la síntesis del compuesto **2.5**. Se aislaron 180 mg de un sólido de color blanco (tR = 17,8 min) con un rendimiento global del 21 %. EM (ES): m/z (M+H)⁺ 475. RMN ¹H (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).

10

Ejemplo de referencia 231: 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]-2-metilpropanoico (I-111).

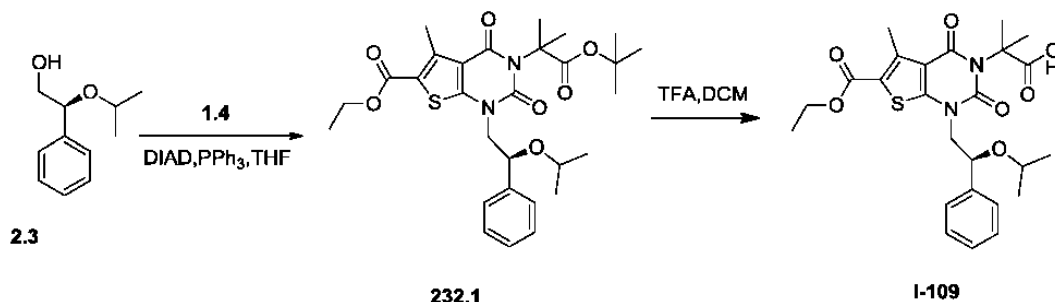


15

El Compuesto **I-111** se preparó a partir de **2.1** y **1.4** de una manera análoga a la síntesis del Compuesto **I-110** (Ejemplo 225). Se aislaron 65 mg de un sólido de color blanco con un rendimiento del 11 % a partir de **2.1**. EM (ES): m/z 475 (M+H)⁺. RMN ¹H (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 (c, 2H), 4,65 (m, 1H), 7,34 (m, 5H).

20

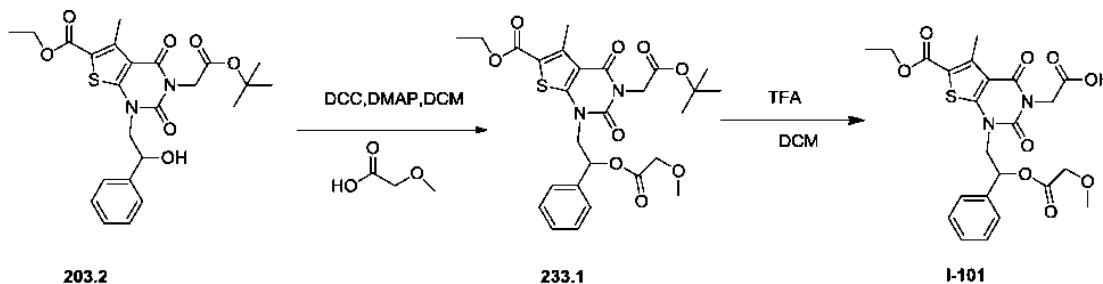
Ejemplo de referencia 232: Síntesis de ácido 2-[6-(etoxicarbonil)-5-metil-2,4-dioxo-1-[(2S)-2-fenil-2-(propan-2-iloxi)etil]-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-109).



5 El Compuesto **I-109** se preparó a partir de **2.3** y **1.4** de una manera análoga a la síntesis de **2.5**. Se aislaron 11,3 mg de un sólido de color blanco con un rendimiento global del 10 % a partir de **1.4**. EM (ES): m/z 503 (M+H)⁺. RMN ¹H (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).

10

Ejemplo de referencia 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).



15 **Síntesis del compuesto 233.1** En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso **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 una 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 dio como resultado 190 mg (85 %) de **233.1**.

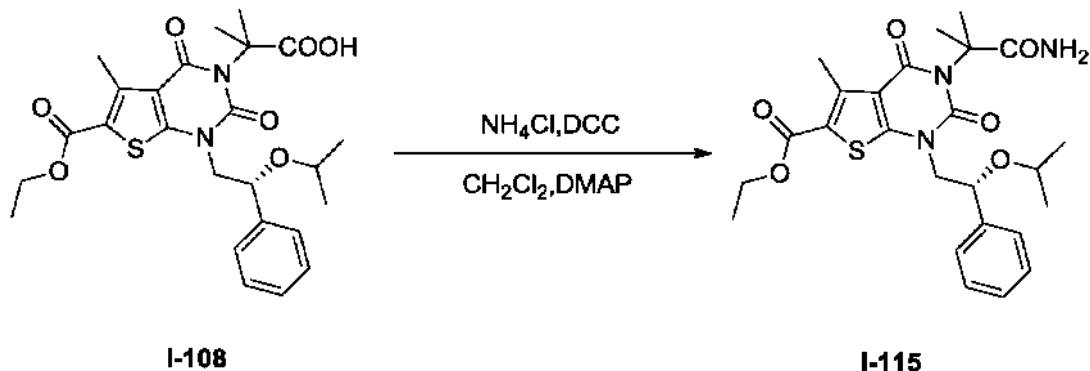
20

Síntesis del Compuesto I-101. El Compuesto **I-101** se preparó a partir de **233.1** de una manera análoga a la síntesis del compuesto **2.5**. Se aislaron 60,4 mg (67 %) de un sólido de color blanco. EM (ES): m/z 527 (M+H)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,33 (t, 3H), 2,74 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,91 (d, 1H), 4,09 (d, 1H), 4,34 (m, 4H), 4,53 (s, 2H), 6,18 (m, 1H), 7,35-7,44 (m, 5H) 13,05 (s a, 1H).

25

Ejemplo de referencia 234: Síntesis de 3-(1-carbamoiil-1-metiletil)-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 de etilo (I-115).

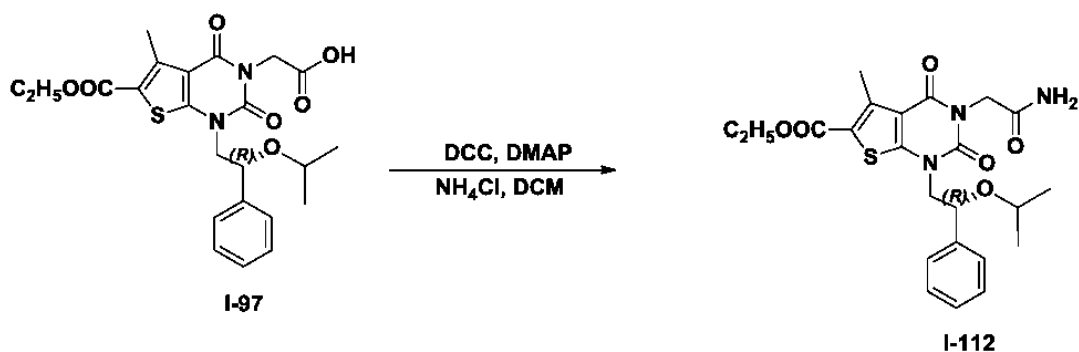
30



35 El Compuesto **I-115** se preparó a partir de **I-108** (Ejemplo 226) y cloruro de amonio de manera análoga a la síntesis de **I-121** (Ejemplo 4). Se aislaron 0,059 g (42 %) de un sólido de color blanco. EM (ES): m/z 524 (M+Na)⁺. RMN ¹H

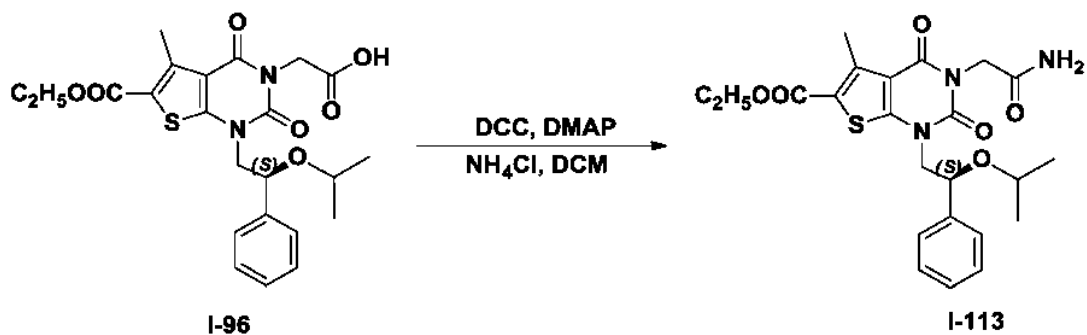
(DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 0,90 (m, 6H), 1,26 (t, 3H), 1,63 (d, *J* = 8,1 Hz, 6H), 3,29 (s, 3H), 3,40 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 4,74 (m, 1H), 7,23 (m, 5H).

5 **Ejemplo de referencia 235: Síntesis de 3-(carbamoilmetil)-5-metil-2,4-dioxo-1-[(2*R*)-2-fenil-2-(propan-2-iloxi)etil]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo (I-112).**



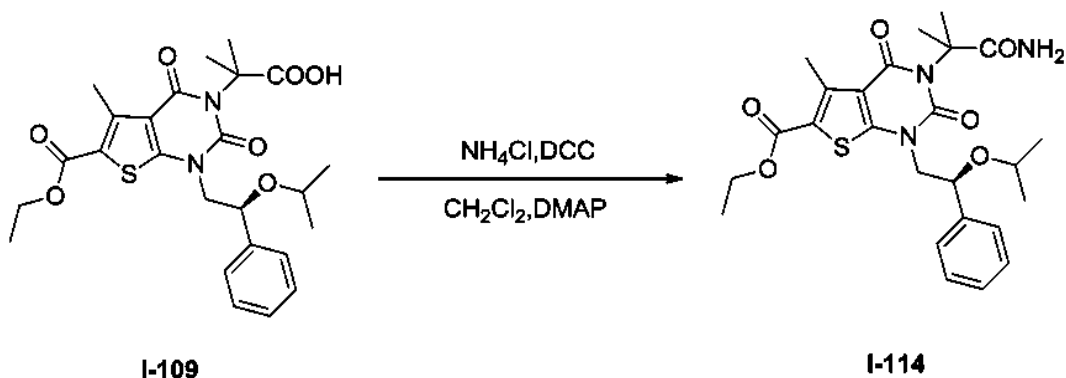
10 El Compuesto **I-112** se preparó a partir de **I-97** (Ejemplo 230) y cloruro de amonio de manera análoga a la síntesis de **I-121** (Ejemplo 4). Se aislaron 53,7 mg (41 %) de un sólido de color blanco. EM (ES): *m/z* 474 (M+H)⁺. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 0,97(d, 3H), 0,99 (d, 3H), 1,37 (t, 3H), 2,78 (s, 3H), 3,49 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 4,15 (dd, 1H), 4,32 (c, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,87 (m, 1H), 7,25-7,44 (m, 5H).

15 **Ejemplo de referencia 236: Síntesis de 3-(carbamoilmetil)-5-metil-2,4-dioxo-1-[(2*S*)-2-fenil-2-(propan-2-iloxi)etil]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo (I-113).**



20 El Compuesto **I-113** se preparó a partir de **I-96** (Ejemplo 229) y cloruro de amonio de manera análoga a la síntesis de **I-121** (Ejemplo 4). EM (ES): *m/z* 474 (M+H)⁺. RMN ¹H (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 (c, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,87 (m, 1H), 7,25-7,44 (m, 5H).

25 **Ejemplo de referencia 237: Síntesis de 3-(1-carbamoil-1-metiletil)-5-metil-2,4-dioxo-1-[(2*S*)-2-fenil-2-(propan-2-iloxi)etil]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo (I-114).**

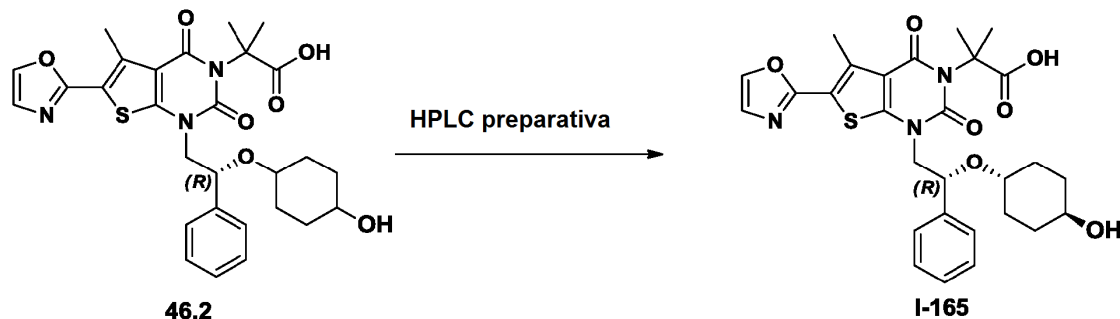


30 El Compuesto **I-114** se preparó a partir de **I-109** (Ejemplo 232) y cloruro de amonio de manera análoga a la síntesis de **I-121** (Ejemplo 4). Se aislaron 0,064 g (64 %) de un sólido de color blanco. EM (ES): *m/z* 524 (M+H)⁺. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 0,89 (m, 6H), 1,26 (c, 3H), 1,62 (d, *J* = 8,7 Hz, 6H), 2,67 (s, 3H), 3,38 (m, 1H), 3,76 (m, 1H),

4,03 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 4,75 (m, 1H), 7,35 (m, 5H).

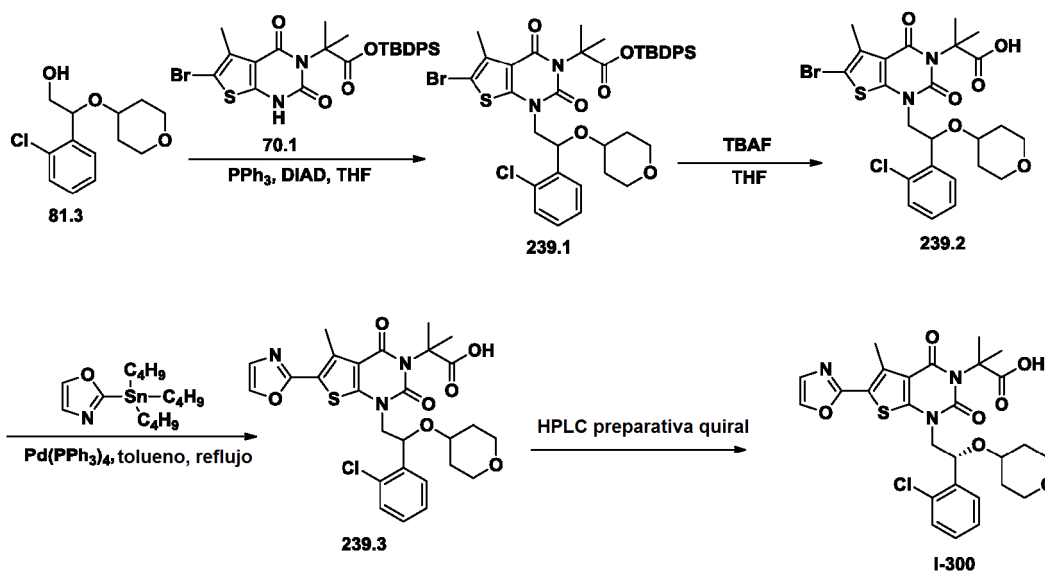
Ejemplo 238: Síntesis de ácido 2-[1-[(2R)-2-[(4-hidroxiciclohexil)oxi]-2-feniletil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-165).

5



El enantiómero (R) del compuesto **46.2** (30 mg) se aisló por HPLC preparativa en las siguientes condiciones (Waters): Columna: XBridge Shield RP18 OBD 5 μ m, 19*150 mm; fase móvil: agua (NH_4HCO_3 50 mM) y CH_3CN (CH_3CN al 6,0 % hasta el 50,0 % en 14 min); detector: UV 254/220 nm. Se obtuvieron 11,1 mg de **I-165** (tR = 8,82) en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): m/z 554 (M+H)⁺, 576 (M+Na)⁺, 617 (M+Na+CH₃CN)⁺. RMN ¹H (300MHz, CD₃OD): 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 ácido 2-[1-[(2R)-2-(2-clorofenil)-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico (I-300).



Síntesis del compuesto 239.2. El Compuesto **239.2** se preparó a partir de **70.1** y **81.3** de una manera análoga a la síntesis de **I-264** (Ejemplo 96). Se aislaron 180 mg de un aceite incoloro con 36 % de rendimiento a partir de **70.1**.

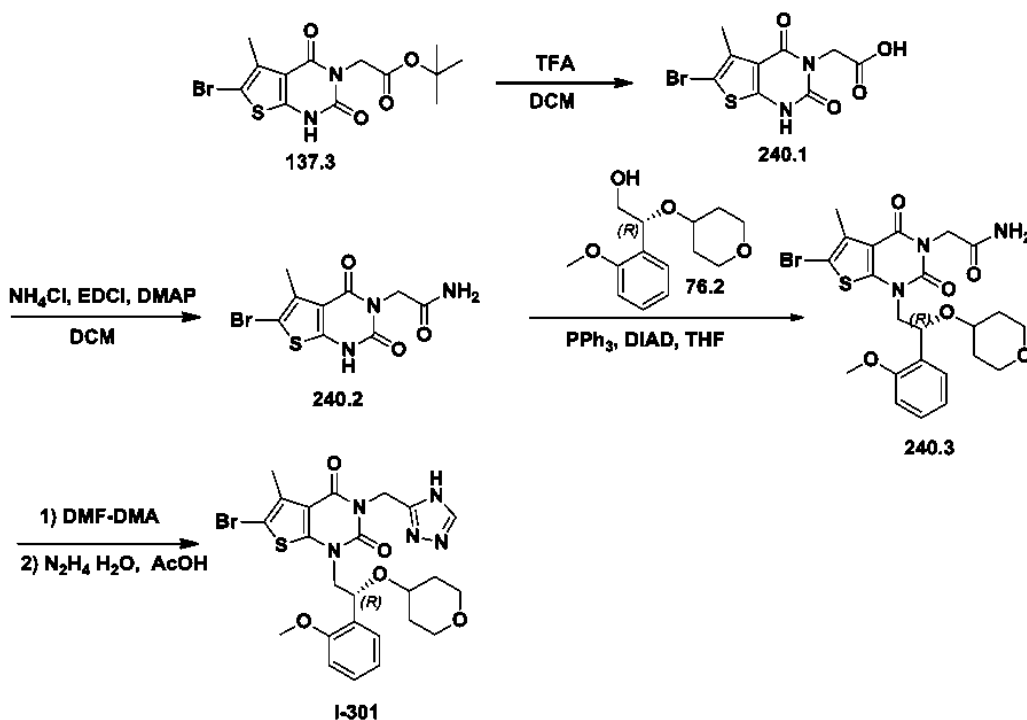
Síntesis del compuesto 239.3. El Compuesto **239.3** se preparó a partir de **239.2** de una manera análoga a la síntesis de **I-120** (Ejemplo 2). Se aislaron 40 mg (23 %) de un aceite incoloro.

25

Síntesis del Compuesto I-300. El producto en bruto (41 mg) se purificó por 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 % de IPA durante 22 min); detector: UV 220/254 nm. La purificación dio como resultado 2,8 mg (7 %) de Compuesto **I-300** en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): m/z 574 (M+H)⁺. RMN ¹H (300MHz, 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 (c, 1H, $J = 5,1$ Hz), 4,32 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,70 (m, 2 H), 3,50 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,52 (m, 2H).

30

Ejemplo de referencia 240: Síntesis de 6-bromo-1-[(2R)-2-(2-metoxifenil)-2-(oxan-4-iloxi)etil]-5-metil-3-(4H-1,2,4-triazol-3-ilmetil)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diona (I-301).



5

Síntesis del compuesto 240.1. El Compuesto 240.1 se preparó a partir de 137.3 de una manera análoga a la síntesis de 136.2 a partir de 136.1. Se aislaron 1,9 g de un sólido de color blanco con un 97 % de rendimiento.

10

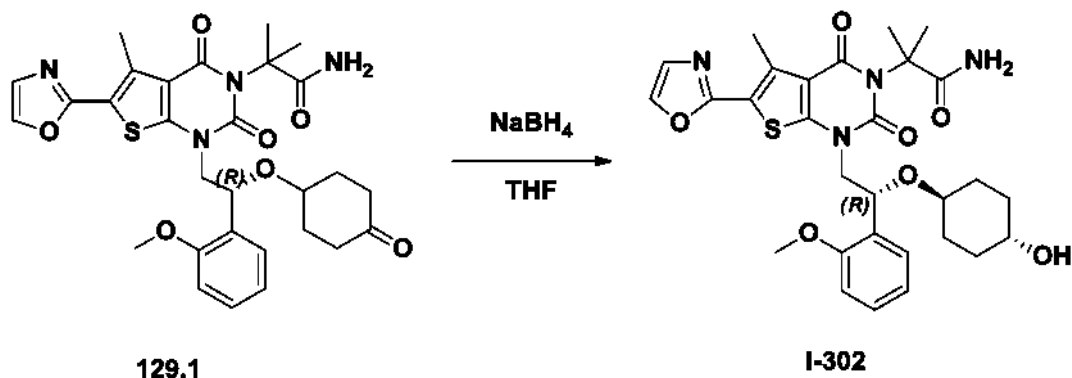
Síntesis del compuesto 240.3. El Compuesto 240.3 se preparó a partir de 240.1 y 76.2 de una manera análoga a la síntesis de I-285 a partir de 141.1 (Ejemplo 141). Se aislaron 106 mg de un sólido de color blanco con un 6 % de rendimiento global.

15

Síntesis del Compuesto I-301. El Compuesto I-301 se preparó a partir de 240.3 de una manera análoga a la síntesis de I-289 a partir de I-285 (Ejemplo 145). Se aislaron 40 mg de un sólido de color blanco con un 43 % de rendimiento. EM (ES): m/z 576 (M+H)⁺. RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO): δ 13,81 (1H, s a), 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).

20

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).

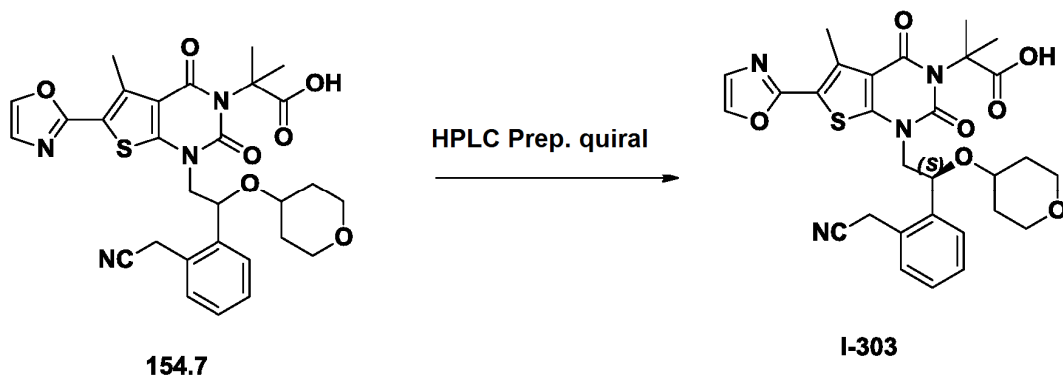


25

El Compuesto I-302 se preparó a partir de 129.1 de una manera análoga a la síntesis de I-279 a partir de 129.1. El enantiómero deseado se aisló por HPLC preparativa en las siguientes condiciones (Waters): Columna: HPrepC-012(T) Xbridge Prep Fenil 5 μm , 19*150 mm; fase móvil: agua (NH₄HCO₃ 50 mM) y CH₃CN (CH₃CN al 30,0 % hasta el 70,0 % en 15 min); detector: 254/220 nm. Esto dio como resultado 17,4 mg (3 %) de I-302 (9,34 min) en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): m/z 605 (M+Na)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 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).

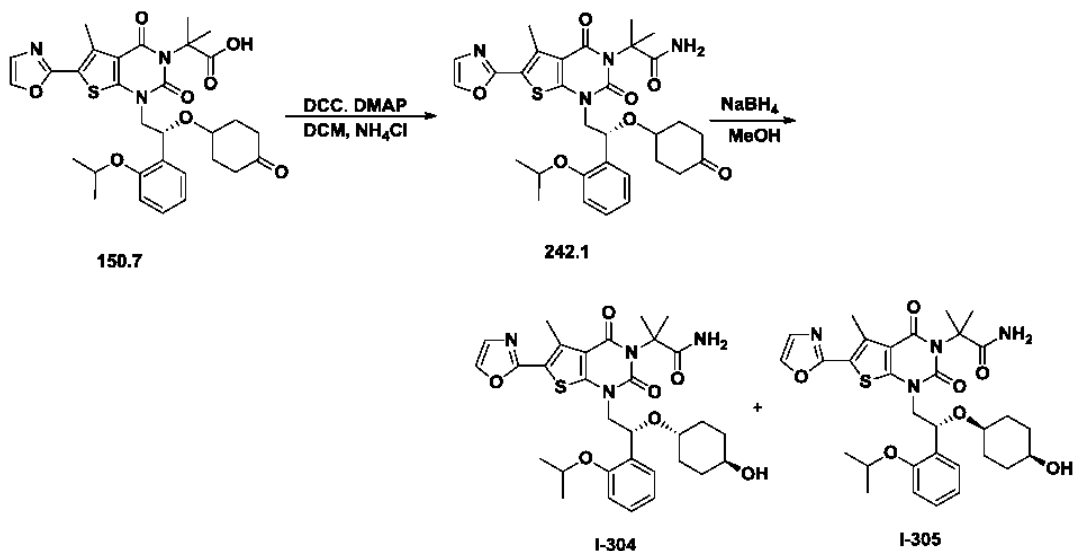
5 **Ejemplo 242: Síntesis de ácido (S)-2-(1-(2-(2-(cianometil)fenil)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)etil)-5-metil-6-(oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metilpropanoico (I-303).**



10 El enantiómero S de **154.7** se aisló mediante HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones: columna: CHIRALPK IC-3; fase móvil: hexanos (AcOH al 0,1 %): IPA= 70:30; detector: UV 254 nm; tiempo de retención: 23,375 min. Se obtuvieron 11,4 mg (sólido de color blanco) del producto deseado. EM (ES): m/z 579 (M+H)⁺, 601 (M+Na)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,41 (s, 1H), 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).

15 **Ejemplo 243: Síntesis de 2-(1-((R)-2-(((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)oxi)-2-(2-isopropoxifenil)etil)-5-metil-6-(oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metilpropanamida (I-304) y el Ejemplo 244: Síntesis de 2-(1-((R)-2-(((1s,4S)-4-hidroxiciclohexil)oxi)-2-(2-isopropoxifenil)etil)-5-metil-6-(oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-metilpropanamida (I-305).**

20



25 **Síntesis del compuesto 242.1.** El Compuesto **242.1** se preparó a partir de **150.7** de una manera análoga a la síntesis de **I-121** (Ejemplo 4). Se aislaron 1,6 g (84 %) de un sólido de color blanco.

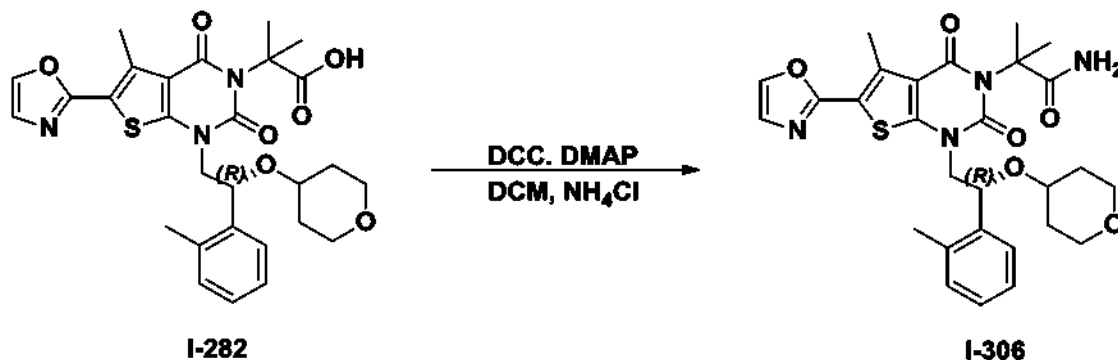
30 **Síntesis de los Compuestos I-304 e I-305.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso **242.1** (1,6 g, 2,63 mmol, 1,00 equiv.) y metanol (20 ml). Esto fue seguido de la adición de NaBH₄ (208 mg, 5,50 mmol, 2,09 equiv.) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina revelada con diclorometano/MeOH/HOAc (30:1:0,15). Esto dio como resultado 86,4 mg (5 %) de **I-304** en forma de un sólido de color blanco y 270 mg (17 %) de **I-305** en forma de un sólido de color blanco.

Datos analíticos de I-304: EM (ES): m/z 633 (M+Na)⁺. RMN ¹H (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).

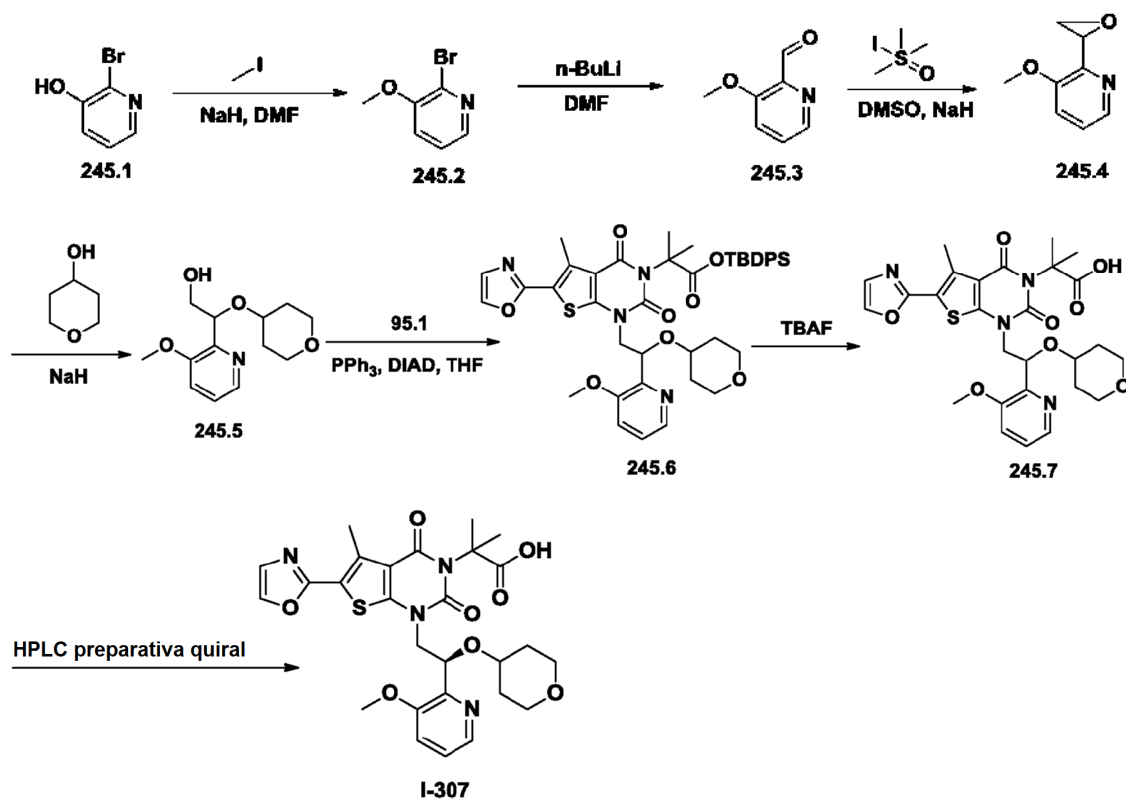
Datos analíticos de I-305: EM (ES): m/z 633 (M+Na)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,31-1,49 (m, 12H), 1,70-1,83 (m, 8H), 2,82 (s, 3H), 3,50 (m, 1H), 4,02-4,22 (m, 2H), 4,69 (m, 1H), 5,43 (t, 1H), 6,99 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,98 (s, 1H).

Ejemplo 244: Síntesis de 2-[1-[(2R)-2-[(4-hidroxiciclohexil)oxi]-2-[2-(propan-2-iloxi)fenil]etil]-5-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanamida (I-306).



El Compuesto **I-306** se preparó a partir de **I-282** de una manera análoga a la síntesis de **I-121** (Ejemplo 4). EM (ES): m/z 575 (M+Na)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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 (s a, 1H), 7,20 (s a, 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).

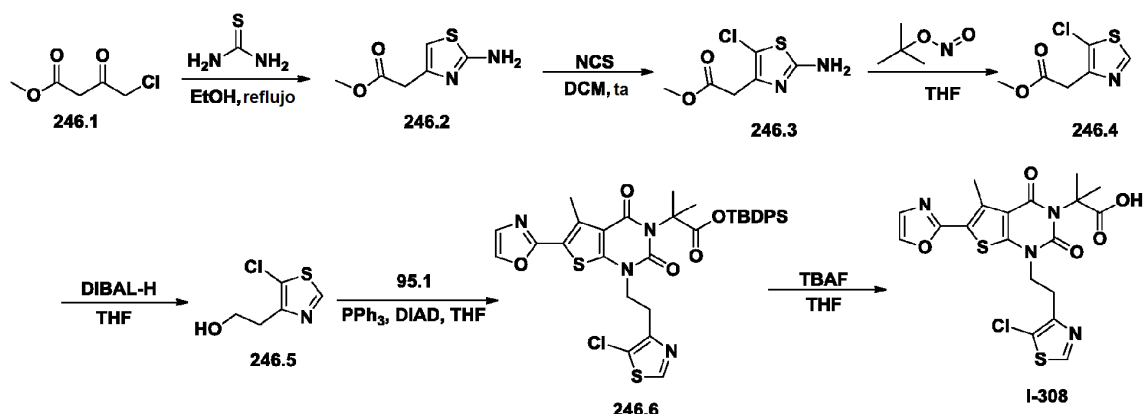


Síntesis del compuesto 245.4. El Compuesto **245.4** se preparó a partir de **245.1** de una manera análoga a la síntesis de **149.4** a partir de **149.1**. Se aislaron 500 mg de un aceite de color amarillo con un 5 % de rendimiento global.

Síntesis del compuesto 245.5. El Compuesto **245.5** se preparó a partir de **245.4** de una manera análoga a la síntesis de **73.2** a partir de **73.1**. Se aislaron 200 mg (24 %) de un aceite incoloro.

Síntesis del compuesto I-307. El Compuesto **I-307** se preparó a partir de **245.4** de una manera análoga a la síntesis del Compuesto **I-265** (Ejemplo 97). Purificación: **I-307** (20 mg) se aisló mediante HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones (Gilson Gx 281): Columna: Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil: hexanos y EtOH (HAC al 0,1 %) (mantener al 30,0 % de EtOH (HAC al 0,1 %) durante 13 min); detector: UV 254/220 nm. Se aislaron 2,4 mg de **I-307** (tiempo de retención 10,9 min) en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): m/z 571 (M+H)⁺, 593 (M+Na)⁺. RMN ¹H (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, 1 h), 7,29 (d, 2H), 7,82 (s, 1H), 8,09 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 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 acid (I-308).



15

Síntesis de 246.2. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1000 ml se puso 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 equiv.). La solución resultante se calentó a reflujo durante 4 h. Los sólidos se recogieron por filtración. Se obtuvieron 20 g (62 %) de **246.2** en forma de un sólido de color amarillo claro.

20

Síntesis de 246.3. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml se puso **246.2** (10 g, 58,07 mmol, 1,00 equiv.) y diclorometano (40 ml). Esto fue seguido de 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 una noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación dio como resultado 1 g (bruto) de **246.3** en forma de un sólido de color amarillo.

25

Síntesis de 246.4. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml se puso **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 dio como resultado 200 mg (22 %) de **246.4** en forma de un aceite de color amarillo.

30

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 puso **246.4** (200 mg, 1,04 mmol, 1,00 equiv.) y tetrahidrofurano (50 ml). Esto fue seguido de 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. La reacción se inactivó a continuación 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 en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). La purificación dio como resultado 40 mg (23 %) de **246.5** en forma de un aceite de color amarillo.

35

40

Síntesis del Compuesto I-308. El Compuesto **I-308** se preparó a partir de **246.5** y **95.1** de una manera análoga a la síntesis del Compuesto **I-264** (Ejemplo 96). Se aislaron 11,2 mg (14 % a partir de **95.1**) de **I-308** en forma de un sólido de color blanco. EM (ES): m/z 481 (M+H)⁺. RMN ¹H (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).

45

Compuestos de fórmula **I** adicionales se prepararon de una forma sustancialmente similar a la anteriormente descrita. Los datos de espectroscopía de masas se proporcionan en la Tabla 1, *más arriba*.

50

En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención se estudiaron como inhibidores de la ACC utilizando métodos conocidos en la técnica incluidos los incluidos en Harwood et al. Isozyme-nonselective N-Substituted Bipiperidylcarboxamida Acetil-CoA Carboxilase Inhibitors Reduce Tissue Malonil-CoA Concentrations, Inhibit Fatty Acid Synthesis, and Increase Fatty Acid Oxidation en Cultured Cells and en Experimental Animals, J. Biol. Chem., 2003, vol. 278, 37099-37111. En algunas realizaciones, los ensayos utilizados se seleccionan entre ensayos de inhibición enzimática *in vitro* de ACC, ensayos con cultivos celulares *in vitro*, y ensayos de eficacia *in vivo* en animales. En algunas realizaciones, los resultados de los ensayos de los compuestos de la presente invención se comparan con los resultados obtenidos con inhibidores de la ACC conocidos o enzimas relacionadas. En algunas realizaciones, el inhibidor de la ACC usado para la comparación es CP-640186 o soraphen A.

Los compuestos de la presente invención se evaluaron en un ensayo de inhibición *in vitro* de la ACC según describen Harwood, et al, 2003.

Ejemplo 247

Ensayo de inhibición *in vitro* de la acetil-CoA carboxilasa (ACC)

Se indica a continuación un procedimiento ilustrativo para el ensayo de inhibición *in vitro* de la ACC, que se puede usar para determinar la acción inhibitoria de los compuestos de la invención respecto de cualquiera de ACC1 o ACC2. Se usó el kit ADP-Glo™ Kinase Assay de Promega. El ADP-Glo™ Kinase Assay es un ensayo de detección de ADP por luminiscencia para medir la actividad enzimática mediante la cuantificación de la cantidad de ADP producido durante una reacción enzimática. El ensayo se realiza en dos etapas; en primer lugar, tras la reacción enzimática, se añadió un volumen igual de reactivo ADP-Glo™ para finalizar la reacción y agotar el ATP remanente. En segundo lugar, se añadió el reactivo de detección de quinasa para convertir simultáneamente ADP en ATP y permitir que el ATP recientemente sintetizado se mida usando una reacción de luciferasa/luciferina. La luminiscencia se puede correlacionar con las concentraciones de ADP usando una curva de conversión de ATP en ADP. El procedimiento detallado es el siguiente. 50 µl del compuesto a ensayar (600 µM en DMSO) se añadió a una placa de dilución de 384 pocillos. El compuesto se diluyó 1:3 en sucesión en DMSO para cada hilera durante 11 pocillos. 5 µl de solución de trabajo de ACC2 se añadieron a una placa de ensayo de 384 pocillos de color blanco Optiplat. 0,5 µl de solución de compuesto diluida en cada columna de la etapa 2 en la placa de ensayo, conteniendo cada hilera 2 réplicas. En las últimas 2 hileras, se añadieron 0,5 µl de control negativo (DMSO) en una hilera y 0,5 µl de control positivo (compuesto I-97) en la otra. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadieron 5 µl de solución de trabajo del 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 mM, Brij35 al 0,01 %, DTT 2 mM, DMSO al 5 %, concentraciones de compuesto de ensayo: 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, a continuación se leyeron en un lector de placas Perkin Elmer EnVision 2104 para determinar luminiscencia en forma de unidades relativas de luz (URL).

Los datos para cada concentración, así como los controles positivos y negativos, se promediaron, y se calculó la desviación estándar. El porcentaje de inhibición se calculó según la fórmula: $100 \times (\text{control negativo promedio} - \text{compuesto}) / (\text{control negativo promedio} - \text{control positivo promedio})$. La CI50 de cada compuesto se calculó por ajuste de los datos a una ecuación de regresión no lineal: $Y = \text{Inferior} + (\text{Superior} - \text{Inferior}) / (1 + 10^{-(\text{LogCI50} - X) \times \text{Pendiente}})$, donde X es el log de la concentración del compuesto e Y es el porcentaje de inhibición.

Los resultados de los ensayos de inhibición *in vitro* de ACC1 y ACC2 se definen en la Tabla 2. El número de compuesto se corresponde con los números de los compuestos 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 una 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" representa "no analizado". Las curvas de inhibición enzimática del compuesto I-158 contra ACC1 y ACC2 se muestran en la **Figura 1**. Las curvas de inhibición enzimática del compuesto I-181 contra ACC1 y ACC2 se muestran en la **Figura 6**.

Tabla 2. Resultados de los ensayos de inhibición *in vitro* de ACC1 y ACC2.

ID Compuesto	ACC1	ACC2
I-1	A	B
I-2	NA	D
I-3	NA	C
I-4	NA	C

ID Compuesto	ACC1	ACC2
I-24	NA	D
I-25	NA	D
I-26	NA	B
I-27	NA	D

ES 2 665 580 T3

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-47	NA	D
I-48	NA	B
I-49	NA	D
I-50	NA	D
I-51	NA	D
I-52	D	D
I-53	NA	B
I-54	NA	B
I-55	A	A
I-56	NA	A
I-57	NA	D
I-58	NA	D
I-59	NA	D
I-60	A	A
I-61	A	A
I-62	NA	B
I-63	NA	C
I-64	NA	D
I-65	NA	D
I-66	NA	A
I-67	NA	A
I-68	NA	B
I-69	NA	A
I-70	AA	AA
I-71	NA	D
I-72	NA	D
I-73	NA	C
I-74	NA	B
I-103	NA	AA
I-104	NA	C

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-75	NA	B
I-76	NA	A
I-77	NA	B
I-78	NA	A
I-79	NA	B
I-80	NA	A
I-81	NA	B
I-82	NA	B
I-83	NA	A
I-84	NA	D
I-85	NA	A
I-86	NA	B
I-87	NA	A
I-88	NA	D
I-89	AA	AA
I-90	NA	C
I-91	NA	B
I-92	NA	A
I-93	AA	AA
I-94	NA	A
I-95	NA	C
I-96	AAA	B
I-97	AAA	AA
I-98	NA	C
I-99	NA	A
I-100	AAA	AA
I-101	NA	B
I-102	NA	B
I-131	AA	AA
I-132	NA	C

ES 2 665 580 T3

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-159	NA	AA
I-160	AAA	AAA
I-161	NA	A
I-162	AAA	AA
I-163	AA	AA
I-164	AAA	AAA
I-165	AAA	AAA
I-166	NA	AA
I-167	NA	A
I-168	NA	AA
I-169	NA	AAA
I-170	NA	AA
I-171	NA	AA
I-172	NA	AA
I-173	NA	AA
I-174	AAA	AAA
I-175	NA	AA
I-176	NA	A
I-177	AAA	AAA
I-178	NA	A
I-179	AAA	AAA
I-180	AAA	AAA
I-181	AAA	AAA

I-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-227	NA	
I-229	NA	
I-228	NA	
I-249	AAA	AAA
I-230	NA	A
I-235	AAA	AAA
I-236	AAA	AAA
I-231	NA	A
I-234	NA	A
I-246	AAA	AAA
I-243	AAA	AAA
I-233	NA	A
I-257	NA	A
I-277	AAA	AAA
I-278	AAA	AAA
I-254	AAA	AAA
I-258	AAA	AAA
I-244	AAA	AAA
I-245	AAA	AAA
I-256	AAA	AAA
I-237	AAA	AAA
I-238	AAA	AAA
I-239	AAA	AAA

I-182	NA	C	I-242	AAA	AAA
I-183	NA	AAA	I-255	AAA	AAA
I-184	NA	AA	I-263	NA	AA
I-185	NA	AA	I-240	NA	AAA
I-186	NA	AA	I-241	AAA	AAA
I-286	AAA	AAA	I-248	AA	NA
I-251	NA	A	I-264	AAA	AAA
I-261	NA	A	I-276	AAA	NA
I-262	NA	A	I-274	AAA	AAA
I-285	NA	A	I-269	A	NA
I-259	AAA	AAA	I-273	AAA	NA
I-290	AAA	AAA	I-283	AAA	NA
I-287	AAA	AAA	I-284	AAA	NA
I-247	AAA	AAA	I-288	AAA	AAA
I-270	A	NA	I-289	AAA	AAA
I-267	AAA	AAA	I-291	AAA	AAA
I-260	AAA	AAA	I-279	AAA	AAA
I-275	AAA	NA	I-282	AAA	AAA
I-266	AA	NA	I-296	NA	AAA
I-265	AA	NA	I-293	NA	AAA
I-271	AAA	AAA	I-297	AAA	AAA
I-253	AA	NA	I-303	AAA	AAA
I-272	AAA	AAA	I-292	AAA	AAA
I-268	AAA	AAA	I-294	AAA	AAA
I-252	AA	NA	I-295	AAA	AAA

Ejemplo 248**Ensayo de desplazamiento térmico**

5

Los compuestos de la presente invención se evaluaron en un ensayo de desplazamiento térmico usando 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.

10

Los resultados del ensayo de desplazamiento térmico muestran la capacidad del compuesto I-97 de unirse eficazmente y estimular un cambio conformacional en la proteína lo que da como resultado que su mecanismo de inhibición alostérico se destaque en los datos en la **Figura 2**. La **Figura 2** muestra los resultados de un ensayo de desplazamiento térmico (TSA) que compara I-97 y Soraphen A (IC50 = 4 nM), y que ilustra la capacidad del compuesto I-97 de cambiar la estructura terciaria de la proteína diana, dando como resultado un cambio térmico en el punto de fusión de más de 14 °C.

15

Los resultados del ensayo de desplazamiento térmico muestran la capacidad del compuesto I-97 de unirse eficazmente y estimular un cambio conformacional en la proteína lo que da como resultado que su mecanismo de inhibición alostérico se destaque en los datos en la **Figura 3**. La **Figura 3** muestra los resultados de un ensayo de desplazamiento térmico (TSA) en comparación con los compuestos I-1, I-158, I-174, y Soraphen A (IC50 = 4 nM), e ilustra la capacidad de los compuestos I-158 y I-174 de cambiar la estructura terciaria de la proteína diana, dando como resultado un cambio térmico en el punto de fusión equivalente al de Soraphen A.

20

Ejemplo 249**Ensayo de incorporación de [¹⁴C] acetato**

25

30

Los compuestos de la presente invención se evaluaron en un ensayo de incorporación de acetato [¹⁴C]. Un procedimiento ilustrativo para el ensayo, que mide la incorporación del acetato isotópicamente marcado en ácidos grasos, a continuación, se mantuvieron células HepG2 en matraces T-75 que contenían DMEM suplementado con 1-glutamina 2 mM, penicilina G (100 unidades/ml), estreptomocina 100 µg/ml con FBS al 10 % y se incubó es una

estufa incubadora con CO₂ al 5 % a 37 °C. se alimentaron las células cada 2-3 días. En el Día 1, se sembraron las células en placas de 24 pocillos a una densidad de 1,2 X 10⁵ células/ ml/pocillo con el medio de crecimiento. En el Día 3, el medio se sustituyó con medio reciente que contenía FBS al 10 %. En el Día 4 el medio se sustituyó con 0.5 ml de medio reciente que contenía el compuesto de ensayo (en DMSO; [DMSO] final es de 0,5 %) y se incubaron las células a 37 °C durante 1 hora. Para una copia de la placa, 4 ul de [2-¹⁴C] acetato (56 mCi/mmol; 1 mCi/ ml; PerkinElmer) se añadieron y se incubaron las células a 37 °C, CO₂ al 5 % durante 5 h. Para una segunda copia de la placa, se añadieron 4 ul de acetato frío y se incubaron las células a 37 °C, CO₂ al 5 % durante 5 h. Esta placa se usó para la medición de la concentración de proteínas. Se retiró el medio y se colocó en un tubo de centrifuga de 15 ml (BD, Falcon/352096). Se enjuagaron las células con 1 ml de PBS, a continuación se aspiraron, y las etapas de enjuagado y aspiración se repitieron. se añadieron 0,5 ml de NaOH 0,1N a cada pocillo y se dejaron sedimentar a TA para disolver la monocapa de células. La suspensión celular restante se vertió con medio. Para la placa de determinación de la proteína, se retiró una alícuota para la determinación de la proteína (25 ul). 1,0 ml de EtOH y 0,17 ml de KOH al 50 % se añadieron a tubos que contenían medio y suspensiones celulares. Se incubaron las células a 90 °C durante 1 h, y después se enfriaron a temperatura ambiente. se añadieron 5 ml de éter de petróleo por tubo, se agitaron vigorosamente, se centrifugaron a 1000 rpm durante 5 min, y se transfirieron 500 ul de la capa de éter de petróleo a los tubos para la lectura Microbeta, a continuación se añadieron 2 ml de Aquasol-2 a cada tubo, los tubos se agitaron y se contaron con un Contador de centelleo líquido Microbeta (Perkin Elmer).

Se descartó la capa de éter de petróleo restante y se reservó la fase acuosa para las extracciones de ácidos grasos. Se acidificó la fase acuosa con 1 ml de HCl concentrado, se comprobó el pH de uno o dos extractos para asegurarse de que el pH estuviera por debajo, se añadieron 1,5 ml de éter de petróleo por tubo, se agitaron 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 añadieron 5 ml de éter de petróleo por tubo, se agitaron 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 de nuevo la extracción. Los extractos de éter de petróleo se combinaron y se evaporaron a sequedad durante la noche. En el Día 5 el residuo de las fracciones de éter de petróleo se volvió a suspender en 120 ul de cloroformo-hexano (1:1) que contenían 200 ug de ácido linoleico como vehículo. se detectaron 5 ul de este sobre láminas de gel de sílice, y se desarrollaron las placas usando heptano-éter dietílico-ácido acético (90:30:1) como eluyente. La banda de ácido graso se visualizó como vapor de yodo vapor y las bandas correspondientes se cortaron fuera 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.

Los resultados del ensayo de incorporación de [¹⁴C] acetato se muestran en la **Figura 4** y la **Figura 7**. La **Figura 4** ilustra la capacidad de los compuestos I-158 e I-174 de inhibir la incorporación de acetato isotópicamente marcado en ácidos grasos con una CI₅₀ de menos de 100 nM. Otro inhibidor, CP-640186 (a una única concentración de 3 uM) se muestra a título comparativo. La **Figura 7** ilustra la capacidad del compuesto I-181 de inhibir la incorporación de acetato isotópicamente marcado en ácidos grasos en células Hep-G2.

Ejemplo 250

Los compuestos de la presente invención se evaluaron en un ensayo de actividad antifúngica. Se indica a continuación un procedimiento ilustrativo para el ensayo, que mide la susceptibilidad de diversas especies de *Candida* a los compuestos antifúngicos. Los compuestos que se iban a ensayar (incluyendo fluconazol y anfotericina B) se disolvieron en DMSO para obtener una solución que tiene una concentración de 1 mg/ ml. Estas soluciones madre se filtraron de forma estéril usando un filtro de nailon de una jeringuilla de 0,22 um, a continuación se diluyeron en agua estéril para conseguir una concentración final de 128 ug/ ml.

Se hicieron crecer todas las especies a partir de una solución madre congelada sembrando en placas directamente en un agar Sabouraud Dextrosa preparado recientemente (BD, Difco) y se incubaron durante una noche en aire ambiente a 35 °C durante 24h. Se preparó una suspensión directa en RPMI 1640 + MOPS (Lonza, Biowhittaker) tomando colonias individuales procedentes de cultivos durante la noche durante una noche cultivos utilizando hisopos estériles empapados en solución salina estéril. Se determinó la concentración de la suspensión utilizando curvas patrón predeterminadas. A continuación se diluyeron estas suspensiones por debajo de 5 x 10³ UFC/ ml para conseguir una concentración final de 2,5 x 10³ UFC/ ml una vez añadidas a la placa de microtitulación siguiendo las directrices del CLSI (M27-A3, Vol.28 No. 14).

Se prepararon placas de estímulo CMI de microvaloración del caldo siguiendo las directrices del CLSI (M27-A3, Vol. 28 No. 14). Las directrices de la CLSI originales se centraron en el estudio de las CMI de *Candida* tras 48 h de incubación. Como la lectura después de solo 24h ofrece una clara ventaja de la atención del paciente, Los límites del QC están bien establecidos para todos los fármacos a las 24 h. Dicho esto, no se conocen puntos de corte interpretativos para la anfotericina B a las 24 h u los puntos de corte interpretativos actuales del fluconazol se basan en una lectura de 48 h. Se registraron los puntos de corte de la CIM para los compuestos de ensayo Pharmaron a las 48 h, y para el soraphen se añadió el punto temporal de las 24 h. Todas las determinaciones de las CMI se consiguieron comparando visualmente el crecimiento en los pocillos estimulados con antibiótico con los del crecimiento del control. El primer pocillo encontrado en el esquema de dilución que no mostró el crecimiento (o la inhibición completa) se registró como la CMI.

Los resultados del ensayo 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 las CMI de la actividad antifúngica en el intervalo de ug/ ml bajo.

Tabla 3. Resultados de los ensayos de actividad antifúngica

5

Especies de Candida	MIC (ug/ ml; 3 réplicas)											
	Amp h. B	Fluc.	I-158	I-174	I-181	I-235	I-236	I-246	I-159	I-160	I-162	I-165
C. albicans	0,5	1	2	2	>64	8	8	4	8	>64	>64	>64
ATCC	0,5	1	2	2	>64	8	8	4	8	>64	>64	>64
90028	1	2	2	2	>64	8	8	4	8	>64	>64	>64
C.	1	2	8	8	>64	8	2	4	>64	>64	>64	>64
parapsilosis	1	2	8	8	>64	8	2	4	>64	>64	>64	>64
ATCC 22019	1	4	8	8	>64	8	2	4	>64	>64	>64	>64
C. krusei	1	32	2	2	>64	8	8	16	16	>64	>64	>64
ATCC 6258	1	32	2	2	>64	8	4	16	16	>64	>64	>64
	1	2	2	2	>64	8	4	16	32	>64	>64	>64

Ejemplo 251

10 Los compuestos de la invención se evaluaron también en un Ensayo de viabilidad de células cancerosas como se describe por Beckers et al. "Chemical Inhibition of Acetil-CoA Carboxilase Induces Growth Arrest y Cytotoxicity Selectively en Cancer Cells" Cancer Res. (2007) 67, 8180-8187. Se indica a continuación un procedimiento ilustrativo para el ensayo, que mide el porcentaje de células cancerosas supervivientes tras la administración de compuestos inhibidores.

15 Células LNCaP (línea de células de cáncer de próstata) sembradas en placas a 4×10^5 por placa de 6 cm, se incubaron a 37 °C, y el siguiente día se trataron con concentraciones crecientes de compuestos inhibidores y se incubaron. Se contaron las células viables y el porcentaje de células muertas y se calcularon cada día durante 5 días desde el día 0, usando la tinción del azul tripán.

20 Los resultados del ensayo de viabilidad de células cancerosas se muestran en la **Figura 5**, que muestra la capacidad del compuesto I-158 de inhibir completamente el crecimiento de la población celular a una concentración de 5 uM.

Ejemplo 252

25

Los compuestos de la presente invención se evaluaron también en un Estudio de síntesis de ácidos grasos *in vivo* como se describe por Harwood et al. "Isozyme-nonselective N-Substituted Bipiperidylcarboxamida Acetil-CoA Carboxilase Inhibitors Reduce Tissue Malonil-CoA Concentrations, Inhibit Fatty Acid Synthesis, and Increase Fatty Acid Oxidation en Cultured Cells and en Experimental Animals" Journal of Biological Chemistry (2008) 278, 37099-37111. Se indica a continuación un procedimiento ilustrativo para el ensayo, que mide la cantidad de $[C^{14}]$ -acetato radioactivo incorporada en el tejido hepático de rata.

30

Los animales a los que se había proporcionado alimento y agua *ad libitum* se trataron por vía oral a un volumen de 1,0 ml/200 g de peso corporal (rata) tanto con una solución acuosa que contenía metilcelulosa al 0,5 % (vehículo), como con una solución acuosa que contiene metilcelulosa al 0,5 % más el compuesto de ensayo. 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 del acetato radiomarcado, se sacrificaron los animales mediante asfixia con CO₂ y se retiraron 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. Tras la saponificación, se añadieron 2,5 ml de etanol absoluto a cada muestra y se mezclaron las soluciones dejándolas reposar durante la noche. A continuación se añadió éter de petróleo (4,8 ml) a cada muestra, y las mezclas se agitaron vigorosamente en primer lugar durante 2 minutos y a continuación se centrifugó a 1000 x g en un Sorvall de sobremesa durante 5 minutos. Las capas de éter de petróleo resultantes, que contienen lípidos no saponificables, se retiraron y descartaron. 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 combinadas se transfirieron a viales de centelleo líquido, se secaron en una atmósfera de nitrógeno, se disolvieron en 7 ml de fluido de centelleo líquido Aquasol, y se evaluaron para la radioactividad usando un contador de centelleo líquido Beckman 6500. Se registraron los resultados como desintegraciones por minuto (DPM) por miligramo de tejido.

35

40

45

Los resultados del Estudio de síntesis de ácidos grasos *in vivo* se muestran en la **Figura 8** y la **Figura 16**, que muestra que la DE₅₀ de cada uno de los compuestos I-181 y I-278 es menor de 0.3 mg/kg de peso corporal.

Ejemplo 253

5 Los compuestos de la presente invención se evaluaron también en un ensayo de medición del cociente respiratorio, como se describe por Harwood et al. "Isozyme-nonselective N-Substituted Bipiperidylcarboxamida Acetil-CoA Carboxilase Inhibitors Reduce Tissue Malonil-CoA Concentrations, Inhibit Fatty Acid Synthesis, and Increase Fatty Acid Oxidation en Cultured Cells and en Experimental Animals" Journal of Biological Chemistry (2008) 278, 37099-10 37111. Se indica a continuación un procedimiento ilustrativo para el ensayo, que mide la relación de producción de dióxido de carbono a consumo de oxígeno en ratas.

15 Ratas Sprague-Dawley machos (350-400 g) se alojaron en condiciones de laboratorio normalizadas, ya sea con pienso, ayuno, o ayuno y realimentación con una dieta alta en sacarosa durante 2 días antes del experimento se retiraron de sus jaulas, se pesaron y se colocaron 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, se ajustó el caudal de aire a 1,6 litros/min, y se ajustaron los tiempos de asentamiento y muestreo del sistema a 60 y 15 s, respectivamente. Valores iniciales de consumo de oxígeno, se midieron la producción de CO₂, y la actividad ambulatoria cada 10 min durante hasta 3 h antes del tratamiento. Tras recoger los datos de los valores iniciales, se 20 abrieron las cámaras y se administró a las ratas un bolo oral de 1,0 ml tanto de una solución acuosa de metilcelulosa al 0,5 % (vehículo control) como de una solución acuosa de metilcelulosa al 0,5 % que contiene el compuesto de ensayo y a continuación se devolvieron a las cámaras Oxymax. Se realizaron las mediciones cada 30 min durante 3-6 h más tras la dosis. Se usaron controles de vehículos alimenticios para evaluar los efectos producidos por la administración de un vehículo y por deriva en la medición del RQ durante el curso de la experimentación (si se 25 presenta). Ayuno durante la noche, se usaron los controles tratados con vehículo para determinar la reducción RQ del potencial máximo. Se representaron gráficamente los resultados como su valor RQ absoluto (\pm SEM) en el tiempo.

30 Los resultados del Estudio de síntesis de ácidos grasos *in vivo* se muestran en la **Figura 9** y la **Figura 10**, que muestra que el compuesto I-181 disminuye la RQ en aproximadamente un 80-90 % de su valor inicial y muestra una disminución dependiente de la dosis en RQ tras el tratamiento con I-181.

Ejemplo 254

35 Los compuestos de la presente invención se evaluaron también 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 en culture" Cytometry (1996) 24 (2), 131-139. Se indica a continuación un procedimiento ilustrativo para el ensayo, que mide el número de células mitóticas intactas tras la aplicación del fármaco.

40 Se sembraron células de carcinoma hepatocelular (tales como HepG2 o Hep3B) en una placa de 24 pocillo a una densidad de 1,106/ ml en 0,5 ml de medio de cultivo, y se incubaron durante 3 horas para dejar tiempo a las células a adherirse. Las células se trataron con compuestos experimentales, doxorubicina 1 μ M (1,2) o vehículo (DMSO) control durante 120 horas después del tratamiento: a. se retiró en primer lugar un sobrenadante de cultivo en un tubo 45 de polipropileno de 2 ml y se colocó en hielo; b. se lavaron las células con 0,5 ml de PBS, transfiriendo el volumen lavado al tubo de 2 ml que contiene el sobrenadante del cultivo (células en flotación). Se mantuvieron las células en hielo. Se recogieron mediante adición en los pocillos 200ul de accutase durante 5 min. se inactivaron con 300ul de medio. Se pipetearon de arriba a abajo y se transfirieron células tripsinizadas desde el pocillo en el tubo de 2 ml con las células en flotación (volumen total: 1,5 ml). Se mantuvieron las células en hielo. Se centrifugaron las células a 0,6 50 rcf durante 10 min a 4 grados. Medio aspirado. Se volvieron a suspender en 500 ul de medio sometiénolas a vortización en pulsos durante aproximadamente 15 s. Se mantuvieron las células en hielo.

Para el recuento celular: se añadieron 20 ul a una placa tras la vortización en pulsos durante 15s. Se mantuvo la placa en hielo. A continuación se añadieron 20ul de azul tripán de forma adecuada antes del recuento. se contaron 55 las células con un contador de células TC10 de biorad. Se centrifugaron las células a 0,6 rcf durante 10 min a 4 grados. se aspiró el medio cuidadosamente. Se volvieron a suspender en 500 ul de tampón de unión de anexina 1X vortizándolas. Se transfirió la suspensión celular a un tubo FACS de 5 ml, a continuación se añadieron 5ul de yoduro de propidio. Se mezclaron suavemente las células y se incubaron durante 15 min a TA en la oscuridad.

60 Para el análisis citométrico de flujo, Se usaron muestras sin teñir/sin tratar en cada punto temporal como un control negativo, y las muestras tratadas con doxorubicina se usaron en cada punto temporal como un control positivo. Se usó un citómetro de flujo FACScan, y se analizaron los histogramas FL2-A con el software FlowJo. Los resultados de un ensayo de muerte celular con PI se representan gráficamente en la **Figura 14**.

65

Ejemplo 255

Los compuestos de la presente invención se evaluaron también en estudios de obesidad con una dieta alta en grasas (DIO). A continuación se indica un protocolo representativo para el ensayo.

5 Los compuestos de la presente invención se adaptan fácilmente al uso clínico como agentes antiobesidad, agentes sensibilizadores a la insulina, agentes que invierten la hiperinsulinemia, y agentes que invierten la esteatosis hepática. Se determinó dicha actividad evaluando la cantidad de compuesto de ensayo que reduce el peso corporal y el porcentaje de grasa corporal, reduce los niveles de insulina en plasma, amortiguan la subida y/o aceleran la
10 reducción de la insulina en plasma y los niveles de glucosa en respuesta a un estímulo oral de glucosa, y reducen el contenido de lípidos hepáticos con respecto a un vehículo del control sin el compuesto de ensayo en mamífero. Se alimentaron ratas Sprague Dawley tanto con pienso, una dieta rica en sacarosa (por ejemplo, la dieta AIN76A de roedor; Research diets Inc. Cat n.º 10001) o una dieta rica en grasa (por ejemplo Research diets Inc. Cat n.º 12451), durante entre 3-8 semanas antes de y durante la administración del compuesto de ensayo.

15 El potencial antiobesidad, sensibilizador a la insulina, de inversión de la hiperinsulinemia, y de reversión de la esteatosis hepática de los compuestos de la presente invención se demostró evaluando las modificaciones a varios parámetros del metabolismo de los lípidos y de los hidratos de carbono utilizando métodos basados en los procedimientos normalizados conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, Después de un periodo de 3-8
20 semanas de alimentación ad libitum tanto con pienso, una dieta rica en grasas, o una dieta rica en sacarosa, los animales que continuaban recibiendo la dieta se trataron durante 1-8 semanas con el compuesto de ensayo administrado tanto mediante sonda oral en agua o solución salina como con agua o solución salina que contenía metilcelulosa al 0,5 % usando un régimen de dosificación Q.D., B.I.D, o T.I.D. En diversos momentos durante el estudio y en el sacrificio (mediante asfixia con CO₂), se recogió la sangre tanto de la vena de la cola de una rata sin
25 anestesiarse como de la vena cava de los animales en el sacrificio en heparina o EDTA que contenían tubos de separación centrífuga para preparar plasma. Los niveles en plasma de parámetros del metabolismo de los lípidos y de los hidratos de carbono conocidos por los expertos en la materia que se van a alterar son coincidentes con las acciones antiobesidad, sensibilizadoras a la insulina, que invierten la hiperinsulinemia y que revierten la esteatosis hepática, incluyendo, aunque no de forma limitativa el colesterol y los triglicéridos, glucosa, insulina, leptina,
30 adiponectina, los cuerpos cetónicos, ácidos grasos libres, y glicerol. Se midieron utilizando métodos conocidos por los expertos en la materia.

El potencial antiobesidad de los compuestos de la presente invención puede también demostrarse evaluando su potencial para producir una reducción en el peso corporal, una reducción en el porcentaje de grasa corporal (medido,
35 por ejemplo mediante el análisis de absorciometría de rayos x de doble energía (DEXA)), y una reducción en los niveles de leptina en plasma. El potencial antiobesidad y de reversión de la esteatosis de los compuestos de la presente invención puede también demostrarse evaluando su potencial para reducir la concentración de triglicéridos en el hígado, usando procedimiento de extracción y cuantificación conocidos por los expertos en la materia. El potencial sensibilizador a la insulina y de inversión de la hiperinsulinemia-de los compuestos de la presente
40 invención puede demostrarse también evaluando su potencial para amortiguar el aumento y/o acelerar la reducción de los niveles de insulina y glucosa en plasma en respuesta a un estímulo oral de glucosa, utilizando procedimientos conocidos por los expertos en la materia.

El potencial antiobesidad, sensibilizador a la insulina, de inversión de la hiperinsulinemia, y de reversión de la
45 esteatosis hepática de los compuestos de la presente invención se ilustra a través de las acciones del compuesto de ejemplo I-181. Cuando se administró el compuesto I-181 una vez al día mediante sonda oral en metilcelulosa al 0,5 % en solución salina a las dosis de 0, 3, 10, y 30 mg/kg a ratas Sprague Dawley que habían estado consumiendo una dieta rica en grasas durante 4 semanas antes del inicio de la dosificación y que continuaron consumiendo la
50 misma dieta rica en grasas durante las 2 semanas de la administración del compuesto de ensayos, el compuesto I-181 produjeron una reducción dependiente de la dosis en el peso corporal total con respecto a los animales del control tratados con vehículo sin reducción simultánea en el consumo de alimento. Los resultados de la reducción en las mediciones del peso corporal total tras el tratamiento de las ratas DIO alimentadas con una dieta rica en grasas con el compuesto I-181 se muestran en la **Figura 11**. El grado de reducción del peso corporal fue paralelo a los niveles de suero en plasma medidos al final del estudio. Los niveles de leptina en plasma, que son conocidos por ser
55 un indicador de la masa de la grasa corporal completa y que se aumentaron mediante la administración de la dieta rica en grasa, se redujeron por todas las dosis de compuestos I-181 evaluadas, indicando que la reducción del peso corporal era el resultado de una reducción en la grasa corporal. Los niveles de leptina en plasma para los animales que recibieron la dieta de pienso estándar (controles magros) se evaluaron también para determinar la extensión de normalización del parámetro producida por el compuesto I-181. Los niveles de insulina en plasma, que se
60 aumentaron por la dieta rica en grasa, se redujeron a niveles próximos al control magro por las tres dosis del compuesto I-181 con una reducción no simultánea de los niveles de glucosa en plasma, indicando una mejora de la sensibilidad a la insulina tras el tratamiento con el compuesto I-181. Los resultados de las mediciones de reducción de la insulina en plasma tras el tratamiento de ratas DIO con el compuesto I-181 se muestran en la **Figura 12**. Los triglicéridos hepáticos, que se elevaron por la dieta rica en grasas, se redujeron en una manera dependiente de la
65 dosis tras el tratamiento con el compuesto I-181 y se normalizaron hasta niveles del control magro por las dosis más altas evaluadas. Los resultados de la reducción en las mediciones de los triglicéridos hepáticos y el colesterol tras el

tratamiento de ratas DIO alimentadas con una dieta rica en grasas con el compuesto I-181 se muestran en la **Figura 13**. El tratamiento con el compuesto I-181 no aumenta tanto el peso del hígado como los marcadores de la función hepática, ALT y AST. en estudios donde se administró el compuesto I-181 una vez al día mediante sonda oral en metilcelulosa al 0,5 % en solución salina a dosis de 0, 3, 10, y 30 mg/kg a ratas Sprague Dawley que habían estado consumiendo una dieta rica en sacarosa durante 4 semanas antes del inicio de la dosificación y continuaron consumiendo la misma dieta rica en sacarosa durante la dos semanas de administración del compuesto de ensayo, el compuesto I-181 produjo una reducción 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 en plasma y de los triglicéridos en plasma se muestran en la **Tabla 4** a continuación. Los datos que se muestran son valores medios para n = 14 animales por grupo \pm SEM.

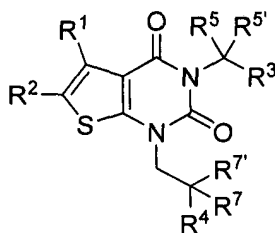
Tabla 4. Disminución del colesterol y los triglicéridos en plasma en ratas DIO alimentadas con una dieta rica en sacarosa tras el tratamiento con I-181.

Dosis I-181	Colesterol en plasma* (mg/dl)			Triacilglicéridos en plasma* (mg/dl)		
	Antes de la extracción	Día 7	Día 14	Antes de la extracción	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		
Controles de pienso	109 \pm 2	107 \pm 3	107 \pm 3	61 \pm 5	69 \pm 5	67 \pm 5

Aunque los inventores han descrito numerosas realizaciones de esta invención, es evidente que los ejemplos básicos pueden alterarse para proporcionar otras realizaciones que utilizan los compuestos y métodos de la presente invención. Por lo tanto, se apreciará que el alcance de la presente invención es para definirse en las reivindicaciones adjuntas más bien que por las realizaciones específicas que se han representado a modo de ejemplo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula II:



II

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

R¹ es hidrógeno o hidrocarburo alifático C₁₋₄, opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R o -SO₂R;

R² es Hy, donde Hy se selecciona entre un anillo heterocíclico monocíclico de 4-8 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros que tiene de 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

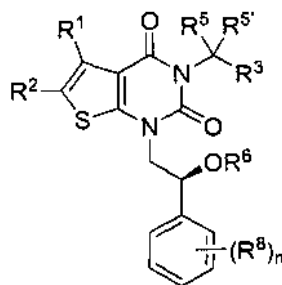
cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre hidrocarburo alifático C₁₋₆, un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, fenilo, un anillo carbocíclico aromático bicíclico de 8-10 miembros; un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros que tiene de 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; R³ es hidrógeno, halógeno, -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, -SO₂R, -B(OH)₂, o un anillo opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

R⁴ es un anillo de fenilo o de naftilo opcionalmente sustituidos;

cada uno de R⁵ y R^{5'} es independientemente -R, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R o -SO₂R; o R⁵ y R^{5'} se toman juntos para formar un grupo ciclopropilenilo, ciclobutilenilo u oxetanilo; y

cada uno de R⁷ y R^{7'} es independientemente hidrógeno, -R, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R o -SO₂R; o R⁷ y R^{7'} se toman juntos para formar un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, o un anillo heterocíclico monocíclico insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

2. Un compuesto de fórmula III:



III

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

R¹ es hidrógeno o C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R o -SO₂R;

R² es Hy, donde Hy se selecciona entre un anillo heterocíclico monocíclico de 4-8 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros que tiene de 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre 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 entre nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros que tiene de 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

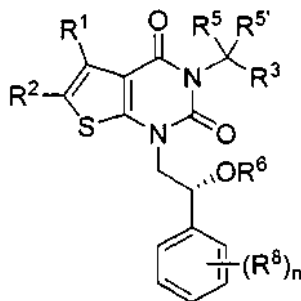
R³ es hidrógeno, halógeno, -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, -SO₂R, -B(OH)₂ o un anillo opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada uno de R⁵ y R⁵ⁱ es independientemente -R, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R o -SO₂R; o R⁵ y R⁵ⁱ se toman juntos para formar un grupo ciclopropileno, ciclobutileno u oxetanol;

R⁶ es -R, -C(O)N(R)₂, o -C(O)R;

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

3. Un compuesto de fórmula IV:



IV

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

R¹ es hidrógeno o C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R o -SO₂R;

R² es Hy, donde Hy se selecciona entre un anillo heterocíclico monocíclico de 4-8 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros que tiene de 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre 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 entre nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre 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;

R³ es hidrógeno, halógeno, -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -

OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, -SO₂R, -B(OH)₂, o un anillo opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

5 cada uno de R⁵ y R^{5'} es independientemente -R, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R o -SO₂R; o R⁵ y R^{5'} se toman juntos para formar un grupo ciclopropileno, ciclobutileno u oxetanilo;

R⁶ es -R, -C(O)N(R)₂ o -C(O)R;

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

10 4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, en el que R¹ es metilo o trifluorometilo.

15 5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 o 4, en el que R² es oxazolilo.

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 o 4, en el que R³ es tetrazolilo, -C(O)OR, -C(O)N(R)₂ o -OR.

20 7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5 o 6, en el que R⁵ y R^{5'} son cada uno metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7, en el que R³ es -C(O)OR o -C(O)N(R)₂, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7, en el que R³ es -C(O)OH, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 10. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9, y un soporte, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptables.

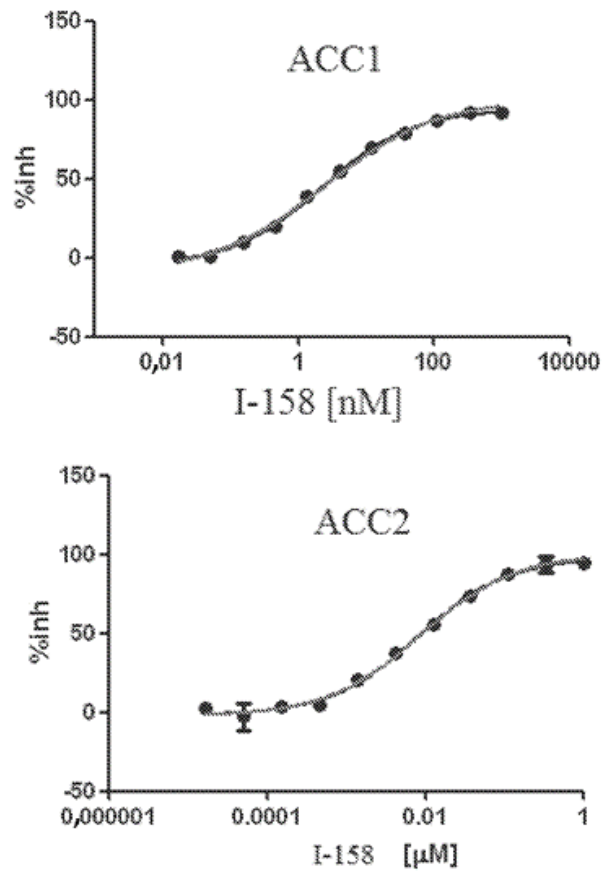


Figura 1. Curvas de inhibición de las enzimas ACC1 y ACC2 para el compuesto I-158.

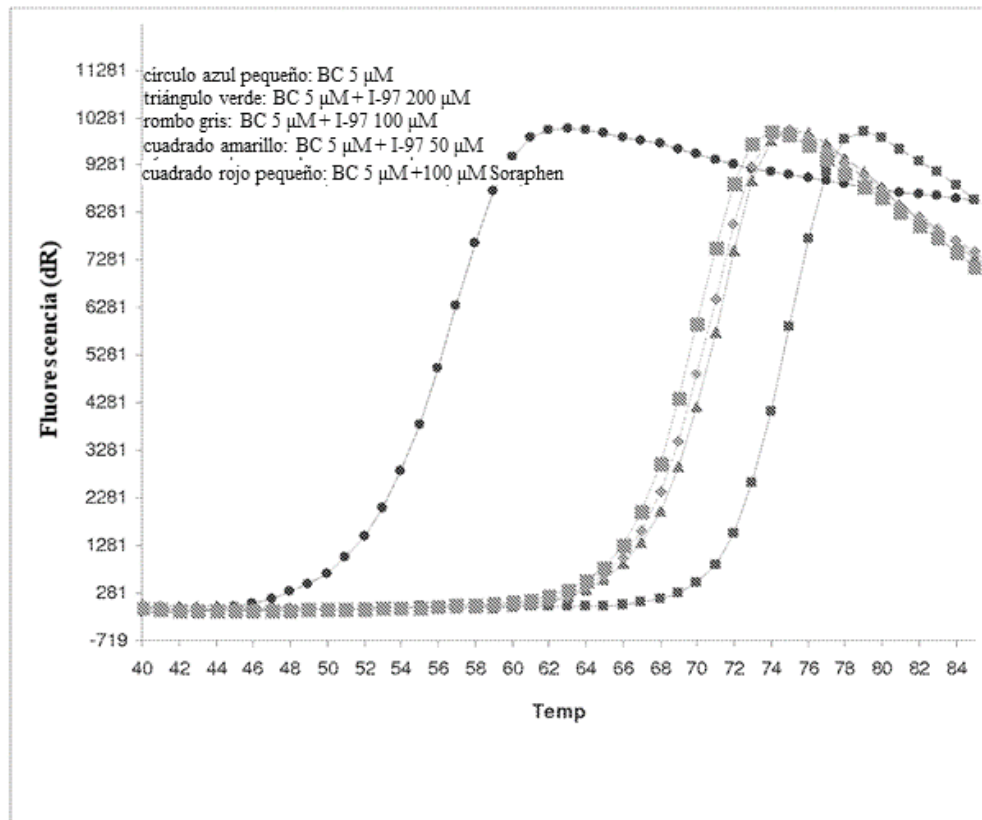


Figura 2. Resultados del ensayo de desplazamiento térmico para el compuesto I-97 contra el dominio biotina carboxilasa de ACC2

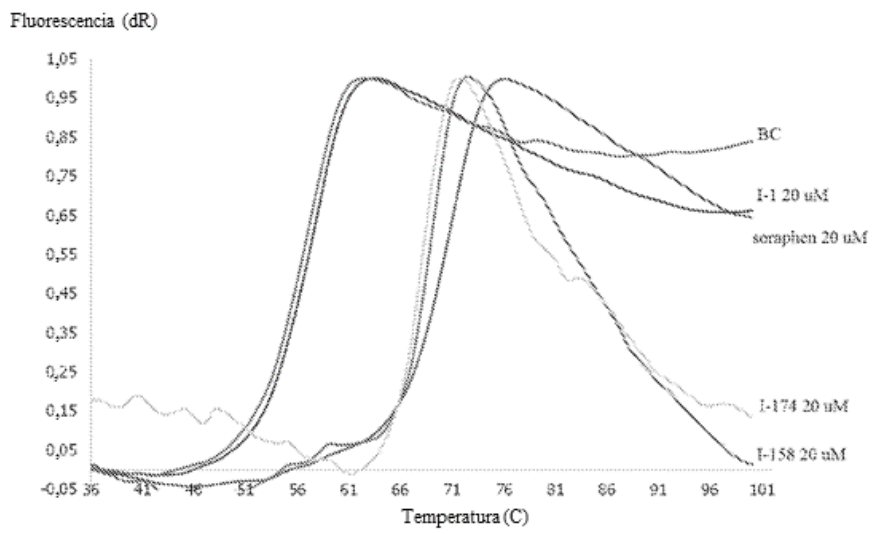


Figura 3. Resultados de un ensayo de desplazamiento térmico para los compuestos I-1, I-158, I-174, y Soraphen A contra el dominio Biotina Carboxilasa de ACC2.

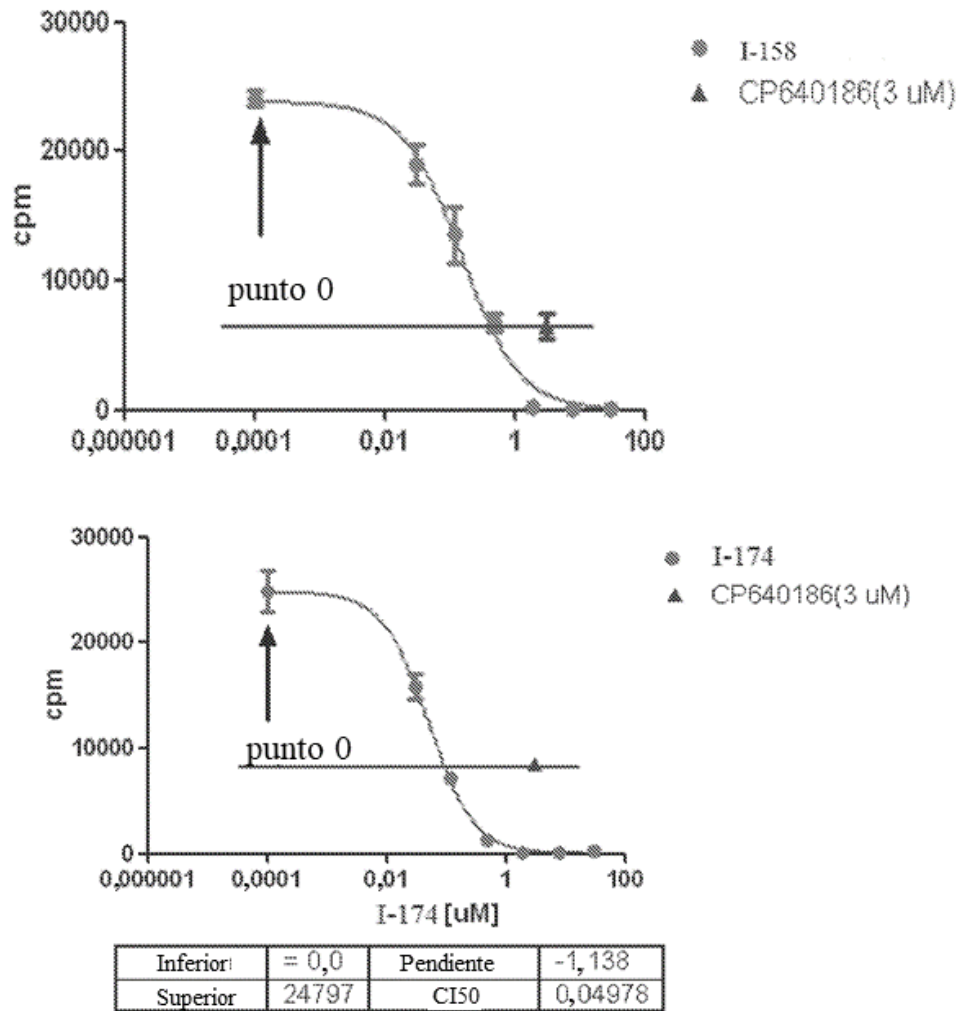


Figura 4. Resultados de un ensayo de incorporación de $[^{14}\text{C}]$ -acetato en células HepG2 para los compuestos I-158, I-174 y CP640186.

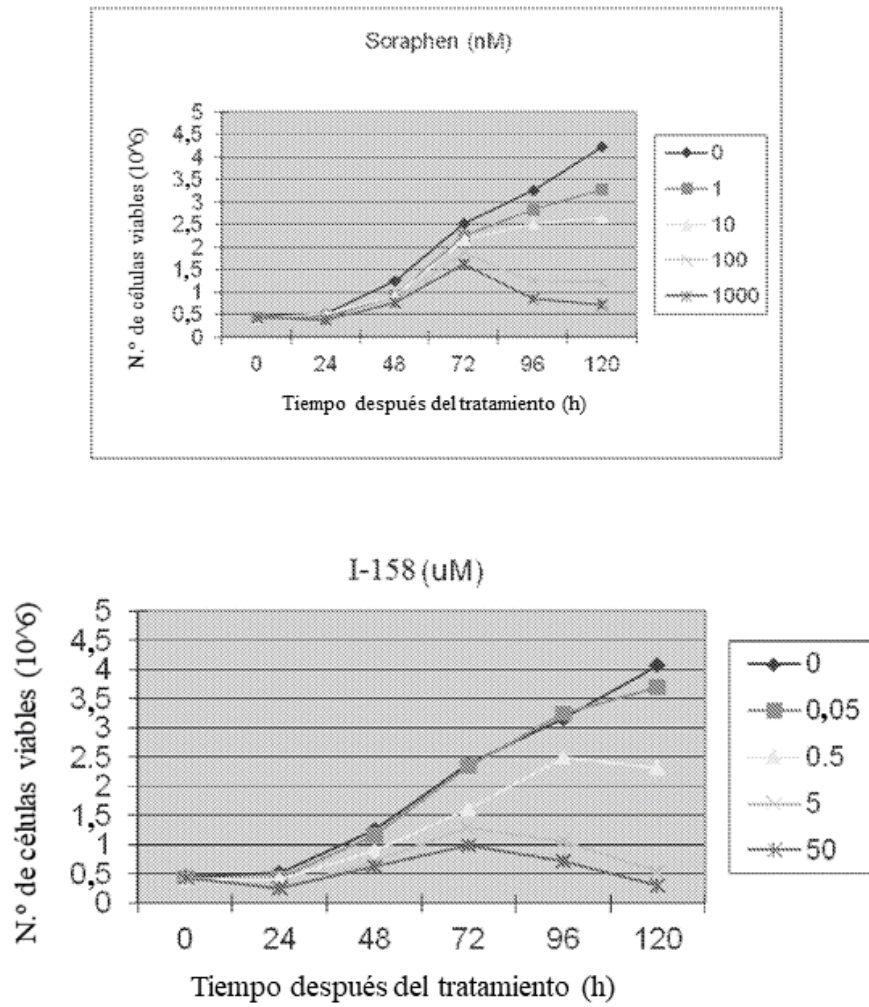


Figura 5. Resultados de un ensayo de viabilidad en células cancerosas LnCAP (próstata) para I-158 y Soraphen A.

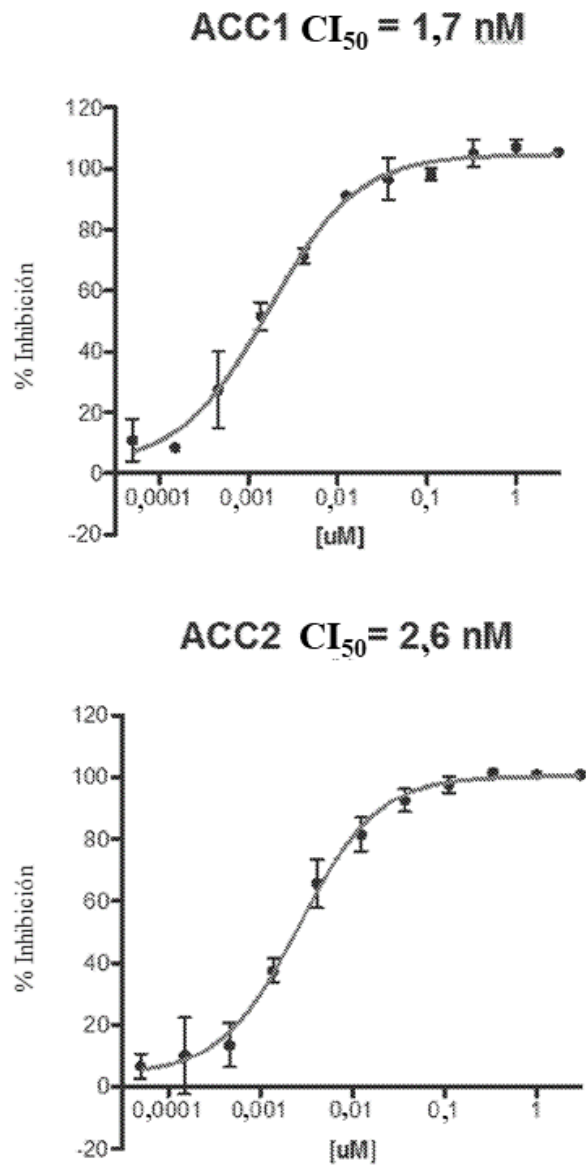


Figura 6. Curvas de inhibición de enzimas para el compuesto I-181 contra ACC1 y ACC2 in vitro.

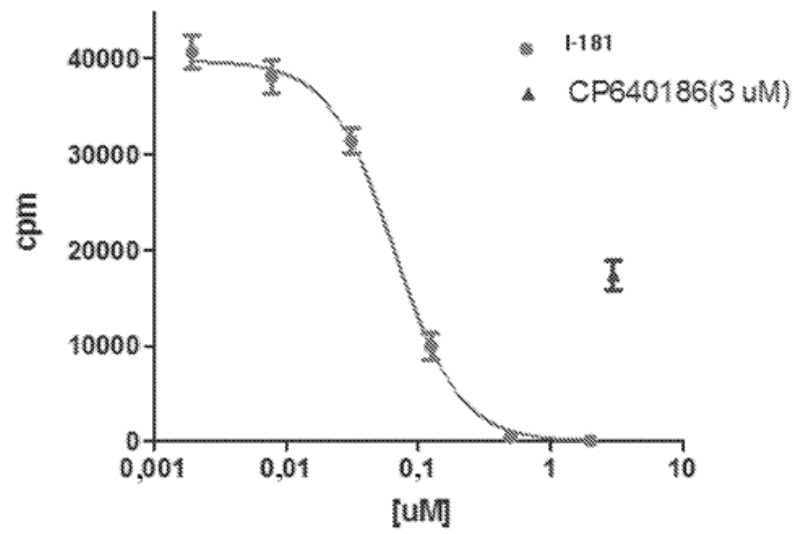
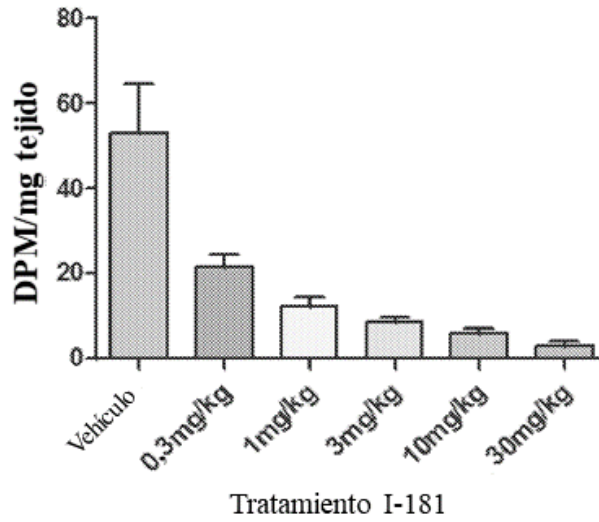
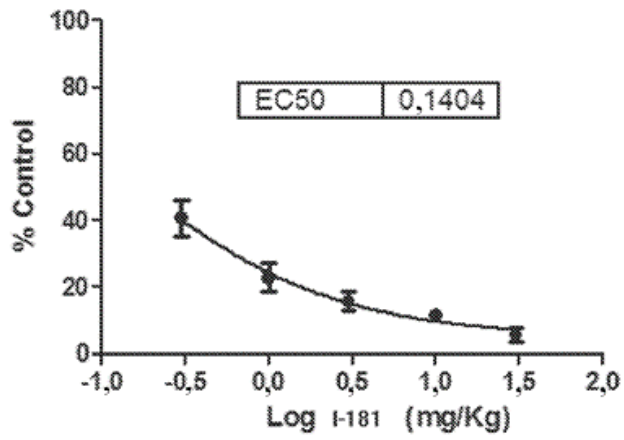


Figura 7. Inhibición de la síntesis de ácidos grasos en células Hep-G2 mediante el compuesto I-181, medido según la incorporación de [14 C]-acetato.

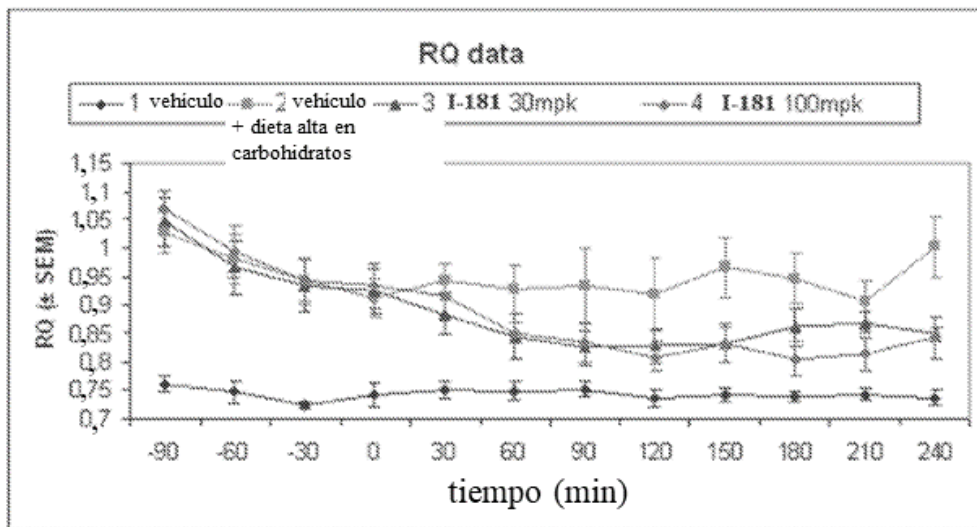
8265-613 (Promedios grupo dosis)



8265-613: Efectos de variar la dosis de I-181

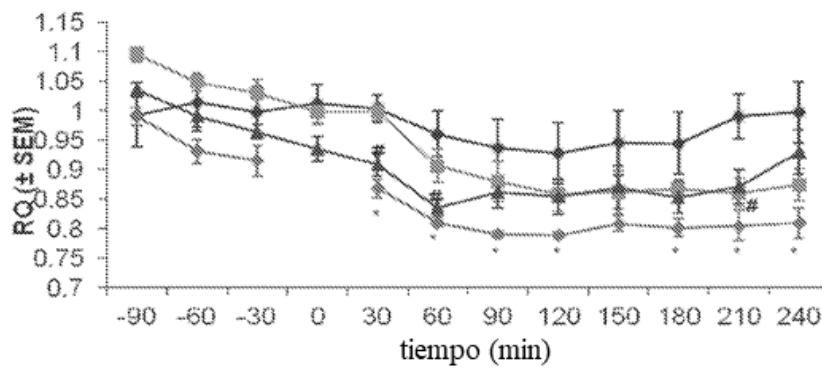


La **Figura 8** representa gráficamente la inhibición de la síntesis de ácidos grasos en ratas mediante el compuesto I-181, que muestra un valor DE_{50} menor de 0,3 mg/kg.

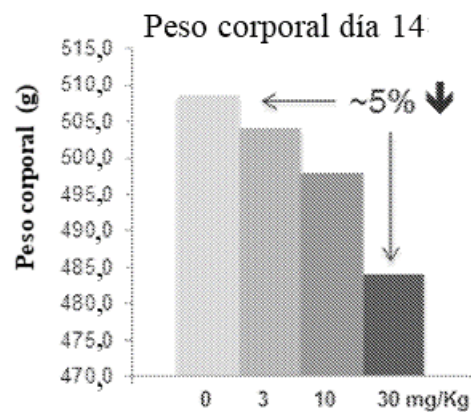


La **Figura 9** representa gráficamente los resultados de un estudio del cociente respiratorio (RQ) que mide la relación entre la producción de CO₂ y el consumo de O₂ en ratas, usando el compuesto I-181 en dosis de 30 y 100 mg/kg de peso corporal.

Datos RQ en rata, 3, 10, 30 mpk PO

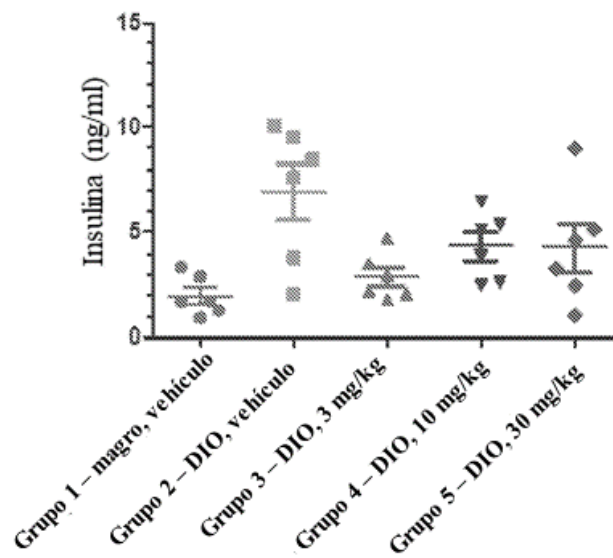


La **Figura 10** representa gráficamente los resultados de un estudio del cociente respiratorio (RQ) que mide la relación entre la producción de CO_2 y el consumo de O_2 en ratas, usando el compuesto I-181 en dosis de 3 mg/kg (cuadrados rosas), 10 mg/kg (triángulos azules) y 30 mg/kg (rombos rojos) de peso corporal o solo el vehículo (rombo azul oscuro)

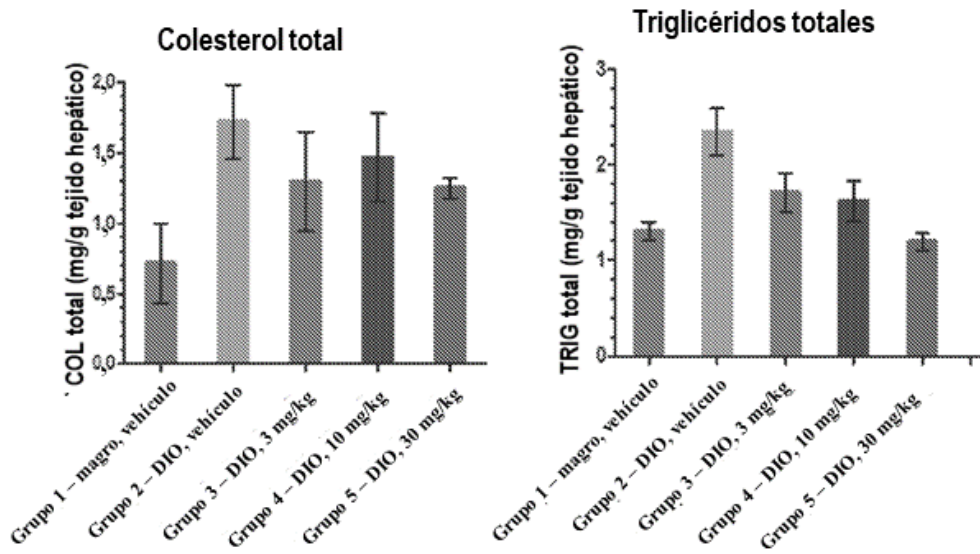


La **Figura 11** representa gráficamente los resultado de un experimento de aumento de peso con obesidad inducida por dieta alta en grasas (DIO), en el que ratas se trataron con 3, 10, o 30 mg/Kg de I-181. Los resultados muestran que las ratas tratadas con una dosis de 30 mg/kg oralmente cuatro veces al día aumentaron aproximadamente un 5% menos el peso corporal después de 14 días con respecto a las ratas de control

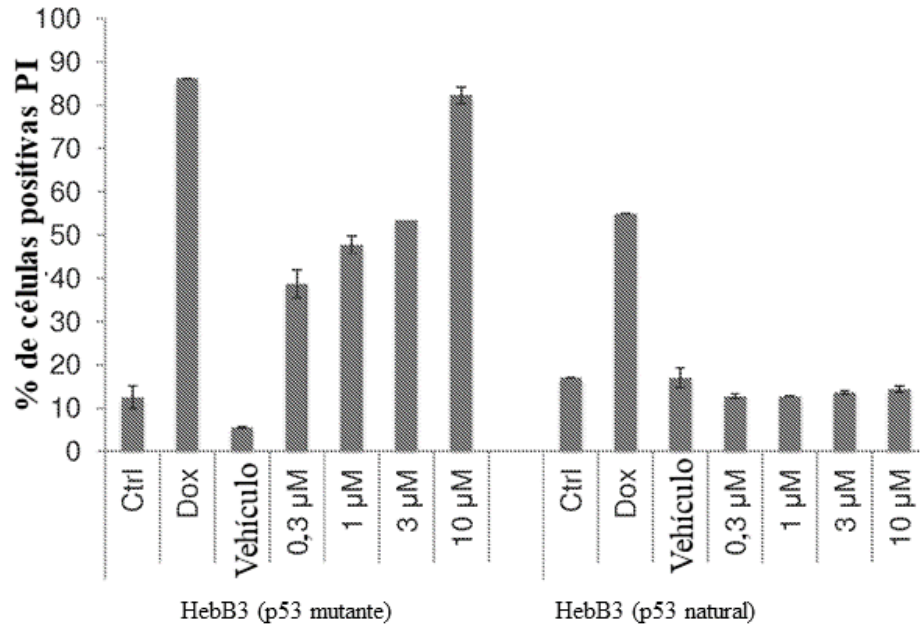
Insulina
(muestra de sangre final día 15)



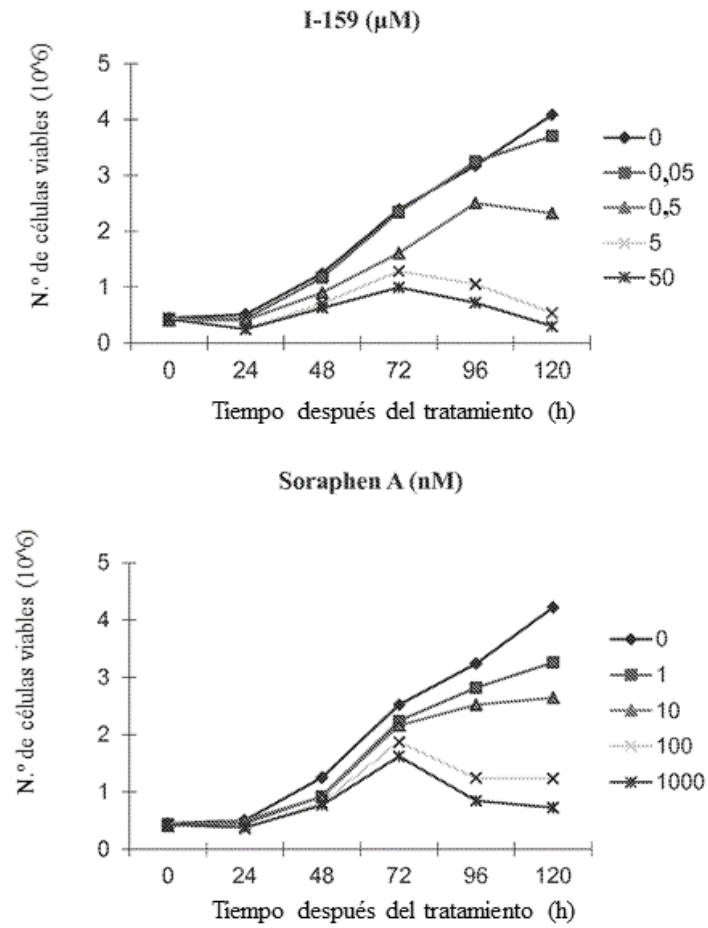
La **Figura 12** representa gráficamente los resultados de un experimento de reducción en el nivel de insulina, en el que las ratas con obesidad inducida por dieta alta en grasas (DIO) se trataron con 3, 10, o 30 mg/kg de I-181. Los resultados muestran que las ratas tratadas con una dosis de 30 mg/kg de I-181 oralmente cuatro veces al día mostraron niveles de insulina menores después de 15 días que las ratas del control.



La **Figura 12** resultados de un experimento de medición de colesterol y triglicéridos hepáticos, en el que las ratas con obesidad inducida por dieta alta en grasas (DIO) se trataron 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 oralmente cuatro veces al día mostraron niveles menores de colesterol y triglicéridos en el hígado que las ratas del control.

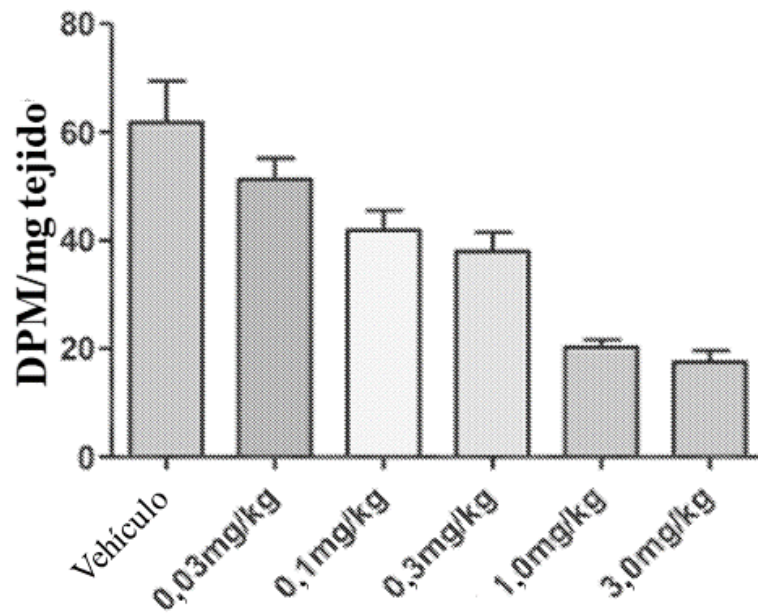


La **Figura 14** representa gráficamente los resultados de un experimento que mide la inducción de muerte celular en líneas de tumor hepatocelular de tipo natural y p53 mutante (HepG2 y HepB3) tras la administración del compuesto I-248 y doxiciplina como control positivo. Los resultados muestran la diferente sensibilidad respecto a la inhibición de ACC1 y ACC2 y que el compuesto I-246 muestra una CE_{50} de 8 nM en células HepG2 naturales.



La **Figura 15** representa gráficamente los resultados de un experimento que mide la muerte celular en una línea tumoral de adenocarcinoma de próstata sensible a andrógenos humano (LNCaP) tras la administración del compuesto I-159 o Soraphen A. Estos resultados muestran la muerte celular dependiente de la dosis para ambos compuestos

**8273465 : Promedio ácido graso
Recuento por grupo de dosis**



Tratamiento

La **Figura 16** representa gráficamente los resultados de un experimento que mide la síntesis de ácidos grasos (AG) en ratas tras la administración del compuesto I-278. Estos resultados muestra una disminución de la síntesis de AG dependiente de la dosis.