

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 262**

51 Int. Cl.:  
**C07D 207/38** (2006.01) **C07D 403/06** (2006.01) **A61P 31/18** (2006.01)  
**C07D 403/04** (2006.01) **A61K 31/366** (2006.01)  
**C07D 405/04** (2006.01) **A61K 31/4015** (2006.01)  
**C07D 405/06** (2006.01) **A61K 31/4025** (2006.01)  
**C07D 413/04** (2006.01) **A61K 31/4155** (2006.01)  
**C07D 401/04** (2006.01) **A61K 31/4178** (2006.01)  
**C07D 413/06** (2006.01) **A61K 31/42** (2006.01)  
**C07D 407/06** (2006.01) **A61K 31/43** (2006.01)  
**C07D 417/06** (2006.01) **A61K 31/44** (2006.01)  
**C07D 409/06** (2006.01) **A61K 31/50** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **02749384 .0**
- 96 Fecha de presentación: **08.08.2002**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1422218**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.05.2004**

54 Título: **Agente antiviral**

30 Prioridad:  
**10.08.2001 JP 2001245071**  
**05.12.2001 JP 2001370860**  
**28.06.2002 JP 2002191483**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**19.06.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**19.06.2012**

73 Titular/es:  
**SHIONOGI & CO., LTD.**  
**1-8, DOSHOMACHI 3-CHOME, CHUO-KU**  
**OSAKA-SHI, OSAKA 541-0045, JP**

72 Inventor/es:  
**KIYAMA, Ryuichi,;**  
**KANDA, Yasuhiko,;**  
**TADA, Yukio,;**  
**FUJISHITA, Toshio,;**  
**KAWASUJI, Takashi,;**  
**TAKECHI, Shozo, y**  
**FUJI, Masahiro,**

74 Agente/Representante:  
**Arias Sanz, Juan**

ES 2 383 262 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

Agente antiviral

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a un agente antiviral, especialmente, a un compuesto que tiene una hidroxí- $\alpha$ -cetona  $\alpha$ - $\beta$  insaturada como estructura parcial, y a una composición farmacéutica como inhibidor de la integrasa que contiene el mismo.

**Antecedentes de la técnica**

10 Entre los virus, se sabe que el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), un tipo de retrovirus, provoca el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA). El agente terapéutico para el SIDA se selecciona principalmente del grupo de inhibidores de la transcriptasa inversa (por ejemplo, AZT, 3TC) e inhibidores de la proteasa (por ejemplo, Indinavir), pero se ha comprobado que van acompañados de efectos secundarios tales como nefropatía y la aparición de virus resistentes. Por tanto, se ha deseado el desarrollo de agentes anti-VIH que tengan otro mecanismo de acción.

15 Por otro lado, se notifica que una terapia de combinación es eficaz en el tratamiento del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida debido a la frecuente aparición del mutante resistente en Balzarini, J. *et al*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1996, 93, págs. 13152-13157. Se usan clínicamente inhibidores de la transcriptasa inversa e inhibidores de la proteasa como agentes anti-VIH, sin embargo, agentes que tienen el mismo mecanismo de acción muestran a menudo resistencia cruzada o sólo una actividad adicional. Por tanto, se desean agentes anti-VIH que tengan otro mecanismo de acción.

20 Los ejemplos del inhibidor de la integrasa incluyen ácidos 1,3-dioxobutanoico y 1,3-propanodionas descritos en los documentos WO99/50245, WO99/62520, WO99/62897, WO99/62513, WO00/39086 y WO01/00578. Otro inhibidor de la integrasa es un derivado del ácido acrílico descrito en el documento WO01/17968. Los otros tipos notificados recientemente son derivados de aza- o poliazanaftalenilcarboamida descritos en los documentos WO2002/30426, WO2002/30930, WO2002/30931 y WO2002/36734.

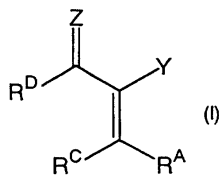
25 Un compuesto que tiene una estructura similar al compuesto de la presente invención es un derivativo de 3-carboamida-4-hidroxi-5-oxo-3-pirrolina N-sustituida con un efecto antiinflamatorio descrito en Eur. J. Med. Chemical-Chim. Ther. (1979), 14(2), 189-190. Pharmazie (1997), 52(4), 276-278 da a conocer un derivado de 1-metil-4-arylcarbamido-2,3-dioxopirrolidina como producto intermedio. El documento WO92/06954 da a conocer un derivado de pirrolizindiona con un efecto inhibidor sobre la aldosa reductasa. J. Med. Chemical (1976), 19(1), 172-173 da a conocer un derivado de 4,5-dioxopirrolidin-3-carboxianilida N-sustituida con efecto antiinflamatorio. Journal of Physical Chemistry A (2002), 106(11), 2497-2504 da a conocer un derivado de pirimidina sin mencionar ningún uso farmacéutico.

30 T'ai-wan K'b Hsueh (1997), 31(3-4), 130-135 da a conocer 3-hidroxi-7-(fenilmetoxi)-2-(2-quinolinil)-4H-1-benzopiran-4-ona. Los ejemplos de un compuesto que tiene una estructura de "4H-1-benzopiran-4-ona" incluyen un derivado flavonoide con actividad anti-VIH descrito en (1) J. Nat. Prod. (2001), 64(4), 546-548, (2) Anticancer Res. (2000), 20(4), 2525-2536, (3) documento WO98/11889, (4) Pharmazie (1998), 53(8), 512-517, aunque no se menciona en este documento el mecanismo de acción.

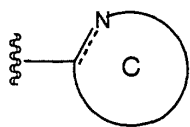
**Descripción de la invención**

En las circunstancias anteriores, se ha deseado el desarrollo de un inhibidor de la integrasa novedoso.

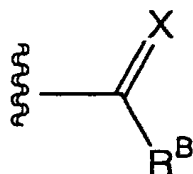
40 Los presentes inventores han estudiado intensamente para encontrar un agente antiviral novedoso, el siguiente compuesto (I), o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene un actividad inhibitoria de la integrasa;



45 (en la que  $R^C$  y  $R^D$  tomados junto con los átomos de carbono vecinos forman un anillo de 5 a 6 miembros que puede contener un(os) heteroátomo(s) de N y/u O y puede estar condensados con un anillo de benceno, Y es hidroxilo, Z es O;  $R^A$  es un grupo mostrado por



(en la que el anillo C es un heterociclo aromático que contiene N de 5 a 6 miembros que puede contener de 1 a 4 átomos de O, S y/o N, en el que al menos un átomo vecino al átomo en la posición de unión es un átomo de N no sustituido; la línea discontinua muestra la presencia o ausencia de un enlace) o por



5

(en la que X es O; R<sup>B</sup> es amino;

10 al menos uno de los anillos formados por R<sup>C</sup> y R<sup>D</sup>, el anillo C y R<sup>B</sup> está sustituido con un grupo de -Z<sup>1</sup>-Z<sup>2</sup>-Z<sup>3</sup>-R<sup>1</sup> (en el que Z<sup>1</sup> y Z<sup>3</sup> son cada uno independientemente un enlace, alquileo o alquenileno; Z<sup>2</sup> es un enlace, alquileo, alquenileno, -CH(OH)-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>-, -NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>-, -O-, -NR<sup>2</sup>-, -NR<sup>2</sup>CO-, -CONR<sup>2</sup>-, -C(=O)-O-, -O-C(=O) o -CO-; R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo o heteroarilo; R<sup>1</sup> es cicloalquilo, arilo o heteroarilo, estando R<sup>1</sup> opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

15 el anillo formado por R<sup>C</sup> y R<sup>D</sup> está opcionalmente sustituido con un sustituyente que no interfiere seleccionado de hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo o naftilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), amino, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> o hidroxilo, y el anillo C o R<sup>B</sup> está opcionalmente sustituido con un sustituyente que no interfiere seleccionado de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, halógeno e hidroxilo, en cualquier posición distinta de aquella en la que se ubica el grupo de Z<sup>1</sup>-Z<sup>2</sup>-Z<sup>3</sup>-R<sup>1</sup> (en el que Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup> y R<sup>1</sup> son los mismos tal como se definió anteriormente);

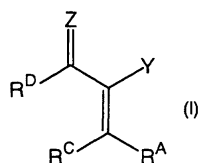
20 o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de una composición farmacéutica para prevenir o tratar una enfermedad viral.

25 Los presentes inventores encontraron además que el compuesto de la presente invención y una composición farmacéutica que contiene el mismo son útiles como agente antiviral, agente antirretroviral, agente anti-VIH, agente anti-VLTH-1 (virus de la leucemia de células T humanas tipo 1), agente anti-VIF (virus de la inmunodeficiencia felina) y agente anti-VIS (virus de la inmunodeficiencia del simio), esp., agente anti-VIH e inhibidor de la integrasa, mediante lo cual se logra la presente invención.

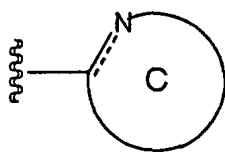
30 El presente compuesto, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una composición farmacéutica que contiene el mismo son útiles como principio activo, agente antiviral, agente anti-VIH, inhibidor de la integrasa y mezcla anti-VIH. Estos son útiles como agente anti-VIH así como agente anti-SIDA para enfermedades tales como SIDA, su síndrome clínico relacionado, por ejemplo, complicación relacionada con el SIDA (CAS), linfadenopatía generalizada persistente (LPG), sarcoma de Kaposi, neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, púrpura trombocitopenica súbita, síntoma neurológico relacionado con el SIDA, por ejemplo, complicaciones de demencia del SIDA, encefalopatía asociada a SIDA, esclerosis múltiple o paraparesia espástica tropical, y síntoma positivo para VIH y positivo para anticuerpos anti-VIH en pacientes asintomáticos.

La presente invención se refiere a:

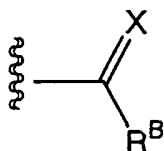
35 (1) el uso de un compuesto de fórmula (I):



(en la que R<sup>C</sup> y R<sup>D</sup> tomados junto con los átomos de carbono vecinos forman un anillo de 5 a 6 miembros que puede contener un(os) heteroátomo(s) de N y/u O y puede estar condensado con un anillo de benceno, Y es hidroxilo; Z es O; R<sup>A</sup> es un grupo mostrado por



(en la que el anillo C es un heterociclo aromático que contiene N de 5 a 6 miembros que puede contener de 1 a 4 átomos de O, S y/o N, en el que al menos un átomo vecino al átomo en la posición de unión es un átomo de N no sustituido; la línea discontinua muestra la presencia o ausencia de un enlace) o por



5

(en la que X es O;  $R^B$  es amino;

10 al menos uno de los anillos formados por  $R^C$  y  $R^D$ , el anillo C y  $R^B$  está sustituido con un grupo de  $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (en el que  $Z^1$  y  $Z^3$  son cada uno independientemente un enlace, alquileo o alquenileo;  $Z^2$  es un enlace, alquileo, alquenileo,  $-\text{CH}(\text{OH})-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{SO}-$ ,  $-\text{SO}_2-$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^2-$ ,  $-\text{NR}^2\text{SO}_2-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{NR}^2-$ ,  $-\text{NR}^2\text{CO}-$ ,  $-\text{CONR}^2-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$ ,  $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})$  o  $-\text{CO}-$ ;  $R^2$  es hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo o heteroarilo;  $R^1$  es cicloalquilo, arilo o heteroarilo, estando  $R^1$  opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ , haloalquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ , halógeno o alcoxilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ ;

15 el anillo formado por  $R^C$  y  $R^D$  está opcionalmente sustituido con un sustituyente que no interfiere seleccionado de hidrógeno, halógeno, alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ , cicloalquilo  $\text{C}_3-\text{C}_6$ , fenilo o naftilo, alcoxilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ , alcoxilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ -alquilo( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ), amino, hidroxialquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ , alquenilo  $\text{C}_2-\text{C}_8$  o hidroxilo, y el anillo C o  $R^B$  está opcionalmente sustituido con un sustituyente que no interfiere seleccionado de hidrógeno, alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ , amino, halógeno e hidroxilo, en cualquier posición distinta de aquella en la que se ubica el grupo de  $Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (en el que  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$  y  $R^1$  son los mismos tal como se definió anteriormente);

20 o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de una composición farmacéutica para prevenir o tratar una enfermedad viral.

En detalle, la invención se refiere a los siguientes puntos (2) a (7).

(2) Uso según 1, en el que el anillo formado por  $R^C$  y  $R^D$  es un anillo de 5 miembros que contiene un(os) heteroátomo(s) de N.

25 (3) Uso según 1, en el que el anillo formado por  $R^C$  y  $R^D$  es un anillo de 6 miembros que contiene un(os) heteroátomo(s) de O y está condensado con el anillo de benceno.

(4) Uso según 1, en el que el anillo formado por  $R^C$  y  $R^D$  es un anillo de 6 miembros que contiene un(os) heteroátomo(s) de N y está condensado con un anillo de benceno.

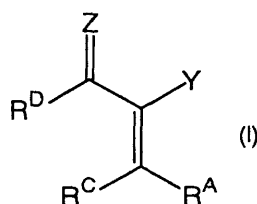
(5) Uso según 1, en el que el anillo formado por  $R^C$  y  $R^D$  es un anillo de 6 miembros que contiene un(os) heteroátomo(s) de O.

30 (6) Uso según 1, en el que el anillo formado por  $R^C$  y  $R^D$  es un anillo de 6 miembros que contiene un(os) heteroátomo(s) de N.

(7) Uso según 1, en el que el anillo formado por  $R^C$  y  $R^D$  es un carbociclo de 6 miembros.

La presente invención se explica en detalle a continuación.

Las características de un compuesto de fórmula (I):



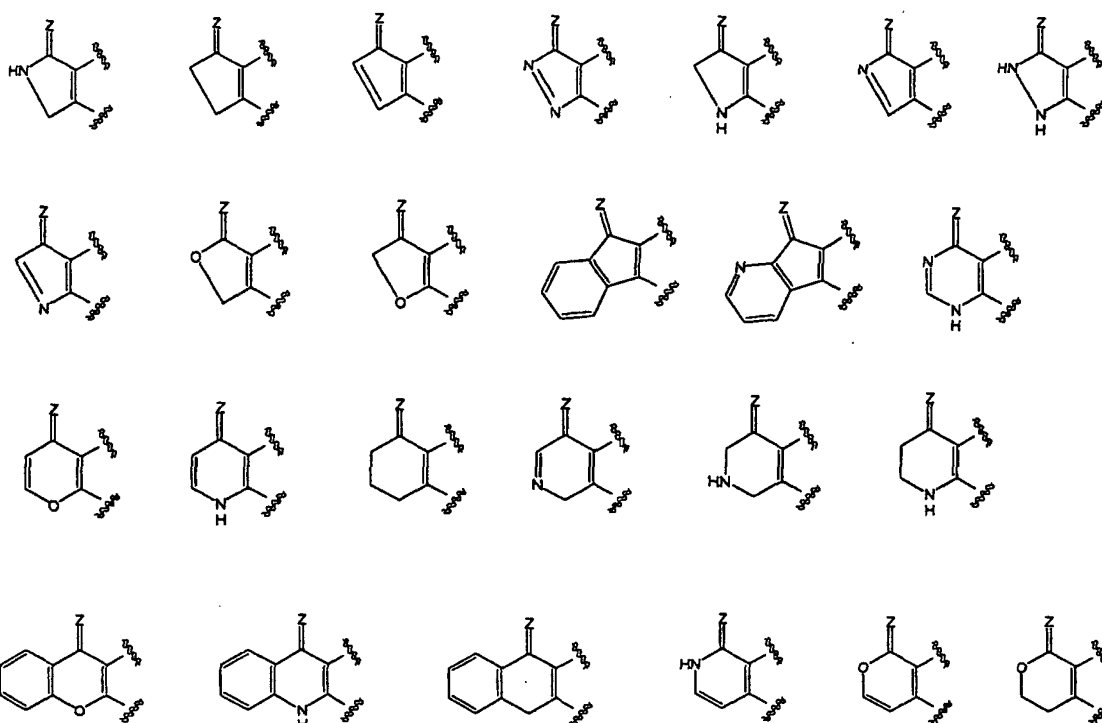
35

(en la que,  $R^C$ ,  $R^D$ , Y, Z y  $R^A$  son los mismos tal como se definió anteriormente):

Los anillos preferidos formados por R<sup>C</sup> y R<sup>D</sup> son los siguientes casos. El heteroarilo usado a continuación se refiere a un anillo que contiene de 1 a 4 heteroátomo(s) (N, O o S).

- 1) el anillo formado por R<sup>C</sup> y R<sup>D</sup> es un heterociclo de 5 ó 6 miembros que puede contener un átomo de O y/o N,
- 2) el anillo formado por R<sup>C</sup> y R<sup>D</sup> es un heterociclo de 5 ó 6 miembros que contiene un átomo de O y/o N,
- 5 3) el anillo formado por R<sup>C</sup> y R<sup>D</sup> es un heterociclo de 5 ó 6 miembros que contiene un átomo de N,
- 4) el anillo formado por R<sup>C</sup> y R<sup>D</sup> es un heterociclo de 5 ó 6 miembros que contiene un átomo de O,
- 5) el anillo formado por R<sup>C</sup> y R<sup>D</sup> es un heterociclo de 5 miembros que contiene un átomo de N,
- 6) el anillo formado por R<sup>C</sup> y R<sup>D</sup> es un heterociclo de 6 miembros que contiene un átomo de O,
- 7) el anillo formado por R<sup>C</sup> y R<sup>D</sup> es un carbociclo de 6 miembros, y
- 10 8) el anillo es un heterociclo que consiste en el anillo anterior 1) a 7) condensado con un anillo de benceno.

Los ejemplos del anillo formado por R<sup>C</sup> y R<sup>D</sup> incluyen los siguientes:



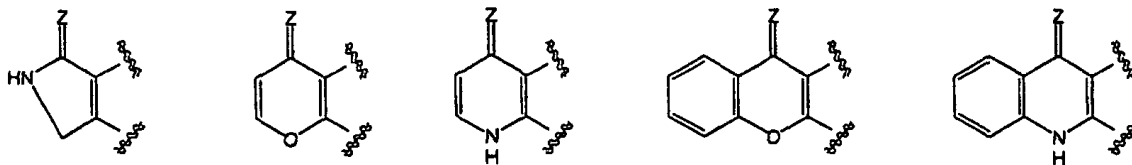
15

(en los que Z es el mismo que anteriormente (1))

Entre lo anterior, se prefieren lo siguientes:

- 1) el anillo es un heterociclo que contiene N de 5 miembros,
- 2) el anillo es un heterociclo que contiene O de 6 miembros,
- 20 3) el anillo es un heterociclo que contiene N de 6 miembros,
- 4) el anillo es un heterociclo que contiene O de 6 miembros condensado con un anillo de benceno, y
- 5) el anillo es un heterociclo que contiene N de 6 miembros condensado con un anillo de benceno,

Se muestran a continuación anillos preferidos adicionales



El anillo formado por  $R^C$  y  $R^D$  puede estar sustituido, en cualquier posición sustituible del átomo de C o átomo de N que construye el anillo, con un grupo de fórmula:  $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (en la que  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$  y  $R^1$  son los mismos tal como se definió anteriormente) o un sustituyente que no interfiere tal como se definió anteriormente.

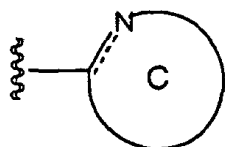
- 5 El compuesto de fórmula (I) se caracteriza porque al menos uno de los anillos formados por  $R^C$  y  $R^D$ , el anillo C y  $R^B$  está sustituido con un grupo de fórmula:  $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (en la que  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$  y  $R^1$  son los mismos tal como se definió anteriormente.).

Se muestran a continuación ejemplos preferibles de  $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (en el que,  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$  y  $R^1$  son los mismos tal como se definió anteriormente)

- 10 1)  $Z^1$  y  $Z^3$  son enlaces,  
 2)  $Z^1$  y  $Z^3$  son enlaces,  $Z^2$  es un enlace,  $-CO-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO_2$  o alquileo inferior (esp.,  $-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_2-$ ),  
 3)  $Z^1$  y  $Z^3$  son enlaces,  $Z^2$  es un enlace,  $-CO-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO_2$  o alquileo inferior (esp.,  $-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_2-$ ),  $R^1$  es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido,  
 4)  $Z^1$  y  $Z^3$  son enlaces,  $Z^2$  es  $-SO_2-$ ,  $-CH_2$  o  $-C_2H_4-$ ,  $R^1$  es arilo opcionalmente sustituido (esp., fenilo),
- 15 5)  $Z^1$  es un enlace o alquileo,  $Z^3$  es un enlace,  $Z^2$  es alquilenilo, alquileo u  $-O-$ ,  $R^1$  es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido,  
 6)  $Z^1$  es un enlace o alquileo,  
 7)  $Z^1$  es un enlace,  
 8)  $Z^2$  es un enlace, alquileo,  $-SO_2$  u  $-O-$ ,
- 20 9)  $Z^2$  es un enlace, alquileo u  $-O-$ ,  
 10)  $Z^2$  es alquileo u  $-O-$ ,  
 11)  $Z^3$  es un enlace o alquileo,  
 12)  $R^1$  es cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, tal como se definió anteriormente
- 25 13)  $R^1$  es arilo opcionalmente sustituido,  
 14)  $Z^1$  y  $Z^3$  son enlaces,  $Z^2$  es alquileo,  $R^1$  es arilo opcionalmente sustituido,  
 15)  $Z^1$  es un enlace o alquileo,  $Z^3$  es un enlace,  $Z^2$  es alquilenilo, alquileo,  $-S$  u  $-O-$ ,  $R^1$  es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido,
- 30 16)  $Z^1$  y  $Z^3$  son cada uno independientemente un enlace o alquileo;  $Z^2$  es un enlace u  $-O-$ ;  $R^1$  es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido,  
 17)  $Z^1$ ,  $Z^2$  y  $Z^3$  no son enlaces al mismo tiempo,  
 18)  $R^1$  es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno,  $Z^1$  es un enlace,  $Z^2$  es alquileo u  $-O-$ ,  $Z^3$  es un enlace o alquileo,  
 19)  $R^1$  es 4-fluorofenilo,  $Z^1$  es un enlace,  $Z^2$  es alquileo u  $-O-$ ,  $Z^3$  es un enlace o alquileo.
- 35 Los ejemplos de la fórmula:  $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  incluyen fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-metilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-hidroxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-bromofenilo, 4-bifenilo, bencilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2-clorobencilo, 3-clorobencilo, 4-clorobencilo, 2,4-difluorobencilo, 2,6-difluorobencilo, 2,5-difluorobencilo, 3,4-difluorobencilo, 3,6-difluorobencilo, 4-metilbencilo, 3-trifluorometilbencilo, 4-trifluorometilbencilo, 4-hidroxibencilo, 4-metoxibencilo, 4-bromobencilo, 4-fenilbencilo, 2-feniletilo, 2-(2-
- 40

5 fluorofenil)etilo, 2-(3-fluorofenil)etilo, 2-(4-fluorofenil)etilo, 2-(2-clorofenil)etilo, 2-(3-clorofenil)etilo, 2-(4-clorofenil)etilo, 2-(2,4-difluorofenil)etilo, 2-(2,6-difluorofenil)etilo, 2-(2,5-difluorofenil)etilo, 2-(3,4-difluorofenil)etilo, 2-(4-metilfenil)etilo, 2-(3-trifluorometilfenil)etilo, 2-(4-trifluorometilfenil)etilo, 2-(4-hidroxifenil)etilo, 2-(4-metoxifenil)etilo, 2-(4-bromofenil)etilo, 2-(4-bifenil)etilo, bencenosulfonilo, 2-fluorobencenosulfonilo, 3-fluorobencenosulfonilo, 4-fluorobencenosulfonilo, 2-clorobencenosulfonilo, 3-clorobencenosulfonilo, 4-clorobencenosulfonilo, 2,4-difluorobencenosulfonilo, 2,6-difluorobencenosulfonilo, 2,5-difluorobencenosulfonilo, 3,4-difluorobencenosulfonilo, 4-metilbencenosulfonilo, 3-trifluorometilbencenosulfonilo, 4-trifluorometilbencenosulfonilo, 4-hidroxibencenosulfonilo, 4-metoxibencenosulfonilo, 4-bromobencenosulfonilo, 4-fenilbencenosulfonilo, feniltio, 2-fluorofeniltio, 3-fluorofeniltio, 4-fluorofeniltio, 2-clorofeniltio, 3-clorofeniltio, 4-clorofeniltio, 2,4-difluorofeniltio, 2,6-difluorofeniltio, 2,5-difluorofeniltio, 3,4-difluorofeniltio, 4-metilfeniltio, 3-trifluorometilfeniltio, 4-trifluorometilfeniltio, 4-hidroxifeniltio, 4-metoxifeniltio, 4-bromofeniltio, 4-bifeniltio, fenoxilo, 2-fluorofenoxilo, 3-fluorofenoxilo, 4-fluorofenoxilo, 2-clorofenoxilo, 3-clorofenoxilo, 4-clorofenoxilo, 2,4-difluorofenoxilo, 2,6-difluorofenoxilo, 2,5-difluorofenoxilo, 3,4-difluorofenoxilo, 4-metilfenoxilo, 3-trifluorometilfenoxilo, 4-trifluorometilfenoxilo, 4-hidroxifenoxilo, 4-metoxifenoxilo, 4-bromofenoxilo, 4-fenilfenoxilo, benzoílo, 2-fluorobenzoílo, 3-fluorobenzoílo, 4-fluorobenzoílo, 2-clorobenzoílo, 3-clorobenzoílo, 4-clorobenzoílo, 2,4-difluorobenzoílo, 2,6-difluorobenzoílo, 2,5-difluorobenzoílo, 3,4-difluorobenzoílo, 4-metilbenzoílo, 3-trifluorometilbenzoílo, 4-trifluorometilbenzoílo, 4-hidroxibenzoílo, 4-metoxibenzoílo, 4-bromobenzoílo, 4-fenilbenzoílo, 2-tienilo, 3-tienilo, furfurilo, 3-furilmetilo, (2-clorotiofen-3-il)metilo, 2-picolilo, 3-picolilo, 4-picolilo, (2-fluoropiridin-3-il)metilo, (2-fluoropiridin-5-il)metilo, (5-fluoropiridin-2-il)metilo, benciloxilo, 4-fluorobenciloxilo, 2-feniletiloxilo y 2-(4-fluorofenil)etiloxilo.

20 Un grupo de fórmula:



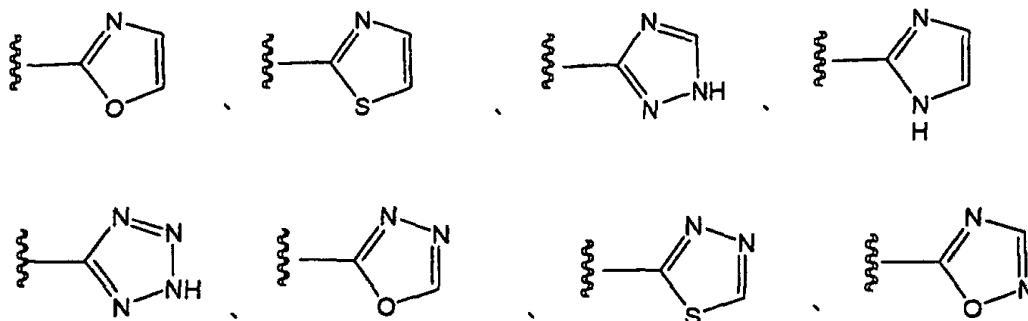
25 (en la que el anillo C es un heterociclo aromático que contiene N en el que al menos un átomo vecino al átomo en la posición de unión es un átomo de N; la línea discontinua muestra la presencia o ausencia de un enlace) significa heteroarilo en el que al menos un átomo vecino al átomo en la posición de unión es un átomo de N no sustituido, tal como se definió anteriormente.

El anillo C puede contener un(os) heteroátomo(s) distinto(s) del átomo de N mostrado en la fórmula anterior. Los átomos que constituyen el anillo C incluyen C, O, N y S. Los enlaces que constituyen el anillo C incluyen un enlace sencillo o un enlace doble. El anillo C es un anillo monocíclico o un anillo condensado.

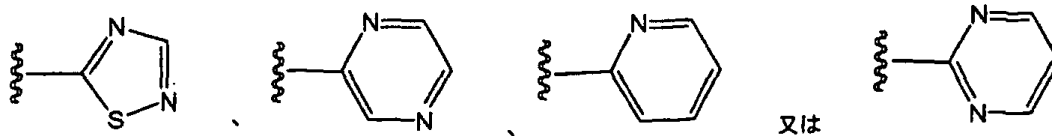
30 Un heteroarilo monocíclico de anillo C significa heteroarilo de 5 a 6 miembros en el que un átomo vecino al átomo en la posición de unión es un átomo de N no sustituido y que puede contener de 1 a 4 átomos de O, S y/o N adicionales. Los ejemplos incluyen imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirazol-3-ilo, triazol-3-ilo, tetrazol-5-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, isoxazol-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, isotiazol-3-ilo, piridin-2-ilo, piridazin-3-ilo, piridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo y furazan-3-ilo.

35 Se prefiere imidazol-2-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, tetrazol-5-ilo, oxazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, pirimidin-2-ilo y piridin-2-ilo, se prefiere más piridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo e imidazol-2-ilo.

Se prefiere de fórmula:



40

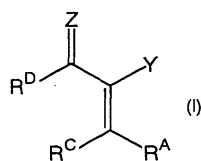


El anillo C puede estar sustituido con un grupo de fórmula:  $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (en la que  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$  y  $R^1$  son los mismos tal como anteriormente) o un sustituyente que no interfiere, tal como se definió anteriormente.

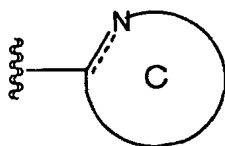
5  $R^{n_{0-1}}$  (n es un número entero mayor de 0) es  $R^n_0$  o  $R^n_1$ .  $R^n_0$  significa "no sustraído con  $R^n$ ", y  $R^n_1$  significa "sustituido con  $R^n$ ".

Se muestran a continuación compuestos de referencia adicionales .

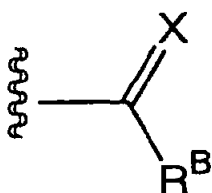
Un compuesto de fórmula (I):



10 (en la que  $R^C$  y  $R^D$  tomados junto con los átomos de carbono vecinos pueden formar un heterociclo de 5 a 6 miembros que puede contener un átomo de N y/u O y puede estar condensado con un anillo de benceno; Y es hidroxilo, mercapto o amino; Z es O; S o NH;  $R^A$  es la fórmula:



15 (en la que el anillo C es un heterociclo aromático que contiene N, en el que al menos un átomo vecino al átomo en la posición de unión es un átomo de N; y la línea discontinua muestra la presencia o ausencia de un enlace) o la fórmula



(en la que, X es O;  $R^B$  es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalqueno opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido);

20 al menos uno de los anillos formados por  $R^C$  y  $R^D$ , el anillo C o  $R^B$  está sustituido con un grupo de fórmula:  $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (en la que  $Z^1$  y  $Z^3$  son cada uno independientemente un enlace, alqueno opcionalmente sustituido o alqueno opcionalmente sustituido;  $Z^2$  es un enlace, alqueno opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido,  $-CH(OH)-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-SO_2NR^2-$ ,  $-NR^2SO_2-$ ,  $-O-$ ,  $-NR^2-$ ,  $-NR^2CO-$ ,  $-CONR^2-$ ,  $-C(=O)-O-$ ,  $-O-C(=O)$  o  $-CO-$ ;  $R^2$  es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;  $R^1$  es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalqueno opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido);  
 25 el anillo formado por  $R^C$  y  $R^D$ , el anillo C o  $R^B$  puede estar sustituido, en cualquier posición distinta de aquella que está sustituida con la fórmula:  $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (en la que  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$  y  $R^1$  son los mismos tal como se definió anteriormente) está ubicado, con de 1 a 3 grupos seleccionados de hidrógeno, alquilo, aralquilo, cicloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, alcoxilo, alcoxilalquilo, amino opcionalmente sustituido, hidroxialquilo, alqueno,  
 30 alcoxialquilo, heteroarilalquilo e hidroxilo.

Un compuesto de fórmula (I) anterior, en la que el anillo formado por  $R^C$  y  $R^D$  es un heterociclo de 5 ó 6 miembros que contiene un átomo de O y/o de N y puede estar condensado con un anillo de benceno; Y es hidroxilo; Z es O; X es O; el anillo formado por  $R^C$  y  $R^D$  está sustituido, en cualquier posición posible distinta de aquella que está sustituida con un grupo de fórmula:  $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (en la que  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$  y  $R^1$  son los mismos tal como se definió

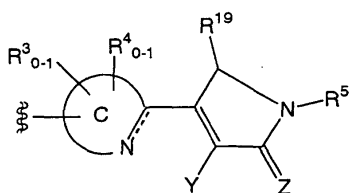


anteriormente), con de 1 a 3 de los sustituyentes seleccionados de hidrógeno, alquilo, aralquilo, cicloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, alcoxilo, alcoxialquilo, amino opcionalmente sustituido, hidroxialquilo, alquenilo, alcoxycarbonilalquilo y heteroarilalquilo, el anillo C y R<sup>B</sup> están cada uno independientemente sustituidos con de 1 a 3 de los sustituyentes seleccionados de alquilo, amino, halógeno e hidroxilo.

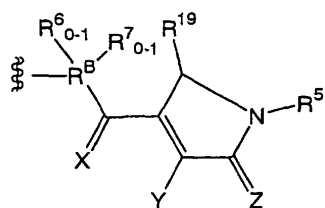
- 5 Un compuesto en el que al menos uno de los anillos formados por R<sup>C</sup> y R<sup>D</sup>, el anillo C o R<sup>B</sup> está sustituido con un grupo de fórmula: -Z<sup>1</sup>-Z<sup>2</sup>-Z<sup>3</sup>-R<sup>1</sup> (en la que Z<sup>1</sup> es un enlace o alquileo; Z<sup>2</sup> es alquileo u -O-; Z<sup>3</sup> es un enlace o alquileo; R<sup>1</sup> es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido).

Compuestos de referencia adicionales son tal como sigue.

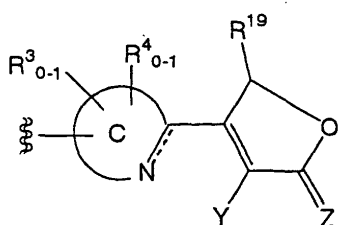
- 10 Un compuesto de fórmula (I-Q) : Q-Z<sup>1</sup>-Z<sup>2</sup>-Z<sup>3</sup>-R<sup>1</sup> (en la que Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup> y R<sup>1</sup> son los mismos que anteriormente (1); Q es un grupo de fórmula:



de fórmula:

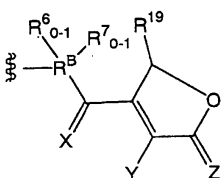


de fórmula:

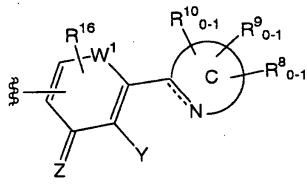


15

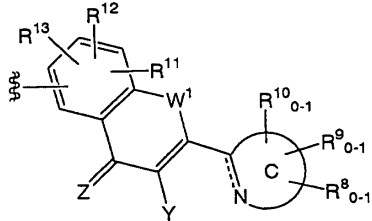
de fórmula:



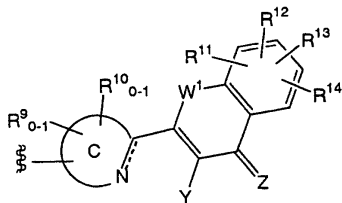
de fórmula:



de fórmula:

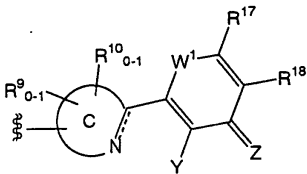


de fórmula:

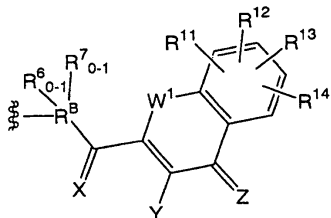


5

de fórmula:

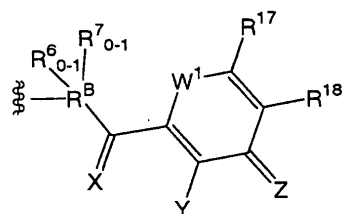


de fórmula:

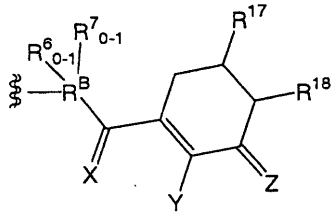


10

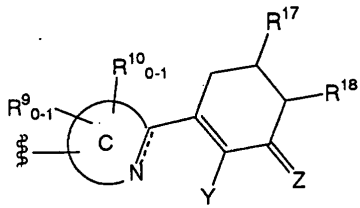
de fórmula:



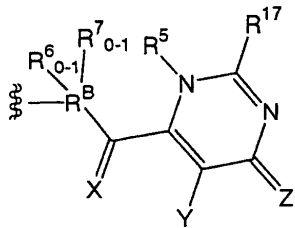
de fórmula:



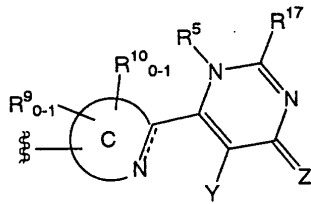
de fórmula:



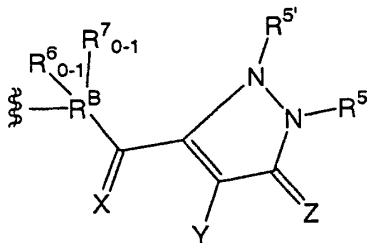
5 de fórmula:



de fórmula:

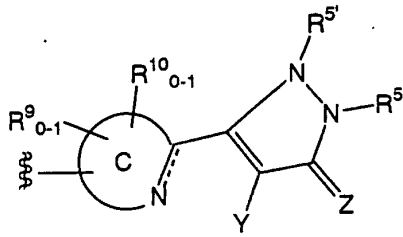


de fórmula:

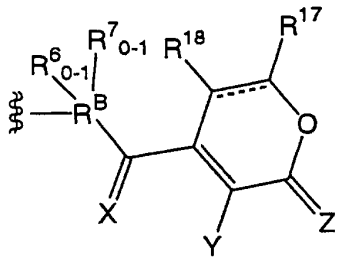


10

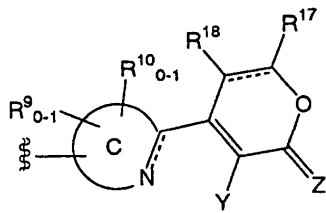
de fórmula:



de fórmula:

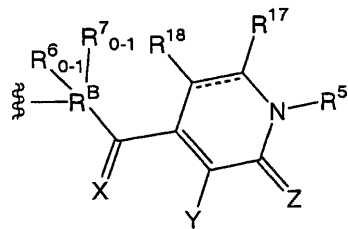


de fórmula:

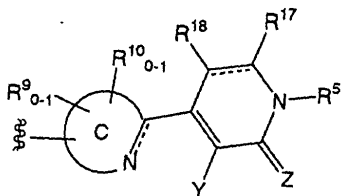


5

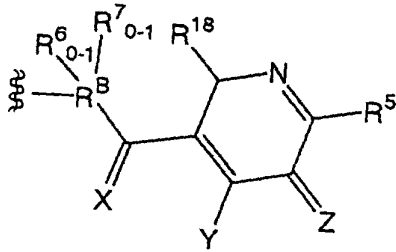
de fórmula:



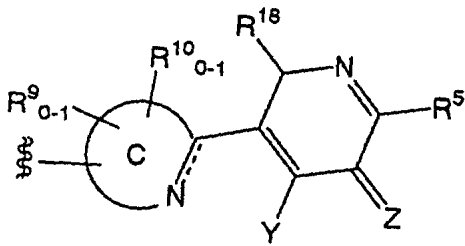
de fórmula:



10 de fórmula:

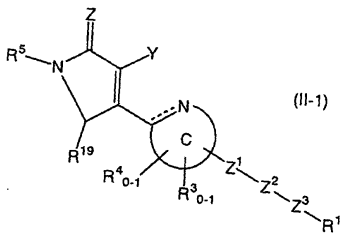


o de fórmula:

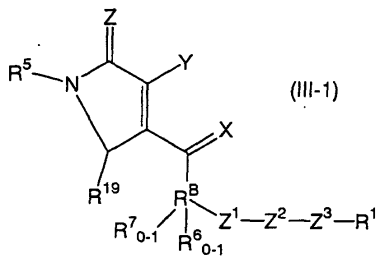


Se prefieren además los siguientes:

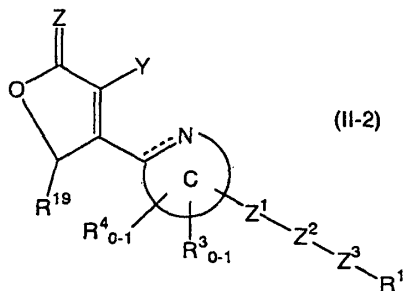
5 Un compuesto de fórmula:



Un compuesto de fórmula:

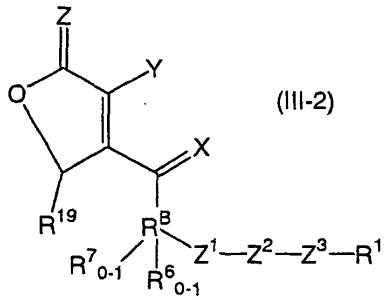


Un compuesto de fórmula:

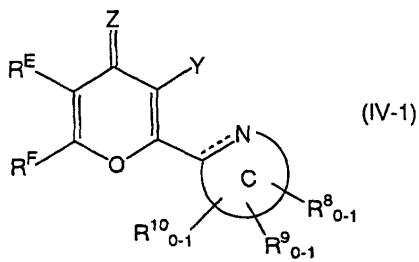


10

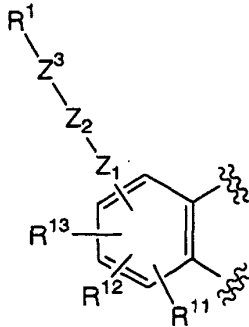
Un compuesto de fórmula:



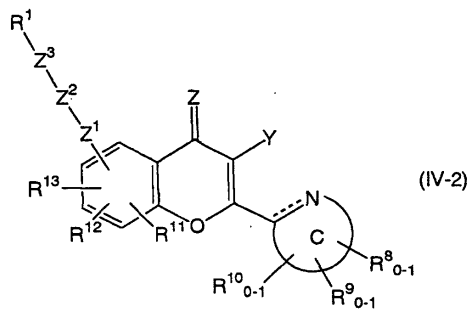
Un compuesto de fórmula:



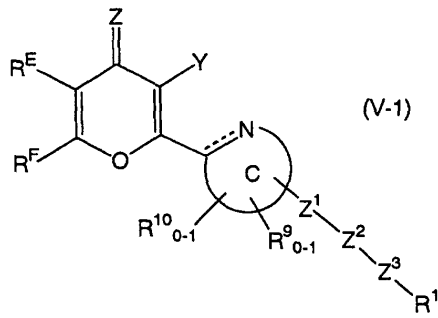
5 (en la que al menos uno de  $R^E$  y  $R^F$  es un grupo de fórmula:  $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ , el otro es un sustituyente que no interfiere o  $R^E$  y  $R^F$  tomados junto con los átomos de carbono vecinos pueden formar un anillo de fórmula:



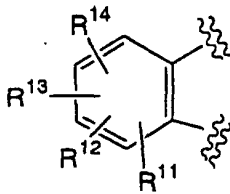
Un compuesto de fórmula



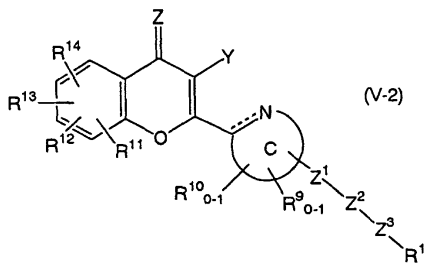
Un compuesto de fórmula:



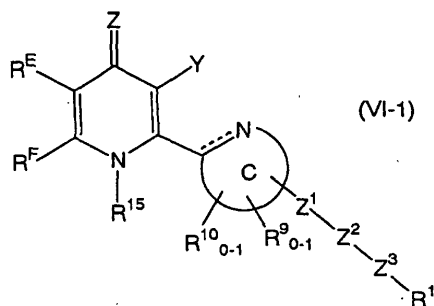
(en la que  $R^E$  y  $R^F$  son cada uno independientemente un sustituyente que no interfiere o tomados junto con los átomos de carbono vecinos pueden formar un anillo de fórmula:



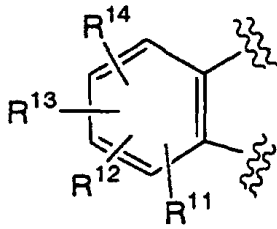
5 Un compuesto de fórmula:



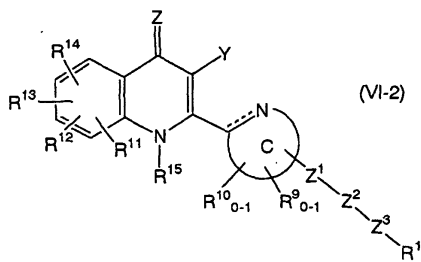
Un compuesto de fórmula:



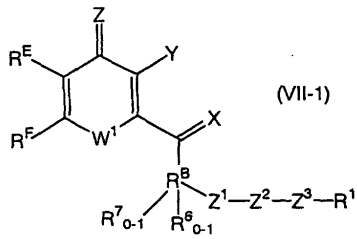
10 (en la que  $R^E$  y  $R^F$  son cada uno independientemente un sustituyente que no interfiere o tomados junto con los átomos de carbono vecinos pueden formar un anillo de fórmula:



Un compuesto de fórmula:

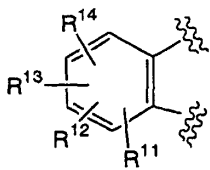


Un compuesto de fórmula:

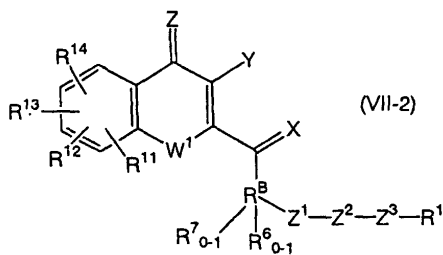


5

(en la que  $R^E$  y  $R^F$  son cada uno independientemente un sustituyente que no interfiere o tomados junto con los átomos de carbono vecinos pueden formar un anillo de fórmula:



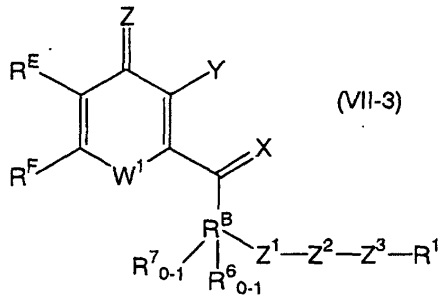
Un compuesto de fórmula:



10

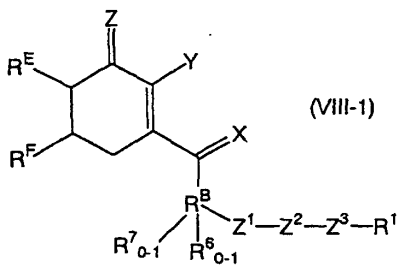
Un compuesto de fórmula:





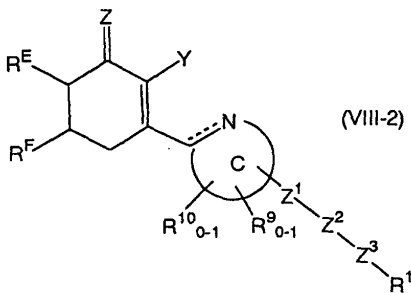
(en la que  $R^E$  y  $R^F$  son cada uno independientemente un sustituyente que no interfiere).

Un compuesto de fórmula:



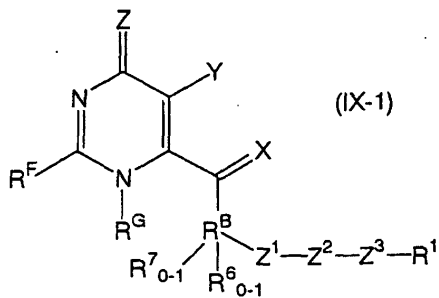
5 (en la que  $R^E$  y  $R^F$  son cada uno independientemente un sustituyente que no interfiere).

Un compuesto de fórmula:



(en la que  $R^E$  y  $R^F$  son cada uno independientemente un sustituyente que no interfiere).

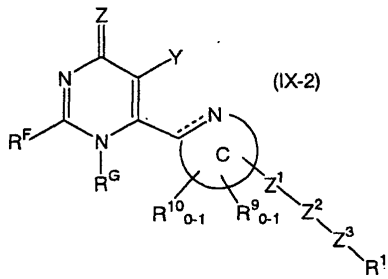
Un compuesto de fórmula:



10

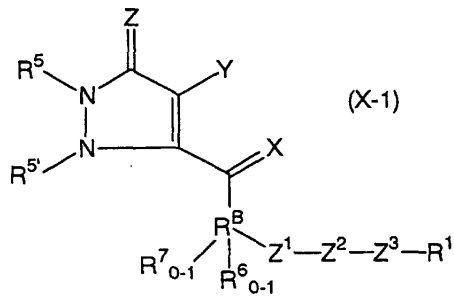
(en la que  $R^F$  y  $R^G$  son cada uno independientemente un sustituyente que no interfiere).

Un compuesto de fórmula:

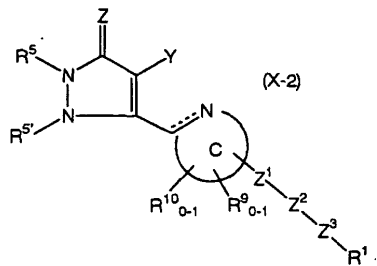


(en la que  $R^F$  y  $R^G$  son cada uno independientemente un sustituyente que no interfiere).

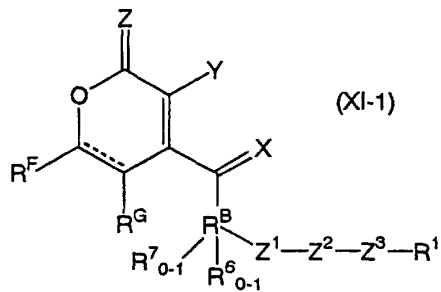
Un compuesto de fórmula:



5 Un compuesto de fórmula:

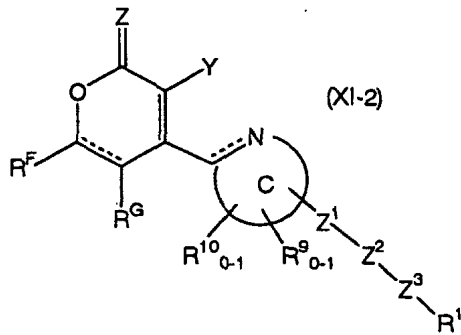


Un compuesto de fórmula:



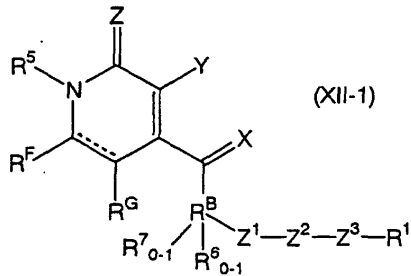
(en la que  $R^F$  y  $R^G$  son cada uno independientemente un sustituyente que no interfiere).

10 Un compuesto de fórmula:



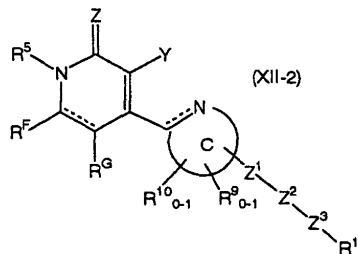
(en la que  $R^F$  y  $R^G$  son cada uno independientemente un sustituyente que no interfiere).

Un compuesto de fórmula:



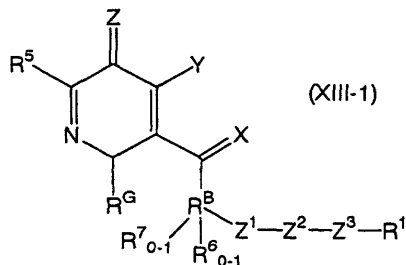
5 (en la que  $R^F$  y  $R^G$  son cada uno independientemente un sustituyente que no interfiere).

Un compuesto de fórmula:



(en la que  $R^F$  y  $R^G$  son cada uno independientemente un sustituyente que no interfiere).

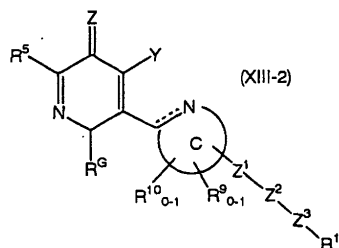
Un compuesto de fórmula:



10

(en la que  $R^G$  es un sustituyente que no interfiere).

Un compuesto de fórmula:



(en la que  $R^G$  es un sustituyente que no interfiere).

En los compuestos mostrados anteriormente,  $R^6$ ,  $R^7$  y un grupo de fórmula:  $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  son sustituyentes en  $R^B$ . La definición de cada símbolo se explica a continuación.

5 X es O,

Y es hidroxilo,

Z es O,

10 el anillo C es un heterociclo aromático que contiene N, en el que al menos un átomo vecino al átomo en la posición de unión es un átomo de N tal como se definió anteriormente y se prefiere piridin-2-ilo opcionalmente sustituido, pirimidin-4-ilo opcionalmente sustituido o 1,3,4-oxadiazol-2-ilo opcionalmente sustituido,

$R^B$  es tal como se definió anteriormente,

$R^1$  es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, tal como se definió anteriormente,

$Z^1$  y  $Z^3$  son tal como se definieron anteriormente,

15  $Z^2$  es tal como se definió anteriormente,

$R^2$  es tal como se definió anteriormente,

$W^1$  es -O o  $-N(-R^G)-$ ,

$R^3$  a  $R^{19}$  y  $R^G$  son cada uno independientemente un sustituyente que no interfiere, tal como se definió anteriormente

$R^G$  es preferiblemente hidrógeno o alquilo.

20 Los términos usados en el presente documento se explican a continuación. Cada término, por sí mismo o en combinación con otros, se define tal como sigue.

“Alquileo” significa alquileo de cadena lineal o ramificada de C1 a C6, por ejemplo, metileno, etileno, trimetileno, propileno, tetrametileno, etiltileno, pentametileno o hexametileno. Se prefiere alquileo lineal de C1 a C4, por ejemplo, metileno, etileno, trimetileno o tetrametileno.

25 “Alquenileno” es alquenileno de cadena lineal o ramificada de C2 a C6 derivado del “alquileo” anterior que tiene uno o más dobles enlaces, por ejemplo, vinileno, propenileno o butenileno. Se prefiere alquenileno lineal de C<sub>2</sub> a C<sub>3</sub>, por ejemplo, vinileno o propenileno.

30 “Alquilo” significa alquilo de cadena lineal o ramificada de C1 a C10, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, n-hexilo, isohexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo. Se prefiere alquilo de C1 a C6, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, n-hexilo, isohexilo.

“Alquenilo” significa alquenilo de cadena lineal o ramificada de C2 a C8 derivado del “alquilo” anterior que tiene uno o más dobles enlaces, por ejemplo, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1,3-butadienilo, 3-metil-2-butenilo.

35 “Ariilo” significa grupo hidrocarbonado aromático monocíclico (por ejemplo, fenilo) o grupo hidrocarbonado aromático policíclico (por ejemplo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antorilo, 2-antorilo, 9-antorilo, 1-fenantrilo, 2-fenantrilo, 3-fenantrilo, 4-fenantrilo, 9-fenantrilo). Se prefiere fenilo o naftilo (por ejemplo, 1-naftilo, 2-naftilo).

“Heteroarilo” significa grupo heterocíclico aromático monocíclico y grupo heterocíclico aromático condensado.

“Grupo heterocíclico aromático monocíclico” significa anillo aromático de 5 a 8 miembros que puede contener de 1 a 4 átomos de O, S y/o N y tiene un radical de unión en cualquier posición sustituible.

“Grupo heterocíclico aromático condensado” es un anillo condensado formado mediante la condensación de un anillo aromático de 5 a 8 miembros que puede contener de 1 a 4 átomos de O, S y/o N con un carbociclo aromático de 1 a 4 de 5 a 8 miembros o el otro heterociclo aromático de 5 a 8 miembros, y el anillo condensado tiene un radical de unión en cualquier posición sustituible.

Los ejemplos de “heteroarilo” incluyen furilo (por ejemplo, 2-furilo, 3-furilo), tienilo (por ejemplo, 2-tienilo 3-tienilo), pirrolilo (por ejemplo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo), imidazolilo (por ejemplo, 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo), pirazolilo (por ejemplo, 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo), triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-4-ilo), tetrazolilo (por ejemplo, 1-tetrazolilo, 2-tetrazolilo), oxazolilo (por ejemplo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), isoxazolilo (por ejemplo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo), tiazolilo (por ejemplo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), tiadiazolilo, isotiazolilo (por ejemplo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo), piridilo (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo), pirimidinilo (por ejemplo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo), furazanilo (por ejemplo, 3-furazanilo), piradinilo (por ejemplo, 2-piradinilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo), benzofurilo (por ejemplo, 2-benzo[b]furilo, 3-benzo[b]furilo, 4-benzo[b]furilo, 5-benzo[b]furilo, 6-benzo[b]furilo, 7-benzo[b]furilo), benzotienilo (por ejemplo, 2-benzo[b]tienilo 3-benzo[b]tienilo 4-benzo[b]tienilo 5-benzo[b]tienilo 6-benzo[b]tienilo, 7-benzo[b]tienilo), bencimidazolilo (por ejemplo, 1-benzoimidazolilo, 2-benzoimidazolilo, 4-benzoimidazolilo, 5-benzoimidazolilo), dibenzofurilo, benzooxazolilo, quinoxalinilo (por ejemplo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 6-quinoxalinilo), cinolinilo (por ejemplo, 3-cinolinilo, 4-cinolinilo, 5-cinolinilo, 6-cinolinilo, 7-cinolinilo, 8-cinolinilo), quinazolilo (por ejemplo, 2-quinazolinilo, 4-quinazolinilo, 5-quinazolinilo, 6-quinazolinilo, 7-quinazolinilo, 8-quinazolinilo), quinolilo (por ejemplo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 6-quinolilo, 7-quinolilo, 8-quinolilo), ftalazinilo (por ejemplo, 1-ftalazinilo, 5-ftalazinilo, 6-ftalazinilo), isoquinolilo (por ejemplo, 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 6-isoquinolilo, 7-isoquinolilo, 8-isoquinolilo), purilo, pteridinilo (por ejemplo, 2-pteridinilo, 4-pteridinilo, 6-pteridinilo, 7-pteridinilo), carbazolilo, fenantridinilo, acridinilo (por ejemplo, 1-acridinilo, 2-acridinilo, 3-acridinilo, 4-acridinilo, 9-acridinilo), indolilo (por ejemplo, 1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 4-indolilo, 5-indolilo, 6-indolilo, 7-indolilo), isoindolilo, fenazinilo (por ejemplo, 1-fenazinilo, 2-fenazinilo) o fenotiadinilo (por ejemplo, 1-fenotiadinilo, 2-fenotiadinilo, 3-fenotiadinilo, 4-fenotiadinilo).

“Cicloalquilo” significa grupo hidrocarbonado saturado cíclico de C3 a C10, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, cicloctilo. Se prefiere cicloalquilo de C3 a C6, por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo.

“Cicloalquenilo” significa grupo hidrocarbonado no aromático cíclico de C3 a C10, por ejemplo, ciclopropenilo (por ejemplo, 1-ciclopropenilo), ciclobutenilo (por ejemplo, 1-ciclobutenilo), ciclopentenilo (por ejemplo, 1-ciclopenten-1-ilo, 2-ciclopenten-1-ilo, 3-ciclopenten-1-ilo), ciclohexenilo (por ejemplo, 1-ciclohexen-1-ilo, 2-ciclohexen-1-ilo, 3-ciclohexen-1-ilo), cicloheptenilo (por ejemplo, 1-cicloheptenilo), cicloctenilo (por ejemplo, 1-cicloctenilo). Se prefiere 1-ciclohexen-1-ilo, 2-ciclohexen-1-ilo, 3-ciclohexen-1-ilo.

“Heterociclo” significa grupo heterocíclico no aromático que contiene al menos uno de los átomos de N, O y S y tiene un radical de unión en cualquier posición sustituible, por ejemplo, 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 1-pirazolinilo, 3-pirazolinilo, 4-pirazolinilo, 1-pirazolidinilo, 3-pirazolidinilo, 4-pirazolidinilo, piperidino, 2-piperidino, 3-piperidilo, 4-piperidilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, 2-morfolinilo, 3-morfolinilo, morfolino, tetrahidropirano. El “grupo heterocíclico no aromático” es saturado o insaturado.

El alquilo de “alcoxilo” es el mismo que el “alquilo” anterior, y “alcoxilo” incluye por ejemplo, metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, isobutoxilo, terc-butoxilo. Se prefiere metoxilo, etoxilo.

“Alcoxycarbonilo” significa carbonilo sustituido con el “alcoxilo” anterior, incluyendo por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo.

“Alcoxialquilo” significa el “alquilo” anterior sustituido con el “alcoxilo” anterior, incluyendo por ejemplo, metoximetilo, etoximetilo, n-propoximetilo, isopropoximetilo, n-butoximetilo, isobutoximetilo, terc-butoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, n-propoxietilo, isopropoxietilo, n-butoxietilo, isobutoxietilo, terc-butoxietilo.

“Alquinilo” significa alquinilo de C2 a C8 derivado del “alquilo” anterior que tiene uno o más triples enlaces, incluyendo por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo.

“Alquilsulfonilo” significa sulfonilo sustituido con el “alquilo” anterior, incluyendo por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, n-butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, terc-butilsulfonilo, n-pentilsulfonilo, isopentilsulfonilo, neopentilsulfonilo, terc-pentilsulfonilo, n-hexilsulfonilo, isohexilsulfonilo, n-heptilsulfonilo, n-octilsulfonilo, n-nonilsulfonilo, n-decilsulfonilo.

“Amino opcionalmente sustituido” es amino sustituido o no sustituido.

“Carbamoilo opcionalmente sustituido” es carbamoilo sustituido o no sustituido.

Los ejemplos del sustituyente de “amino opcionalmente sustituido” y “carbamoilo opcionalmente sustituido” incluyen alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, dimetilo), alcoxialquilo (por ejemplo, etoximetilo, etoxietilo), acilo (por ejemplo, formilo, acetilo, benzoilo, toluoilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo, tritilo), hidroxilo.

5 “Alquiltio” significa átomo de azufre sustituido con el “alquilo” anterior, incluyendo por ejemplo, metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, n-pentiltio, isopentiltio, neopentiltio, terc-pentiltio, n-hexiltio, isohexiltio, n-heptiltio, n-octiltio, n-noniltio, n-deciltio. Se prefiere átomo de azufre sustituido con alquilo de C1 a C6.

10 “Alquiltioalquilo” significa el “alquilo” anterior sustituido con el “alquiltio” anterior, incluyendo por ejemplo, metiltiométilo, etiltiométilo, n-propiltiométilo, isopropiltiométilo, n-butiltiométilo, isobutiltiométilo, sec-butiltiométilo, terc-butiltiométilo, n-pentiltiométilo, isopentiltiométilo, neopentiltiométilo, terc-pentiltiométilo, n-hexiltiométilo, isohexiltiométilo, n-heptiltiométilo, n-octiltiométilo, n-noniltiométilo, n-deciltiométilo, metiltioetilo, etiltioetilo, n-propiltioetilo, isopropiltioetilo, n-butiltioetilo, isobutiltioetilo, sec-butiltioetilo, terc-butiltioetilo, n-pentiltioetilo, isopentiltioetilo, neopentiltioetilo, terc-pentiltioetilo, n-hexiltioetilo, isohexiltioetilo, n-heptiltioetilo, n-octiltioetilo, n-noniltioetilo, n-deciltioetilo. Se prefiere alquilo de C1 a C2 sustituido con alquiltio de C1 a C6.

15 “Haloalquilo” significa el “alquilo” anterior sustituido con uno o más halógenos. Se prefiere alquilo de C1 a C3 halogenado, por ejemplo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, 1,1-dicloroetilo, 2,2,2-tricloroetilo.

“Haloalcoxilo” significa O sustituido con el “haloalquilo” anterior, incluyendo por ejemplo, trifluorometoxilo, clorometoxilo, diclorometoxilo, 1,1-dicloroetoxilo, 2,2,2-tricloroetoxilo.

20 “Haloalcoxialquilo” significa el “alquilo” anterior sustituido con el “haloalcoxilo” anterior, incluyendo por ejemplo, trifluorometoximetilo, clorometoximetilo, diclorometoximetilo, 1,1-dicloroetoximetilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo, trifluorometoxietilo, clorometoxietilo, diclorometoxietilo, 1,1-dicloroetoxietilo, 2,2,2-tricloroetoxietilo.

“Alquilcarbonilo” significa carbonilo sustituido con el “alquilo” anterior, incluyendo por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaroilo, hexanoilo, octanoilo, lauroilo.

25 “Alquilcarboniloxilo” significa O sustituido con el “alquilcarbonilo” anterior, incluyendo por ejemplo, acetiloxilo, propioniloxilo, butiriloxilo, isobutiriloxilo, valeriloxilo, isovaleriloxilo, pivaroiloxilo, hexanoiloxilo, octanoiloxilo, lauroiloxilo.

“Aralquilo” significa el “alquilo” anterior sustituido con de 1 a 3 del “arilo” anterior, incluyendo por ejemplo, bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, fenetilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo.

30 “Heteroarilalquilo” significa el “alquilo” anterior sustituido con de 1 a 3 del “heteroarilo” anterior. Se prefiere heteroarilalquilo que tiene alquilo de C1 a C4, esp., alquilo de C1 a C2, por ejemplo, furilmetilo, tienilmetilo, pirrolilmetilo, imidazolilmetilo, pirazolilmetilo, triazolilmetilo, tetrazolilmetilo, oxazolilmetilo, isoxazolilmetilo, tiazolilmetilo, tiadiazolilmetilo, isotiazolilmetilo, piridilmetilo, piridazinilmetilo, pirimidinilmetilo, furazanilmetilo, pirazinilmetilo, ozadiazolilmetilo, benzofurilmetilo, benzotienilmetilo, bencimidazolilmetilo, dibenzofurilmetilo, benzoxazolilmetilo, quinoxalilmetilo, cinolinilmetilo, quinazolilmetilo, quinolilmetilo, ftalazinilmetilo, isoquinolilmetilo, purilmetilo, pteridinilmetilo, carbazolilmetilo, fenantridinilmetilo, acridinilmetilo, indolilmetilo, isoindolilmetilo, fenadinilmetilo, fenotiadinilmetilo, furiletilo, tieniletilo, pirroliletilo, imidazoliletilo, pirazoliletilo, triazoliletilo, tetrazoliletilo, oxazoliletilo, isoxazoliletilo, tiazoliletilo, tiadiazoliletilo, isotiazoliletilo, piridiletilo, piridaziniletilo, pirimidiniletilo, furazaniletilo, piraziniletilo, oxadiazoliletilo, benzofuriletilo, benzotieniletilo, bencimidazoliletilo, dibenzofuriletilo, benzooxazoliletilo, quinoxaliletilo, cinoliniletilo, quinazoliletilo, quinoliletilo, ftalaziniletilo, isoquinoliletilo, puriletilo, pteridiniletilo, carbazoliletilo, fenantridiniletilo, acridiniletilo, indoliletilo, isoindoliletilo, fenadiniletilo o fenotiadiniletilo.

45 En las definiciones de “ariloxilo”, “heteroariloxilo”, “ariltio”, “heteroariltio”, “aralquioxilo”, “heteroarilalquioxilo”, “aralquiltio”, “heteroarilalquiltio”, “ariloxialquilo”, “heteroariloxialquilo”, “ariltioalquilo”, “heteroariltioalquilo”, “arilsulfonilo”, “heteroarilsulfonilo”, “aralquilsulfonilo” y “heteroarilalquilsulfonilo”, cada término de “arilo”, “aralquilo”, “heteroarilo”, “heteroarilalquilo” y “alquilo” es el mismo que se mencionó anteriormente.

50 Cada grupo de “alquilenlo opcionalmente sustituido”, “alquenileno opcionalmente sustituido”, “alquilo opcionalmente sustituido”, “alquenilo opcionalmente sustituido”, “arilo opcionalmente sustituido”, “heteroarilo opcionalmente sustituido”, “cicloalquilo opcionalmente sustituido”, “cicloalquenilo opcionalmente sustituido”, “heterociclo  
55 opcionalmente sustituido”, “aralquilo opcionalmente sustituido”, “heteroarilalquilo opcionalmente sustituido”, “ariloxilo  
opcionalmente sustituido”, “heteroariloxilo opcionalmente sustituido”, “ariltio opcionalmente sustituido”, “heteroariltio  
opcionalmente sustituido”, “aralquioxilo opcionalmente sustituido”, “heteroarilalquioxilo opcionalmente sustituido”,  
“aralquiltio opcionalmente sustituido”, “heteroarilalquiltio opcionalmente sustituido”, “ariloxialquilo opcionalmente  
sustituido”, “heteroariloxialquilo opcionalmente sustituido”, “ariltioalquilo opcionalmente sustituido”,  
“heteroariltioalquilo opcionalmente sustituido”, “arilsulfonilo opcionalmente sustituido”, “heteroarilsulfonilo  
opcionalmente sustituido”, “aralquilsulfonilo opcionalmente sustituido” y “heteroarilalquilsulfonilo opcionalmente

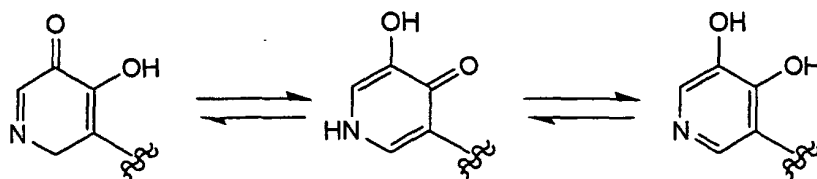
sustituido" puede tener de 1 a 4 sustituyentes iguales o diferentes en cualquier posición sustituible. El sustituyente se selecciona de aquellos que no interfieren con la actividad inhibitoria de la integrasa, tal como es el caso del "sustituyente que no interfiere" mencionado anteriormente. Los ejemplos del sustituyente incluyen hidroxilo, carboxilo, halógeno (F, Cl, Br, I), haloalquilo (por ejemplo  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CCl}_3$ ), alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo), alquenilo (por ejemplo, vinilo), alquinilo (por ejemplo, etinilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo), cicloalquenilo (por ejemplo, ciclopropenilo), alcoxilo (por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo), alcocixarbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo), nitro, nitroso, amino opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilamino (por ejemplo, metilamino, etilamino, dimetilamino), acilamino (por ejemplo, acetilamino, benzoilamino), aralquilamino (por ejemplo, bencilamino, tritilamino), hidroxiamino), azida, arilo (por ejemplo, fenilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo), ciano, isociano, isocianato, tiocianato, isotiocianato, mercapto, alquiltio (por ejemplo, metiltio), alquilsulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo), carbamoilo opcionalmente sustituido, sulfamoilo, acilo (por ejemplo, formilo, acetilo), formiloxilo, haloformilo, oxazolo, tioformilo, tiocarboxilo, ditiocarboxilo, tiocarbamoilo, sulfino, sulfoamino, hidrazino, azida, ureido, amidino, guanidino.

En la definición de  $R^1$ , el sustituyente de "arilo opcionalmente sustituido", "heteroarilo opcionalmente sustituido", "cicloalquilo opcionalmente sustituido", "cicloalquenilo opcionalmente sustituido" y "heterociclo opcionalmente sustituido" es preferiblemente hidroxilo, carboxilo, halógeno (F, Cl, Br, I), haloalquilo (por ejemplo,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CCl}_3$ ), alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo), alquenilo (por ejemplo, vinilo), alquinilo (por ejemplo, etinilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo), cicloalquenilo (por ejemplo, ciclopropenilo), alcoxilo (por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo), alcocixarbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo), nitro, amino opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilamino (por ejemplo, metilamino, etilamino, dimetilamino), acilamino (por ejemplo, acetilamino, benzoilamino), aralquilamino (por ejemplo, bencilamino, tritilamino), hidroxiamino), azida, arilo (por ejemplo, fenilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo), ciano, mercapto, alquiltio (por ejemplo, metiltio), alquilsulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo), carbamoilo opcionalmente sustituido, sulfamoilo, acilo (por ejemplo, formilo, acetilo), formiloxilo, tiocarbamoilo, sulfoamino, hidrazino, azida, ureido, amidino, guanidino. Se prefiere más alquilo, haloalquilo, halógeno (por ejemplo, F, Cl, Br), alcoxilo y se prefiere además metoxilo. Se prefiere uno mono o disustituido.

En la definición de  $Z^1$ ,  $Z^2$  y  $Z^3$ , el sustituyente de "alquilenio opcionalmente sustituido" y "alquenilenio opcionalmente sustituido" es preferiblemente hidroxilo, carboxilo, halógeno (por ejemplo, F, Cl, Br, I), haloalquilo (por ejemplo,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CCl}_3$ ), alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo), alquenilo (por ejemplo, vinilo), alquinilo (por ejemplo, etinilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo), cicloalquenilo (por ejemplo, ciclopropenilo), alcoxilo (por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo), alcocixarbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo), amino opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilamino (por ejemplo, metilamino, etilamino, dimetilamino), acilamino (por ejemplo, acetilamino, benzoilamino), aralquilamino (por ejemplo, bencilamino, tritilamino), hidroxiamino), arilo (por ejemplo, fenilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo), ciano, mercapto, alquiltio (por ejemplo, metiltio), alquilsulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo), carbamoilo opcionalmente sustituido, sulfamoilo, acilo (por ejemplo, formilo, acetilo), formiloxilo, tiocarbamoilo, sulfoamino, hidrazino, azida, ureido, amidino, guanidino.

Cuando un sustituyente que no interfiere es "arilo opcionalmente sustituido", "heteroarilo opcionalmente sustituido", "cicloalquilo opcionalmente sustituido", "cicloalquenilo opcionalmente sustituido", "heterociclo opcionalmente sustituido", "aralquilo opcionalmente sustituido", "heteroarilalquilo opcionalmente sustituido", "ariloxilo opcionalmente sustituido", "heteroariloxilo opcionalmente sustituido", "ariltio opcionalmente sustituido", "heteroariltio opcionalmente sustituido", "aralquiloxilo opcionalmente sustituido", "heteroarilalquiloxilo opcionalmente sustituido", "aralquiltio opcionalmente sustituido", "heteroarilalquiltio opcionalmente sustituido", "ariloxialquilo opcionalmente sustituido", "heteroariloxialquilo opcionalmente sustituido", "ariltioalquilo opcionalmente sustituido", "heteroariltioalquilo opcionalmente sustituido", "arilsulfonilo opcionalmente sustituido", "heteroarilsulfonilo opcionalmente sustituido", "aralquilsulfonilo opcionalmente sustituido" o "heteroarilalquilsulfonilo opcionalmente sustituido", el sustituyente es preferiblemente hidroxilo, carboxilo, halógeno (por ejemplo, F, Cl, Br, I), haloalquilo (por ejemplo,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CCl}_3$ ), alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo), alquenilo (por ejemplo, vinilo), alquinilo (por ejemplo, etinilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo), cicloalquenilo (por ejemplo, ciclopropenilo), alcoxilo (por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo), alcocixarbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo), nitro, amino opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilamino (por ejemplo, metilamino, etilamino, dimetilamino), acilamino (por ejemplo, acetilamino, benzoilamino), aralquilamino (por ejemplo, bencilamino, tritilamino), hidroxiamino), azida, arilo (por ejemplo, fenilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo), ciano, mercapto, alquiltio (por ejemplo, metiltio), alquilsulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo), carbamoilo opcionalmente sustituido, sulfamoilo, acilo (por ejemplo, formilo, acetilo), formiloxilo, tiocarbamoilo, sulfoamino, hidrazino, azida, ureido, amidino, guanidino. Se prefiere más alquilo, haloalquilo, halógeno (por ejemplo, F, Cl, Br), alcoxilo (por ejemplo, metoxilo). Se prefiere uno mono o disustituido.

La presente invención da a conocer los compuestos mencionados anteriormente, solvato y sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, así como todos los isómeros geométricos y tautómeros. Por ejemplo, se incluyen tautómeros ceto/enol de fórmula (I) en los compuestos de la presente invención. Los compuestos de fórmula (XIII-1) y (XIII-2) pueden incluir los siguientes tautómeros:



Un profármaco es un derivado de un compuesto que tiene un grupo que puede descomponerse química o metabólicamente, y un profármaco de este tipo se convierte en un compuesto farmacéuticamente activo de la presente invención por medio de solvólisis o poniendo el compuesto *in vivo* en condiciones fisiológicas. El método para la selección y el procesamiento de un derivado de profármaco apropiado se describen en la bibliografía tal como Design of Prodrugs, Elsevier y Amsterdam 1985.

Se sabe que el VIH se multiplica vigorosamente en un ganglio linfático incluso en el periodo asintomático. Por tanto, un profármaco de un compuesto es preferiblemente uno dirigido a los ganglios. Las enfermedades provocadas por el VIH incluyen síntomas cerebrales del SIDA. Por tanto, un profármaco preferible de un compuesto es uno dirigido al cerebro. Como estos profármacos dirigidos a los ganglios y profármacos dirigidos al cerebro, se prefieren los siguientes fármacos con alta lipofiliidad.

Cuando un compuesto tiene un grupo carboxilo, se muestra a modo de ejemplo como profármaco un derivado de éster preparado haciendo reaccionar un compuesto ácido basal con un alcohol adecuado o un derivado de amida preparado haciendo reaccionar un compuesto ácido basal con una amina adecuada. Un derivado de éster especialmente preferido como profármaco es éter metílico, éter etílico, éster n-propílico, éster isopropílico, éster n-butílico, éster isobutílico, éster terc-butílico, éster morfolinético o N,N-dietilglicolamidoéster.

Cuando un compuesto tiene un grupo hidroxilo, se muestra a modo de ejemplo como profármaco un derivado de aciloxilo preparado haciendo reaccionar un compuesto que tiene un grupo hidroxilo con un haluro de acilo adecuado o un anhídrido de ácido adecuado. Un derivado de aciloxilo especialmente preferido como profármaco es  $-\text{OC}(=\text{O})-\text{CH}_3$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})-\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})-(\text{terc-Bu})$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})-\text{C}_{15}\text{H}_{31}$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})-(\text{m-COONa-Ph})$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COONa}$ ,  $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$  u  $-\text{OC}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ .

Cuando un compuesto tiene un grupo amino, se muestra a modo de ejemplo como profármaco un derivado de amida preparado haciendo reaccionar un compuesto que tiene amino con un haluro de ácido adecuado o un anhídrido de ácido adecuado. Un derivado de amina especialmente preferido como profármaco es  $-\text{NHC}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_{20}\text{CH}_3$  o  $-\text{NHC}(=\text{O})-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$ .

Por ejemplo, puede producirse un profármaco mediante la modificación química de Y. Por ejemplo, Y se sustituye con acilo y se examina si el fármaco se convierte o no en un compuesto de la presente invención por medio de solvólisis o poniendo el compuesto en condiciones fisiológicas. Por tanto, incluso si Y es un sustituyente excepto para hidroxilo, mercapto o amino, está contenido un compuesto que se convierte en hidroxilo, mercapto o amino por medio de solvólisis o poniendo el compuesto en condiciones fisiológicas en profármacos.

Las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la presente invención incluyen, como sales básicas, por ejemplo, sales de metales alcalinos tales como sales de potasio o sodio; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de magnesio o calcio; sales de amonio; sales de amina alifática tales como sales de trimetilamina, trietilamina, dicitclohexilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina o procaína; sales de aralquilamina tales como sales de N,N-dibenciletilendiamina; sales de amina aromática heterocíclica tales como sales de piridina, sales de picolina, sales de quinolina o sales de isoquinolina; sales de amonio cuaternario tales como sales de tetrametilamonio, sales de tetraetilamonio, sales de benciltrimetilamonio, sales de benciltrietilamonio, sales de benciltributilamonio, sales de metiltriocetilamonio o sales de tetrabutilamonio; y sales de aminoácidos básicos tales como sales de arginina o sales de lisina. Las sales de ácidos incluyen, por ejemplo, sales de ácidos minerales tales como clorhidrato, sales de sulfato, sales de nitrato, sales de fosfato, sales de carbonato, hidrogenocarbonatos o perclorato; sales de ácidos orgánicos tales como acetatos, propionatos, lactatos, maleatos, fumaratos, sales de ácido tartárico, malatos, sales de citrato o ascorbato; sulfonatos tales como metanosulfonatos, isetionatos, bencenosulfonatos, o p-toluenosulfonatos; y sales de aminoácidos ácidos tales como aspartatos o glutamatos.

Además, diversos solvatos de un compuesto de la presente invención, por ejemplo, monosolvato, disolvato, monohidrato o dihidrato también están dentro del alcance de la presente invención.

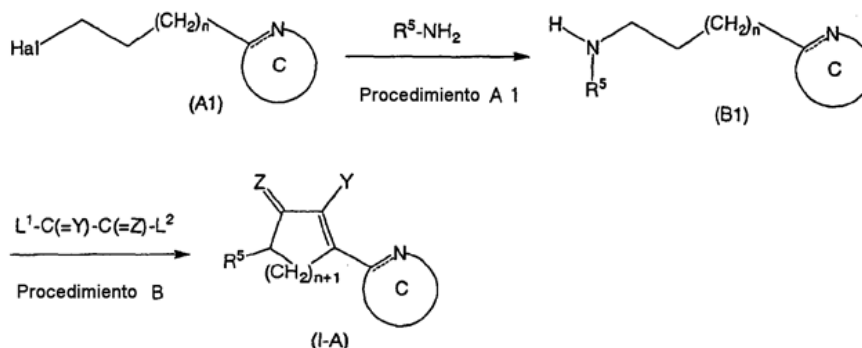
El término "inhibir" significa que un compuesto de la presente invención suprime la acción de la integrasa.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" significa inocuo con respecto a la prevención y el tratamiento.

Mejor modo de llevar a cabo la invención



Se explica a continuación un método general para la producción de un compuesto dado a conocer en el presente documento.



- 5 (en las que el anillo C,  $R^5$ , Y, Z y la línea discontinua son los mismos que anteriormente;  $L^1$  y  $L^2$  son grupos salientes tales como alcoxilo; Hal es halógeno; n es un número entero de 0 o más, el anillo C puede estar sustituido con un grupo de fórmula:  $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (en la que  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$  y  $R^1$  son los mismos que anteriormente) y/o un sustituyente que no interfiere.)

Procedimiento A1

- 10 Este procedimiento es para hacer reaccionar el compuesto de fórmula (A1) con el compuesto de fórmula:  $R^5NH_2$  para dar el compuesto de fórmula (B1).

Los ejemplos de compuesto de fórmula (A1) incluyen haluros de heteroarilalquilo.

- 15 Los ejemplos de compuesto de fórmula:  $R^5NH_2$  incluyen alquilamina (por ejemplo, metilamina, etilamina, n-propilamina, isopropilamina, n-butilamina, terc-butilamina, 2-etilpropilamina), cicloalquilamina (por ejemplo, ciclohexilamina), arilamina (por ejemplo, anilina), alcoxiamina (por ejemplo, terc-butoxiamina), aralquilamina (por ejemplo, bencilamina).

Los ejemplos de disolvente incluyen dimetilformamida, alcohol (por ejemplo, metanol, etanol).

Este procedimiento puede realizarse en presencia de una base (por ejemplo hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio).

Procedimiento B

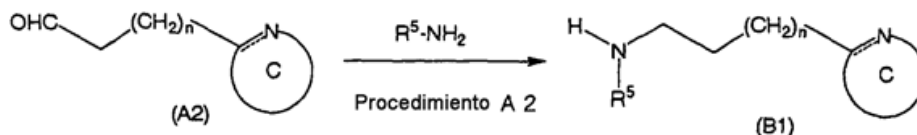
- 20 Este procedimiento es para hacer reaccionar el compuesto de fórmula (B1) con el compuesto de fórmula:  $L^1-C(=Y)-C(=Z)-L^2$  en presencia de una base para dar el compuesto de fórmula (I-A).

Los ejemplos de compuesto de fórmula:  $L^1-C(=Y)-C(=Z)-L^2$  incluyen dimetilo del ácido oxálico, dietilo del ácido oxálico.

Los ejemplos de base incluyen alcoholato de metal (por ejemplo metóxido de sodio, etóxido de sodio).

- 25 Los ejemplos de disolvente de reacción incluyen alcohol (por ejemplo, metanol, etanol).

El compuesto (B1) puede prepararse mediante el siguiente procedimiento.



(en las que el anillo C, n,  $R^5$  y la línea discontinua son los mismos que se definieron anteriormente)

Procedimiento A2

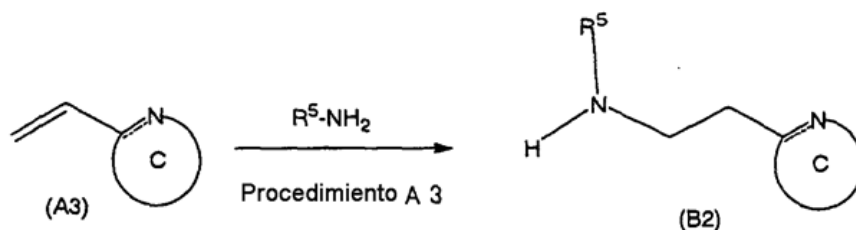
- 30 Este procedimiento es para hacer reaccionar el compuesto de fórmula (A2), en presencia de un reductor, con el compuesto de fórmula:  $R^5NH_2$  para dar el compuesto de fórmula (B1).

Los ejemplos de compuesto de fórmula (A2) incluyen heteroarilalquilo.

Los ejemplos de compuesto de fórmula:  $R^5NH_2$  incluyen amina tal como se usó en el procedimiento A1.

Los ejemplos de reductor incluyen  $NaBH_3CN$ .

Los ejemplos de disolvente de reacción incluyen alcohol (por ejemplo, metanol, etanol).



5 (en las que el anillo C,  $R^5$  y la línea discontinua son los mismos que anteriormente)

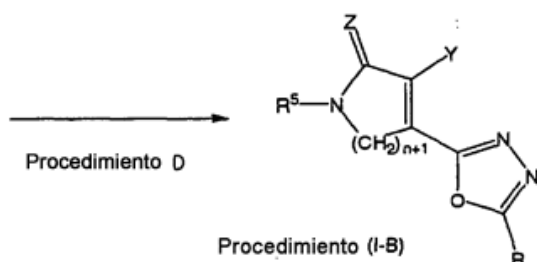
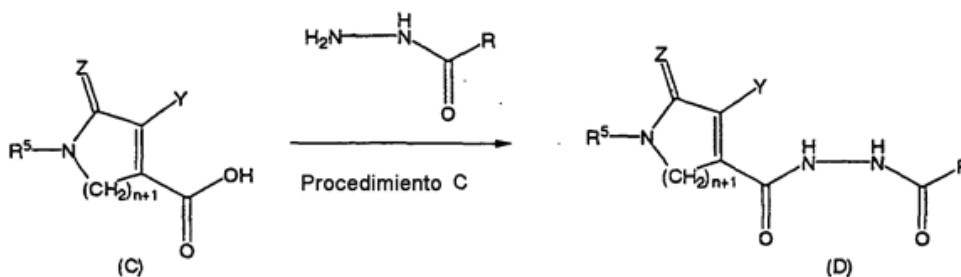
Procedimiento A3

Este procedimiento es para hacer reaccionar el compuesto de fórmula (A3) con el compuesto de fórmula:  $R^5NH_2$  para dar el compuesto de fórmula (B2).

Los ejemplos de compuesto de fórmula (A3) incluyen vinilpirimidina (por ejemplo, 4-vinil-6-fenilpirimidina).

10 Los ejemplos de compuesto de fórmula:  $R^5NH_2$  incluyen amina tal como se usó en el procedimiento A1.

Los ejemplos de disolvente de reacción incluyen alcohol (por ejemplo, metanol, etanol).



(en las que Y, Z,  $R^5$ , n son los mismos que anteriormente; R es de fórmula:  $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (en la que  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$  y  $R^1$  son los mismos que anteriormente) o un sustituyente que no interfiere)

15 Procedimiento C

Este procedimiento es para condensar el compuesto de fórmula (C) con el compuesto de fórmula:  $R-C(=O)-NH-NH_2$  para dar el compuesto de fórmula (D). Y está protegido preferiblemente de antemano.

Los ejemplos de compuesto de fórmula (C) incluyen ácido 2,5-dihidro-1-isopropil-5-oxo-4-hidroxi-1H-pirrol-3-carboxílico, y los ejemplos de su tipo protegido incluyen ácido 2,5-dihidro-1-isopropil-5-oxo-4-metoxi-1H-pirrol-3-carboxílico.

20 Los ejemplos de compuesto de fórmula:  $R-C(=O)-NH-NH_2$  incluyen acetilhidrazina (por ejemplo, fenilacetilhidrazina, p-fluorofenilacetilhidrazina).

Los ejemplos de agente de condensación incluyen DCC (diciclohexilcarbodiimida), WSCD (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida), HOBT (1-hidroxibenzotriazol).

Los ejemplos de disolvente de reacción incluyen tetrahidrofurano, dimetilformamida.

Procedimiento D

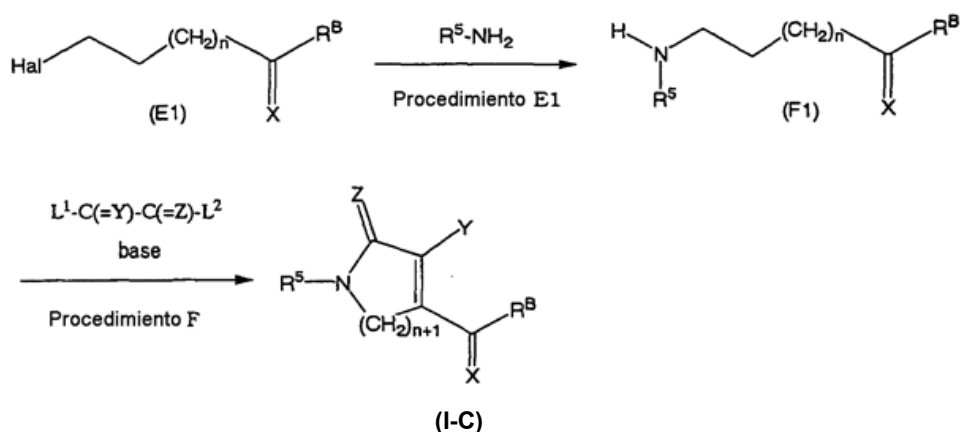
- 5 Este procedimiento es para halogenar el compuesto de fórmula (D), seguido por tratamiento con una base, para dar el compuesto de fórmula (I-B).

La halogenación puede realizarse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (D) con bromo o similares en presencia de trifenilfosfina.

Los ejemplos de base incluyen trietilamina.

- 10 Los ejemplos de disolvente de reacción incluyen cloruro de metileno.

En los procedimientos C y D en los que Y está protegido de antemano, puede realizarse la desprotección de Y haciendo reaccionar cloruro de trimetilsililo en presencia de NaI en acetonitrilo.



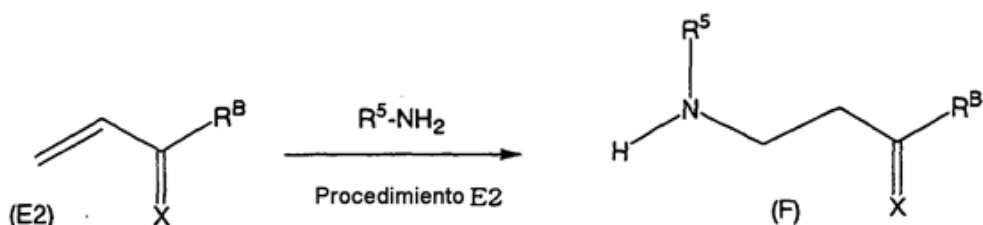
- 15 (en las que  $\text{R}^{\text{S}}$ ,  $\text{X}$ ,  $\text{Y}$ ,  $\text{Z}$ ,  $n$ ,  $\text{R}^{\text{B}}$  y  $\text{Hal}$  son los mismos que se definieron anteriormente.  $\text{R}^{\text{B}}$  está opcionalmente sustituido con un grupo de fórmula:  $-\text{Z}^1-\text{Z}^2-\text{Z}^3-\text{R}^1$  (en la que,  $\text{Z}^1$ ,  $\text{Z}^2$ ,  $\text{Z}^3$  y  $\text{R}^1$  son los mismos que anteriormente) y/o un sustituyente que no interfiere.)

Procedimiento E 1

- 20 Este procedimiento es para hacer reaccionar el compuesto de fórmula (E1) con el compuesto de fórmula:  $\text{R}^{\text{S}}\text{NH}_2$  para dar el compuesto de fórmula (F1), según el procedimiento A1.

Procedimiento F

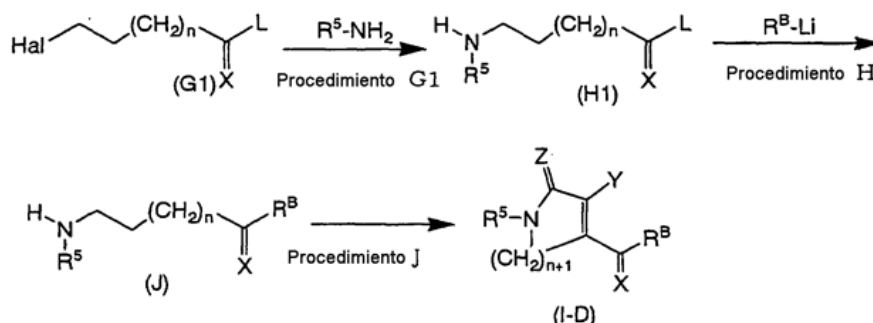
Este procedimiento es para hacer reaccionar el compuesto de fórmula (F1) con el compuesto de fórmula:  $\text{L}^1-\text{C}(=\text{Y})-\text{C}(=\text{Z})-\text{L}^2$  en presencia de una base para dar el compuesto de fórmula (I-C), según el procedimiento B.



- 25 (en las que,  $\text{R}^{\text{B}}$ ,  $\text{R}^{\text{S}}$  y  $\text{X}$  son los mismos que se definieron anteriormente)

Procedimiento E2

Este procedimiento es para hacer reaccionar el compuesto de fórmula (E2) con el compuesto de fórmula:  $\text{R}^{\text{S}}\text{NH}_2$  para dar el compuesto de fórmula (F), según el procedimiento A3.



(en las que, n,  $\text{R}^5$ , X,  $\text{R}^B$ , Hal, Z e Y son los mismos tal como anteriormente; L es un grupo saliente)

#### Procedimiento G1

- 5 Este procedimiento es para hacer reaccionar el compuesto de fórmula (G1) con el compuesto de fórmula:  $\text{R}^5\text{NH}_2$  para dar el compuesto de fórmula (H1), según el procedimiento E1.

#### Procedimiento H

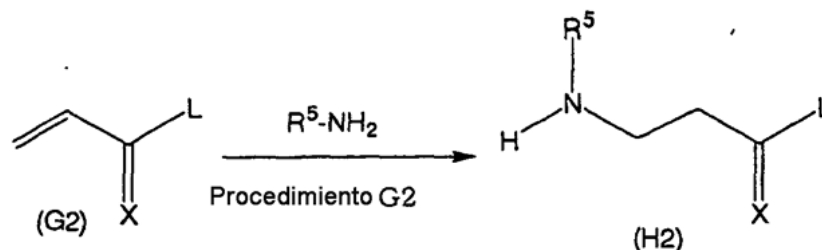
Este procedimiento es para hacer reaccionar el compuesto de fórmula (H1) con el compuesto de fórmula  $\text{R}^B\text{Li}$  para dar el compuesto de fórmula (H1). El grupo amino en la fórmula (H1) está protegido preferiblemente de antemano.

- 10 Los ejemplos de compuesto de fórmula (H1) incluyen metilmetoxiamida del ácido 3-alkilaminopropanoico (por ejemplo, metilmetoxiamida del ácido 3-metilaminopropanoico, metilmetoxiamida del ácido 3-etilaminopropanoico, metilmetoxiamida del ácido 3-n-propilaminopropanoico, metilmetoxiamida del ácido 3-n-butilaminopropanoico, metilmetoxiamida del ácido 3-etilpropilaminopropanoico, metilmetoxiamida del ácido 3-terc-butilaminopropanoico), metilmetoxiamida del ácido 3-cicloalquilaminopropanoico (por ejemplo, metilmetoxiamida del ácido 3-ciclopropilaminopropanoico, metilmetoxiamida del ácido 3-ciclopentilaminopropanoico, metilmetoxiamida del ácido 3-ciclohexilaminopropanoico), metilmetoxiamida del ácido 3-alcóxiaminopropanoico (por ejemplo, metilmetoxiamida del ácido 3-(2-metoxietilamino)propanoico), metilmetoxiamida del ácido 3-alquenilaminopropanoico (por ejemplo, metilmetoxiamida del ácido 3-alilaminopropanoico), metilmetoxiamida del ácido 3-heterocicloalquilaminopropanoico (por ejemplo, metilmetoxiamida del ácido 3-pirrolidilpropanoico, metilmetoxiamida del ácido 3-morfoliletilpropanoico). Los ejemplos de su tipo protegido incluyen compuestos en los que el grupo amino está protegido con el grupo Boc (terc-butoxicarbonilo). La protección puede realizarse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (H1) con  $\text{Boc}_2\text{O}$  en un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol).

Los ejemplos de compuesto de fórmula:  $\text{R}^B\text{Li}$  incluyen 5-(p-fluorobencil)fulan-2-il-litio. El compuesto de fórmula:  $\text{R}^B\text{Li}$  puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula:  $\text{R}^B\text{Br}$  con butil-litio.

#### Procedimiento J

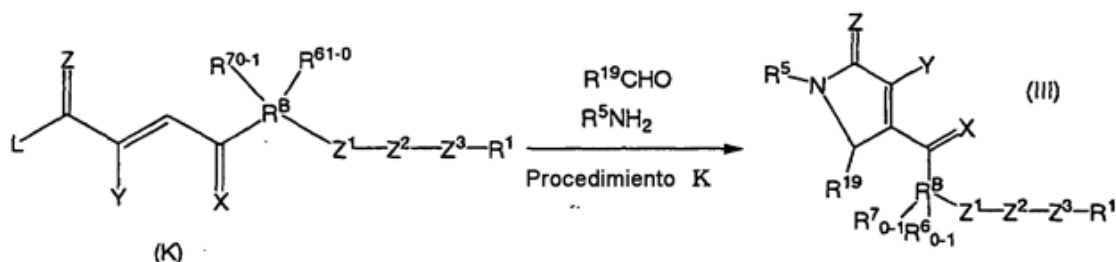
- 25 Este procedimiento es para hacer reaccionar el compuesto de fórmula (J) con el compuesto de fórmula:  $\text{L}^1-\text{C}(=\text{Y})-\text{C}(=\text{Z})-\text{L}^2$  en presencia de una base para dar el compuesto de fórmula (I-D), según el procedimiento B y el procedimiento F.



(en las que L,  $\text{R}^5$  y X son los mismos que se definieron anteriormente)

- 30 Procedimiento G2

Este procedimiento es para hacer reaccionar el compuesto de fórmula (G2) con el compuesto de fórmula:  $\text{R}^5\text{NH}_2$  para dar el compuesto de fórmula (H2), según el procedimiento A3 y el procedimiento E2.



(en las que X es O; Y es hidroxilo; Z es O; R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>19</sup> son sustituyentes que no interfieren; L es un grupo saliente; R<sup>B</sup>, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup> y R<sup>1</sup> son los mismos que anteriormente (1))

#### Procedimiento K

- 5 Este procedimiento es para hacer reaccionar el compuesto de fórmula (K) con el compuesto de fórmula: R<sup>5</sup>NH<sub>2</sub> y el compuesto de fórmula: R<sup>19</sup>CHO para dar el compuesto de fórmula (III), según Zhurnal Organicheskoi Khimii, vol. 22, n.º 8, págs. 1749-1756.

Los ejemplos de compuesto de fórmula (K) incluyen aquellos en los que R<sup>B</sup> es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalqueno opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido, tal como éster alquílico del ácido 2-hidroxi-4-oxo-4-arilo-2-butenico, éster alquílico del ácido 2-hidroxi-4-oxo-4-heteroarilo-2-butenico, éster alquílico del ácido 2-hidroxi-4-oxo-4-cicloalquil-2-butenico, éster alquílico del ácido 2-hidroxi-4-oxo-4-cicloalqueno-2-butenico, éster alquílico del ácido 2-hidroxi-4-oxo-4-heterociclo-2-butenico en los que el arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo están sustituidos con un grupo de fórmula; -Z<sup>1</sup>-Z<sup>2</sup>-Z<sup>3</sup>-R<sup>1</sup> (en la que Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup> y R<sup>1</sup> son los mismos que se definieron anteriormente). Los ejemplos de los mismos incluyen éster metílico del ácido 4-(4-benciloxibencil)-2-hidroxi-4-oxo-2-butenico, éster metílico del ácido 4-[4-(4-fluorobenciloxi)bencil]-2-hidroxi-4-oxo-2-butenico, éster metílico del ácido 4-(5-bencilfuran-2-il)-2-hidroxi-4-oxo-2-butenico, éster metílico del ácido 4-[5-(4-fluorobencil)furan-2-il]-2-hidroxi-4-oxo-2-butenico. Estos compuestos pueden prepararse según el método descrito en el documento WO00/39086.

Los ejemplos de compuesto de fórmula: R<sup>5</sup>NH<sub>2</sub> incluyen alquilamina (por ejemplo, metilamina, etilamina, n-propilamina, isopropilamina, n-butilamina, terc-butilamina, 2-etilpropilamina), cicloalquilamina (por ejemplo, ciclohexilamina), ariloamina (por ejemplo, anilina), alcoxiamina (por ejemplo, terc-butoxiamina), aralquilamina (por ejemplo, bencilamina). El compuesto de fórmula: R<sup>5</sup>NH<sub>2</sub> puede usarse en una cantidad de 1 a 3 equivalentes molares, preferiblemente de 1 a 2 equivalentes molares por compuesto de fórmula (K).

Los ejemplos de compuesto de fórmula: R<sup>19</sup>CHO incluyen arilaldehído opcionalmente sustituido (por ejemplo, benzaldehído), heteroarilaldehído opcionalmente sustituido (por ejemplo, furfural), alquilaldehído (por ejemplo, acetoaldehído), alquenalaldehído, cicloalquilaldehído (por ejemplo, ciclopropilaldehído, ciclohexilaldehído), formaldehído y/o polímero de los mismos (puede usarse disolución acuosa en formalina).

El compuesto de fórmula: R<sup>19</sup>CHO puede usarse en una cantidad de 1 a 3 equivalentes molares, preferiblemente de 1 a 2 equivalentes molares por compuesto de fórmula (K).

Los ejemplos de grupo saliente incluyen alcoxilo.

La temperatura de reacción es de 0°C a 100°C, preferiblemente de temperatura ambiente a 50°C, más preferiblemente de temperatura ambiente a 30°C.

Los ejemplos de disolvente de reacción incluyen dioxano, etanol, dimetilformamida, tetrahydrofurano, acetonitrilo o una mezcla de los mismos. Se prefiere dioxano. Este procedimiento puede realizarse en presencia de una base. Este procedimiento se realiza por ejemplo tal como sigue. A una disolución o suspensión de compuesto de fórmula (K) en un disolvente orgánico, se le añadieron el compuesto de fórmula: R<sup>5</sup>NH<sub>2</sub> y el compuesto de fórmula: R<sup>19</sup>CHO sucesiva o simultáneamente, y se agitó la mezcla durante varias horas (preferiblemente, de 0,5 a 24 horas, más preferiblemente de 0,5 a 5 horas) a de temperatura ambiente a 50°C. Se añadió la mezcla de reacción a ácido clorhídrico dil., que se extrajo con un disolvente orgánico tal como acetato de etilo, se lavó con solución salina saturada, se secó y se evaporó a presión reducida dando cristales del compuesto de fórmula (III). Alternativamente, la adición de un disolvente orgánico tal como metanol o un éter puede dar el cristal del compuesto de fórmula (III). En caso de que no pueda obtenerse un cristal de este tipo, la purificación con cromatografía en gel de sílice da el compuesto de fórmula (III). Además, el orden de adición de cada compuesto de fórmula: R<sup>5</sup>NH<sub>2</sub>, fórmula: R<sup>19</sup>CHO y fórmula (K) es opcional.

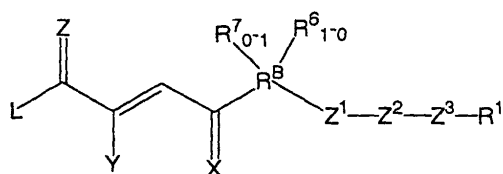
En este procedimiento, el compuesto de la presente invención de fórmula (III) puede prepararse fácilmente. El compuesto de fórmula: R<sup>5</sup>NH<sub>2</sub> o R<sup>19</sup>CHO puede sintetizarse o estar comercialmente disponible.

Este procedimiento puede realizarse mediante el método usado en la química combinatoria (por ejemplo, síntesis en paralelo). Por ejemplo, para cada pocillo de una placa con 96 orificios, se añaden un disolvente orgánico (por ejemplo, dioxano), el compuesto de fórmula (K), el compuesto de fórmula:  $R^5NH_2$  y el compuesto de fórmula:  $R^{19}CHO$ , que se agita a de temperatura ambiente a  $50^\circ C$ , entonces se evapora para retirar el disolvente orgánico dando una biblioteca de compuestos de fórmula (III). En este procedimiento, puede controlarse la generación de subproductos a bajo nivel, por tanto la evaporación del disolvente orgánico usado proporciona fácilmente una muestra para el bioensayo.

Este procedimiento puede realizarse como trabajo de rutina, por tanto útil para preparar lotes de compuestos que tienen diversos sustituyentes en un corto periodo de tiempo. Concretamente, la reacción de diversos tipos de compuestos de fórmula (K), fórmula:  $R^5NH_2$  y fórmula:  $R^{19}CHO$ , estando cada estructura básica fijada, proporciona de varias decenas a varias decenas de miles de compuestos, a partir de los cuales se selecciona un compuesto que tiene el sustituyente más adecuado para dar un compuesto de la presente invención con alta actividad.

La biblioteca del compuesto de la presente invención puede consistir en 2 o más compuestos obtenidos mediante el método anterior. La biblioteca significa un grupo que consiste en 2 o más compuestos que tienen una estructura parcial común. Los ejemplos de la estructura parcial común incluyen una estructura de pirrolinona. La estructura de la pirrolinona está preferiblemente sustituida con hidroxilo y un grupo de fórmula:  $-C(=O)-R^B-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ . Un compuesto que tiene una estructura parcial común de este tipo tiene una actividad inhibitoria de la integrasa del VIH y una biblioteca que consiste en tales compuestos es útil para seleccionar un agente anti-VIH, agente de tratamiento del SIDA etc., así como otros medicamentos. Con el fin de obtener una información particularmente útil sobre la relación estructura-actividad (SAR), la biblioteca es un grupo que consiste preferiblemente en 10 o más compuestos, más preferiblemente 50 o más. La biblioteca de la presente invención comprende al menos un compuesto de la presente invención. Por tanto, un compuesto incluido en la biblioteca es muy útil para seleccionar un compuesto que tiene una potente actividad inhibitoria de la integrasa del VIH.

Un material de partida preferible es de fórmula (K):



(K)

(en la que X es O; Y es hidroxilo; Z es O;  $R^B$  es heteroarilo;  $R^B$  no está sustituido con  $R^6$  y  $R^7$ ; L es alcoxilo; Z y  $Z^3$  son enlaces;  $Z^2$  es alquileno;  $R^1$  es fenilo opcionalmente sustituido)

Un material de partida más preferible de fórmula (K) es un compuesto en el que X es O; Y es hidroxilo; Z es O;  $R^B$  es heteroarilo;  $R^B$  no está sustituido con  $R^6$  y  $R^7$ ; L es alcoxilo;  $Z^1$  y  $Z^3$  son enlaces;  $Z^2$  es metileno;  $R^1$  es 4-fluorofenilo. Se prefiere además éster alquílico del ácido 4-[5-(4-fluorobencil)furan-2-il]-2-hidroxi-4-oxo-2-butenico.

Para su uso en la producción del presente compuesto, los siguientes compuestos de fórmula:  $R^5NH_2$  o  $R^{19}CHO$  pueden seleccionarse de aldehído y amina comercialmente disponibles con referencia al peso molecular de los mismos. El compuesto de fórmula:  $R^5NH_2$  puede seleccionarse de amina mostrada a continuación:

ciclopropilamina, ciclobutilamina, ciclopentilamina, cicloleucina, ciclohexilamina, ácido 1-aminociclohexancarboxílico, 1-etilciclohexilamina, 1,2-diaminociclohexano, 2-metilciclohexilamina, 2,3-dimetilciclohexilamina, 4-metilciclohexilamina, aminometilciclohexano, 1,3-ciclohexano-bis(metilamina), 1-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina, cicloctilamina, 2-amino-1-propen-1,1,3,3-tricarbonitrilo, diaminomaleonitrilo, S-metil-L-cisteína, ácido L-aspartico, L-leucina, DL-homoserina, D-metionina, L-alilglicina, ácido L-glutámico, 2-amino-1,3,4-tiadiazol, 2-amino-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol, 2-amino-5-etil-1,3,4-tiadiazol, 3,5-dimetilpirazol-1-carboamida, 5-amino-3-metilisoxazol, 3-amino-5-metilisoxazol, 2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina, 1-(2-aminoetil)pirrolidina, 1-(3-aminopropil)-2-pirrolidinona, furfuralamina, 1-aminoindano, 5-aminoindano, 1-naftilamina, 2-naftilamina, cicloheptilamina, D-terc-leucina, DL-valina, DL-isoleucina, D-serina, ácido guanidoacético, creatina, D-alotreonina, 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol, tris(hidroximetil)aminometano, DL-2-amino-3-metil-1-nutaol, L-isoleucinol, D-leucinol, L-metioninol, DL-penicilamina, DL-cisteína, DL-homocisteína, 1-acetil-3-tiosemicarbazida, 1-acetil-2-tiourea, N-metiltiourea, etiltiourea, aliltiourea, ditioamida, histamina, 3-amino-1,2,4-triazol, 3-amino-5-mercapto-1,2,4-triazol, 3-amino-5-metil-1,2,4-triazol, 3,5-diamino-1,2,4-triazol, 3-aminopirazol, 3-amino-4-cianopirazol, ácido 3-aminopirazol-4-carboxílico, L-prolinamida, 2-amino-2-tiazolina, 2-aminotiazol, 2-amino-5-nitrotiazol, 2-amino-4-metiltiazol, D-cicloserina, tetrahidrofurfuralamina, 2-aminopurina, 2-aminobencimidazol, 5-aminoindol, 4-aminopirazolo[3,4-d]pirimidina, 6-aminoindazol, 8-azaadenina, 3,4-metilendioxianilina, N-(2-aminoetil)piperazina, nipecotamida, 4-(aminometil)piperidina, 5-aminouracilo, 5-azacitosina, citosina, 5-fluorocitosina, 4-amino-2,6-dihidroxipirimidina, 2-aminopirimidina, 2-amino-4-cloro-6-metilpirimidina, 2-amino-4,6-dihidroxipirimidina, 2-amino-4-hidroxi-6-metilpirimidina, 4-cloro-2,6-diaminopirimidina, 2,4-diamino-6-hidroxipirimidina, 2,4,6-triaminopirimidina, 2-amino-4-

metilpirimidina, 2-amino-4,6-dimetilpirimidina, 2-amino-5-nitropirimidina, 4-aminopirimidina, 4,5-diaminopirimidina, 4,5-diamino-6-hidroxipirimidina, pirazinamida, aminopirazina, ácido 3-aminopirazin-2-carboxílico, 4-(2-aminoetil)morfolina, N-(3-aminopropil)morfolina, N-óxido de nicotinamida, 3-amino-2-cloropiridina, 5-amino-2-cloropiridina, 5-amino-2-metoxipiridina, 3-hidroxipicolinamida, 2-aminopiridina, 2-amino-3-nitropiridina, 2-amino-3-hidroxipiridina, ácido 2-aminonicotínico, 2,3-diaminopiridina, 2-amino-3-metilpiridina, 2-amino-4-metilpiridina, 2-amino-4,6-dimetilpiridina, 2-amino-5-cloropiridina, 2-amino-5-nitropiridina, ácido 6-aminonicotínico, 6-aminonicotinamida, 2-amino-5-metilpiridina, 2,6-diaminopiridina, 2-amino-6-metilpiridina, 6-metilnicotinamida, 2-(aminometil)piridina, 2-(2-aminoetil)piridina, nicotinamida, tionicotinamida, 3-aminopiridina, 3,4-diaminopiridina, 3-(aminometil)piridina, isonicotinamida, 4-aminopiridina, 4-(aminometil)piridina, 3-amino-1,2,4-triazina, 3-amino-5,6-dimetil-1,2,4-triazina, 1-(2-aminoetil)piperidina, 3-aminoquinolina, 5-aminoquinolina, 6-aminoquinolina, 8-aminoquinolina, 5-aminoisoquinolina, nitroguanidina, cianamida, tiosemicarbazida, anilina, 2-aminobenzonitrilo, 2-fluoroanilina, 2,4-difluoroanilina, 2,4,5-trifluoroanilina, 2,4,6-trifluoroanilina, 2,5-difluoroanilina, 2-fluoro-5-metilnilina, 2,6-difluoroanilina, 2-cloroanilina, 2-cloro-4-metilnilina, 2-cloro-5-metilnilina, 2-cloro-6-metilnilina, O-nitroanilina, O-anisidina, O-fenetidina, 2-aminofenol, 6-amino-m-cresol, 2-amino-4-clorofenol, 2-amino-4-metilfenol, 3-aminotiofenol, 2-(metiltio)anilina, ácido antranílico, 2'-aminoacetofenona, 2-isopropenilnilina, 2-isopropilnilina, o-fenilendiamina, 3,4-diaminotolueno, 4,5-dimetil-1,2-fenilendiamina, o-toluidina, 2,3-dimetilnilina, 4-metoxi-2-metilnilina, 2,4-dimetilnilina, 2,4,6-trimetilnilina, 2,5-dimetilnilina, 2-isopropil-6-metilnilina, 2,6-dimetilnilina, alcohol 2-aminobencilico, 2-etilnilina, 2-etil-6-metilnilina, 2,6-dietilnilina, alcohol 2-aminofenilico, 3-aminobenzonitrilo, 3-fluoroanilina, 3-fluoro-o-anisidina, 3-fluoro-2-metilnilina, 3,4-difluoroanilina, 3-fluoro-4-metilnilina, 3,5-difluoroanilina, 5-fluoro-2-metilnilina, 3-cloroanilina, 3-cloro-2-metilnilina, 3-cloro-4-fluoroanilina, 3-cloro-4-metilnilina, 5-cloro-2-metilnilina, m-nitroanilina, m-anisidina, m-fenetidina, 3-aminofenol, 3-amino-O-cresol, 3-aminotiofenol, 3-(metiltio)anilina, ácido 3-aminobenzoico, 3-aminoacetofenona, 3-(1-hidroxi)etil)anilina, m-fenilendiamina, 2,6-diaminotolueno, 2,4-diaminotolueno, m-toluidina, 3,4-dimetilnilina, 3,5-dimetilnilina, 2-metoxi-5-metilnilina, alcohol 3-aminobencilico, 3-etilnilina, 4-aminobenzonitrilo, 4-fluoroanilina, 4-fluoro-2-metilnilina, 4-cloroanilina, 4-cloro-2-metilnilina, p-nitroanilina, N,N-dimetil-p-fenilendiamina, p-anisidina, p-fenetidina, 4-aminofenol, 4-amino-m-cresol, 4-amino-2,5-dimetilfenol, 4-amino-o-cresol, 4-aminotiofenol, 4-(metiltio)anilina, ácido 4-aminobenzoico, 4-aminoacetofenona, 4-terc-butilnilina, 4-isopropilnilina, p-fenilendiamina, p-toluidina, 4-amino fenilacetoneitrilo, 4-etilnilina, alcohol 4-aminofenilico, 4-propilnilina, 4-N-butilnilina, formamida, hidroxiurea, fenilurea, cianoacetilurea, metilurea, etilurea, arilurea, N-butilurea, N,N-dimetilurea, 1,1-dietilurea, fenilcarbamato, terc-butilcarbamato, metilcarbamato, etilcarbamato, butilcarbamato, benzamida, 2-fluorobenzamida, salicilamida, 2-aminobenzamida, O-toluamida, 3-fluorobenzamida, 3-aminobenzamida, m-toluamida, 4-fluorobenzamida, 4-hidroxibenzamida, 4-aminobenzamida, p-toluamida, oxamato de etilo, oxamida, 2,2,2-trifluoroacetamida, trimetilacetamida, 2,2-dicloroacetamida, 2-cloropropionamida, lactamida, metacrilamida, isobutilamida, urea, acetamida, cianoacetamida, 2-bromoacetamida, fluoroacetamida, 2-cloroacetamida, N-acetilglicinamida, acrilamida, cinamamida, malonamida, propionamida, 3-cloropropionamida, ácido 2-aminoisobutanoico, terc-butilamina, 2-amino-2-metil-1-propanol, terc-octilamina, 1,2-diamino-2-metilpropano, terc-amilamina, 1,1-dietilpropargilamina, tiobenzamida, (R)-(-)-2-fenilglicinol, tiourea, DL- $\alpha$ -metilbencilamina, tioacetamida, 3-aminocrotonitrilo, 3-aminocrotonato de metilo, 3-aminocrotonato de etilo, D-alanina, 1,2-dimetilpropilamina, isopropilamina, 2-amino-1-metoxipropano, DL-2-amino-1-propanol, 3-aminobutilato de etilo, ácido DL-( $\alpha$ -amino-n-butanoico, 1,3-dimetilbutilamina, 1,2-diaminopropano, 1-metil-3-fenilpropilamina, 2-amino-6-metilheptano, ácido DL-2-aminobutanoico, sec-butilamina, (+/-)-2-amino-1-butanol, 3-aminopentano, D-norvalina, D-norleucina, 2-aminooeptano, 2-aminooctano, metilamina, bencilamina, 2-fluorobencilamina, 2-clorobencilamina, 2-metoxibencilamina, 2-metilbencilamina, 3-fluorobencilamina, 3-metoxibencilamina, 3-metilbencilamina, m-xilidina, 4-fluorobencilamina, 4-clorobencilamina, 4-metoxibencilamina, 4-metilbencilamina, glicina, 2,2,2-trifluoroetilamina, aminoacetaldehído dimetil acetal, aminoacetaldehído dietil acetal, 2-amino-1-feniletanol, DL-isoserina, 1-amino-2-propanol, 3-amino-1,2-propanodiol, ácido DL-4-amino-3-hidroxibutanoico, 1,3-diamino-2-hidroxipropano, 2-fenilpropilamina, ácido DL-3-aminoisobutanoico, isobutilamina, 2-metilbutilamina, 2-etilhexilamina, etilamina, N-feniletildiamina, N-acetiletildiamina, N-isopropiletildiamina, N-metiletildiamina, N-etiletildiamina, 2-(2-aminoetilamino)etanol, dietildiamina, N-(n-propil)etildiamina, N,N-dietiletildiamina, N,N-dietiletildiamina, tris(2-aminoetil)amina, 2-metoxietilamina, 2-(2-aminoeto)etanol, etanolamina, fenetilamina, tiramina, 2-(4-aminofenil)etilamina, 2-(p-trilitolil)etilamina, taurina, propargilamina, alilamina, (-alanina, 3,3-dimetilbutilamina, isoamilamina, etilendiamina, propilamina, N-isopropil-1,3-propanodiamina, N-metil-1,3-propanodiamina, N-(2-aminoetil)-1,3-propanodiamina, N-propil-1,3-propanodiamina, 3,3'-diaminodipropilamina, N,N-dimetil-1,3-propanodiamina, N,N-bis(3-aminopropil)metilamina, N,N-dietil-1,3-propanodiamina, 3-isopropoxipropilamina, 3-etoxipropilamina, 3-amino-1-propanol, 3-fenilpropilamina, ácido 4-aminobutanoico, 1,3-diaminopropano, 4-amino-1-butanol, 4-fenilbutilamina, ácido 5-aminovaleriánico, 1,4-diaminobutano, N-amilamina, 5-amino-1-pentanol, ácido 6-aminocaproico, 1,5-diaminopentano, hexilamina, 6-amino-1-hexanol, ácido 7-aminoheptanoico, 1,6-hexandiamina, n-heptilamina, 1,7-diaminoheptano, octilamina, 1,8-diaminooctano, nonilamina, ciclohexancarboamida, 2,2-dimetil-1,3-propanodiamina, 2-n-propilnilina, DL-2-amino-1-pentanol, DL-2-amino-1-hexanol, 1-(3-aminopropil)imidazol, p-xilidina, ácido 1-aminociclopropano-1-carboxílico, cianotioacetamida, 2,4-difluorobencilamina, 2,5-difluorobencilamina, 2,6-difluorobencilamina, 3,4-difluorobencilamina, 2-metil-3-tiosemicarbazida, 5-amino-2-metoxifenol, 4-sec-butilnilina, 2,3-difluoroanilina, tiofen-2-carboamida, 1-amino-1-ciclopentanometanol, 3-metiladenina, 1-metiladenina, 4-cloro-2-fluoroanilina, 5-amino-1-etilpirazol, 2,3-diaminotolueno, butilamina, 4-cloro-o-fenilendiamina, 1-(trimetilsililmetil)urea, 2,3,4-trifluoroanilina, 2-(1-ciclohexenil)etilamina, 3-amino-2-butentioamida, 2,3,6-trifluoroanilina, 1,5-diamino-2-metilpentano, amidinotiourea, 3-

etilnililina, N,N-bis(2-hidroxi)etilendiamina, 3-metoxipropilamina, 4-aminoestireno, 2-amino-6-fluorobenzonitrilo, 3-amino-5-hidroxipirazol, 2,4-diamino-6-metil-1,3,5-triazina, piridin-2-carboamida, 1-aminoisoquinolina, 4-cloro-1,3-fenilendiamina, carbamato de 2-cloroetilo, fumaramida, acetoamida, N-N-butiletildiamina, 3-butoxipropilamina, ciclopropanometilamina, 5-aminoindazol, 2,4-diaminopirimidina,  $\alpha$ -etilbencilamina, 3-aminoisoxazol,

5 clorodifluoroacetamida, 1,8-diamino-3,6-dioxaoctano, 2-sec-butilanilina, 3-clorobencilamina, 2-fluoro-4-metilnililina, 1-(4-fluorofenil)etilamina, 4-aminofaltonitrilo, adenina, 2-cloro-4-fluoroanilina, semicarbazida, (R)-(-)-1-ciclohexiletilamina, 5-amino-o-cresol, N,N,2,2-tetrametil-1,3-propanodiamina, 2,2-dietoxiacetamida, 3-amino-5,5-dimetil-2-ciclohexen-1-ona, carbamato de propil, glicolamida, 2-amino-1,3-propanodiol, tiofen-2-etilamina, 2,5-dimetil-1,4-fenilendiamina, 2-amino-4-metoxi-6-metil-1,3,5-triazina, 2-fenoxietilamina, 4-amino-2-mercaptopirimidina,

10 creatinina, 2-amino-4-metoxi-6-metilpirimidina, 3,5-difluorobencilamina, (1R,2R)-(-)-1,2-diaminociclohexano, (1S,2S)-(+)-1,2-diaminociclohexano, ácido D-aspartico, ácido DL-aspartic, DL-leucina, D-leucina, L-homoserina, DL-metionina, L-metionina, DL-alilglicina, ácido D-glutámico, L-leucinol, DL-treonina, cis-1,2-diaminociclohexano, trans-1,2-ciclohexanodiamina, L-terc-leucina, D-valina, L-valina, D-isoleucina, L-isoleucina, DL-serina, L-serina, L-alotreonina, D-treonina, L-treonina, L-valinol, D-valinol, L-cisteína, DL-cicloserina, L-cicloserina, L-asparagina, (S)-(+)-2-fenilglicinol, (R)-(+)-1-feniletilamina, L-(-)- $\alpha$ -metilbencilamina, DL-alanina, L-alanina, L-alaninol, D-alaninol,

15 ácido D-(-)-2-aminobutanoico, ácido L- $\alpha$ -amino-n-butanoico, (R)-(-)-2-aminobutano, (S)-(+)-2-aminobutano, (S)-(+)-2-amino-1-butanol, (R)-(-)-2-amino-1-butanol, DL-norvalina, L-norvalina, DL-norleucina, L-norleucina, (R)-(-)-1-amino-2-propanol, (S)-(+)-1-amino-2-propanol, (S)-(-)-2-metilbutilamina, DL-lisina, L-lisina, DL-terc-leucina, (S)-(+)-1-ciclohexiletilamina, tiooxamato de etilo, alcohol 2-amino-5-metilbencílico, alcohol 2-amino-3-metilbencílico, alcohol 3-amino-2-metilbencílico, 3-fluoro-4-metoxianilina, alcohol 3-amino-4-metilbencílico, 5-metoxi-2-metilnililina, 2-amino-m-cresol, trans-1,4-diaminociclohexano, 3-amino-5-metilpirazol, 2,3-diaminofenol, 1-piperidincarboamida, 6-amino-1-metiluracilo, 3-fluorofenilamina, 2-aminobencilamina, 2-metoxi-6-metilnililina, 2-fluorofenilamina, 4-aminobencilamina, 1-acetilguanidina, D-homoserina, 2-amino-5-metiltiazol, (S)-(+)-tetrahidrofurfurilamina, cianuro de

20 2-aminobencilo, 4-amino-2-clorofenol, 2-amino-4,5-dicianimidazol, 4-amino-6-metoxipirimidina, 2-terc-butilanilina, 2-(4-fluorofenil)etilamina, 1,3-diaminopentano, 2-amino-1-metilbencimidazol, 5-metilfurfurilamina, (R)-(+)-1-(p-tolil)etilamina, (S)-(-)-1-(p-tolil)etilamina, ácido 3-amino-1,2,4-triazol-5-carboxílico, muscimol, 4-etilnililina, 2-amino-4-metilbenzonitrilo, 2-amino-5-metiltio-1,3,4-tiadiazol, ácido 1-(aminocarbonil)-1-ciclopropanocarboxílico, ácido cis-4-aminociclohexanocarboxílico, (S)-(+)-2-(aminometil)pirrolidina, 5-amino-4-nitroimidazol, 3-amino-1-propanol-vinil éter, tioetilendiamina, isopropildietilentriamina, L-terc-leucinol, N-metil-1,2-fenilendiamina, (R)-(-)-tetra hidrofurfurilamina,

25 L-(-)-lactamida, (R)-(+)-lactamida, (S)-(+)-2,2-dimetilciclopropanocarboamida, (1S,2R)-(-)-cis-1-amino-2-indanol, (1R,2S)-(+)-cis-1-amino-2-indanol, (R)-(-)-1-aminoindano, (S)-(+)-1-aminoindano, (R)-2-fenil-1-propilamina, (S)-2-fenil-1-propilamina, D-metioninol, (R)-2-amino-1-feniletanol, 2-amino-4,5-dimetil-3-furancarboxitrilo, N-hexiletildiamina, ácido (S)-(-)-4-amino-2-hidroxibutanoico, (S)-3-amino-1,2-propandiol, (R)-3-amino-1,2-propandiol, 4-aminoindol, (R)-(-)-terc-leucinol y 2-amino-5-fluoropiridina.

35 El compuesto de fórmula:  $R^{19}CHO$  puede seleccionarse del aldehído mostrado a continuación.

Formaldehído, 2-formil-1-ciclopropanocarboxilato de etilo, ciclohexanocarbaldehído, 1,2,3,6-tetrahidrobenzaldehído, 1-metilpirrol-2-carbaldehído, furfural, 5-nitro-2-furaldehído, 5-metilfurfural, 5-hidroximetil-2-furaldehído, 3-(2-furilo)acroleína, benzaldehído, 2-fluorobenzaldehído, 2-clorobenzaldehído, o-anisalaldehído, salicialaldehído, 3-fluoro-2-hidroxibenzaldehído, 2,3-dihidroxibenzaldehído, 2,5-dihidroxibenzaldehído, o-naftalaldehído, o-tolaldehído, 2,4-dimetilbenzaldehído, mesitaldehído, 2,5-dimetilbenzaldehído, 3-cianobenzaldehído, 3-fluorobenzaldehído, 3-clorobenzaldehído, 3-metoxibenzaldehído, 3-hidroxibenzaldehído, 3,4-dihidroxibenzaldehído, isonaftalaldehído, m-tolaldehído, 4-cianobenzaldehído, 4-fluorobenzaldehído, 4-clorobenzaldehído, 4-dimetilaminobenzaldehído, p-anisalaldehído, imidazol-2-carbaldehído, pirrol-2-carbaldehído, 2-tiofencarbaldehído, 3-metiltiofen-2-carbaldehído, 5-metil-2-tiofencarbaldehído, 3-tiofencarbaldehído, indol-3-carbaldehído, 2-piridincarbaldehído, 6-metil-2-piridincarbaldehído, 3-piridincarbaldehído, 4-piridincarbaldehído, 4-hidroxibenzaldehído, terenaftalaldehído,

40 cuminaldehído, p-tolaldehído, 4-etilbenzaldehído, glioxal, ácido glioxálico, metilglioxal, trimetilacetaldehído, D-(-)-eritrosa, 2-fenilpropionaldehído, metacroleína, 3-etoximetacroleína, alfa-metilcinamalaldehído, trans-2-metil-2-butenal, 2-metil-2-pental, isobutilaldehído, 2,6-dimetil-5-hepten-1-al, 2-metilbutilaldehído, 2-etilbutilaldehído, 2-metilpental, 2-etilhexal, acetaldehído, cloroacetaldehído, fenilacetaldehído, fenilpropargilaldehído, acroleína, 3-(dimetilamino)acroleína, trans-cinamalaldehído, crotonaldehído, 2,4-hexadienal, trans,trans-2,4-heptadienal, trans,trans-2,4-nonadienal, trans-2-hexanal, trans-2,cis-6-nonadien-1-al, trans-2-heptanal, trans-2-octanal, trans-2-nonenal, isovaleraldehído, propionaldehído, 3-fenilpropionaldehído, 3-(metiltio)propionaldehído, butilaldehído, glutaraldehído, valeraldehído, hexanal, heptaldehído, octanal, nonal, trans-2-pental, 2,4-dimetil-2,6-heptadienal, 2,6-piridindicarbaldehído, 2-etilacroleína, 3-metil-2-butenal, 2,3-difluorobenzaldehído, 2,6-difluorobenzaldehído, 2,4-difluorobenzaldehído, 2,5-difluorobenzaldehído, 3,4-difluorobenzaldehído, 3,5-difluorobenzaldehído, 3-furaldehído,

45 3,5,5-trimetilhexanal, 3-fenilbutilaldehído, 2,2-dimetil-4-pental, 2,4-dihidroxibenzaldehído, ciclopropanocarbaldehído, 4-hidroxil-3-metilbenzaldehído, benzo[b]furan-2-carbaldehído, 3,5-dihidroxibenzaldehído, 3,4-dimetilbenzaldehído, 2-cianobenzaldehído, 5-etil-2-furalaldehído, 2-hidroxil-3-metilbenzaldehído, 3,3-dimetilbutilaldehído, 5-cloro-2-tiofencarbaldehído, 3,4-dihidro-2H-piran-2-carbaldehído, D-gliceraldehído, DL-gliceraldehído, 3-fluoro-2-metilbenzaldehído, 3-dimetilamino-2-metil-2-propenal, 3,5-dimetilbenzaldehído, 4,5-dimetil-2-furancarbaldehído, 4-vinilbenzaldehído, 2,6-dimetilbenzaldehído, 2-octinal, dimetoxiacetaldehído, 2-deoxi-D-ribosa, 2-furmetiltiazol, 5-etil-2-tiofencarbaldehído, ácido glioxílico, 4-piridincarbaldehído-N-óxido, 5-norbornen-2-carbaldehído, 4-formilimidazol, 5-metilimidazol-4-carbaldehído, 5-formiluracilo, 2,3-tiofendicarbaldehído, tiofen-2,5-dicarbaldehído, 2,3-o-isopropiliden-D-gliceraldehído, 2-hidroxil-5-metilbenzaldehído, 1-ciclohexeno-1-carbaldehído, 2,3-



dimetilbenzaldehído, 1-metil-2-imidazolcarbaldehído, vinilbenzaldehído, 4-fluoro-3-metilbenzaldehído, 3-fluoro-4-metilbenzaldehído, tetrahidrofuran-3-carbaldehído, 2-fluoro-5-formilbenzonitrilo, indol-5-carbaldehído, 4-acetilbenzaldehído, 3-vinilbenzaldehído y 2-fluoro-5-metilbenzaldehído.



- 5 (en las que el anillo C, Z e Y son los mismos que anteriormente; el anillo de benceno y/o el anillo C de fórmula (L) y/o (IV) están opcionalmente sustituidos con un grupo de fórmula:  $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (en la que,  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$  y  $R^1$  son los mismos que anteriormente) y/o un sustituyente que no interfiere).

Procedimiento L

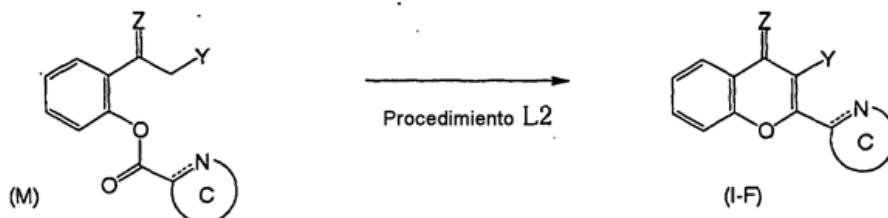
- 10 Este procedimiento es para hacer reaccionar el compuesto de fórmula (L) con peróxido de hidrógeno en presencia de una base para dar el compuesto de fórmula (I-F).

Los ejemplos de compuesto de fórmula (L) incluyen 4-(benciloxi)-2-(1-oxo-3-(2-piridil)-2-propenil)fenol, 4-(p-fluorobenciloxi)-2-(1-oxo-3-(2-piridil)-2-propenil)fenol, 4-(fenetiloxi)-2-(1-oxo-3-(2-piridil)-2-propenil)fenol, 4-(p-fluorofenetiloxi)-2-(1-oxo-3-(2-piridil)-2-propenil)fenol, 4-(fenetil)-2-(1-oxo-3-(2-piridil)-2-propenil)fenol, 4-(p-fluorofenetil)-2-(1-oxo-3-(2-piridil)-2-propenil)fenol.

- 15 Los ejemplos de base incluyen disolución ac. de NaOH 2 N.

Los ejemplos de peróxido de hidrógeno incluyen peróxido de hidrógeno al 30%.

Los ejemplos de disolvente de reacción incluyen alcohol (por ejemplo, metanol, etanol).



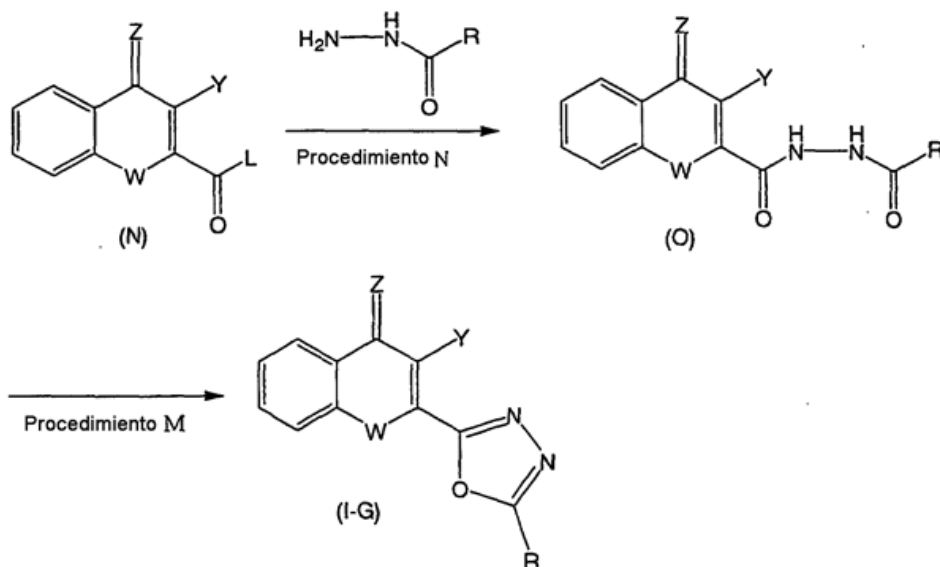
- 20 (en las que Y, Z, el anillo C son los mismos que anteriormente; el anillo de benceno y/o el anillo C de fórmula (M) o (I-F) está opcionalmente sustituido con un grupo de fórmula:  $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (en la que,  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$  y  $R^1$  son los mismos que anteriormente) y/o un sustituyente que no interfiere.)

Procedimiento L2

- 25 Este procedimiento es para hacer reaccionar el compuesto de fórmula (M) con una base para dar el compuesto de fórmula (I-F). Y está protegido preferiblemente de antemano. Los ejemplos de compuesto de fórmula (M) incluyen 2-(2-benzoloxi-1-oxoetil)-3-metoxifenil-2-picolilato.

Los ejemplos de base incluyen NaH.

Los ejemplos de disolvente incluyen dimetilformamida.



(en las que W es -O o -N(-R<sup>15</sup>)-; L es un grupo saliente tal como alcoxilo; Y, Z y R son los mismos que se definieron anteriormente)

Procedimiento N

- 5 Este procedimiento es para hacer reaccionar el compuesto de fórmula (N) con el compuesto de fórmula: R-C(=O)-NH-NH<sub>2</sub> en presencia de un agente de condensación para dar el compuesto de fórmula (O). Y y/o Z está protegido preferiblemente de antemano. El procedimiento puede realizarse como el procedimiento C.

10 Los ejemplos de compuesto de fórmula (N) incluyen ácido 3-hidroxi-4-oxo-1H-quinolin-2-carboxílico, ácido 3-hidroxi-4-oxo-1-metil-1H-quinolin-2-carboxílico, ácido 3-hidroxi-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico. Los ejemplos de su tipo protegido incluyen 2-etoxicarbonil-3-metoxi-1H-quinolin-4-ona, 2-etoxicarbonil-3-metoxi-1-metil-1H-quinolin-4-ona, éster etílico del ácido 3-benciloxi-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico, éster etílico del ácido 3-metoxi-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico. Estos compuestos pueden prepararse según el método de J.Heterocyclic Chem, 24, p. 1649, 1987.

Procedimiento M

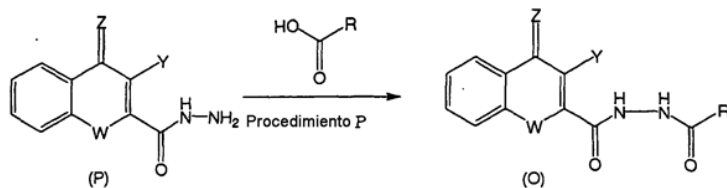
- 15 Este procedimiento es para preparar el compuesto de fórmula (I-G) a partir del compuesto de fórmula (O). El procedimiento, formación del anillo de oxadiazol a partir de diacilhidrazina, puede realizarse calentando diacilhidrazina junto con oxicloruro de fosforo o cloruro de tionilo.

La temperatura de reacción es de 50 a 100°C, preferiblemente de 80 a 100°C.

20 El procedimiento también puede realizarse en presencia de trietilaminadibromotrifetilfosfolano. En este caso, la temperatura de reacción es de 0 a 100°C, preferiblemente de 0 a 30°C. Los disolventes de reacción incluyen diclorometano y tetrahydrofurano.

Procedimiento O

Este procedimiento es para halogenar el compuesto de fórmula (N), seguido por el tratamiento con una base, para dar el compuesto de fórmula (I-G), como el procedimiento O.

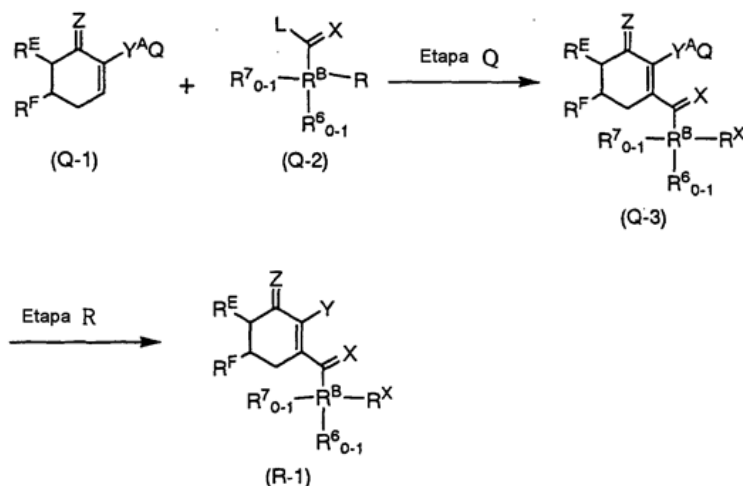


- 25 (en las que W es -O o -N(-R<sup>15</sup>)-; Y, Z y R son los mismos que se definieron anteriormente; el anillo de benceno de fórmula (P) u (O) está opcionalmente sustituido con un grupo de fórmula: -Z<sup>1</sup>-Z<sup>2</sup>-Z<sup>3</sup>-R<sup>1</sup> (en la que Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup> y R<sup>1</sup> son los mismos que anteriormente) y/o un sustituyente que no interfiere.

## Procedimiento P

Este procedimiento es para hacer reaccionar el compuesto de fórmula (P) con el compuesto de fórmula: R-C(=O)-OH en presencia de un agente de condensación para dar el compuesto de fórmula (O). Y y Z están protegidos preferiblemente de antemano. El procedimiento puede realizarse como el procedimiento C y el procedimiento N.

- 5 Los ejemplos de compuesto de fórmula (P) incluyen 2-hidrazinocarbonil-3,4-dihidroxiquinolina. Los tipos protegidos de los mismos incluyen 2-hidrazinocarbonil-3,4-dimetoxiquinolina.



- 10 (en las que R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>B</sup>, R<sup>E</sup>, R<sup>F</sup>, X, Z y Y son los mismos que anteriormente; L es un grupo saliente; Q es un grupo protector; Y<sup>A</sup> es O, S o NH<sub>2</sub>; R<sup>X</sup> es la fórmula: -Z<sup>1</sup>-Z<sup>2</sup>-Z<sup>3</sup>-R<sup>1</sup> (en la que Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup> y R<sup>1</sup> son los mismos que anteriormente))

## Procedimiento Q

Este procedimiento es para hacer reaccionar el compuesto de fórmula (Q-1) con el compuesto de fórmula (Q-2) para dar el compuesto de fórmula (Q-3).

- 15 Los ejemplos de compuesto de fórmula (Q-1) incluyen ciclohexenona que puede prepararse mediante el método conocido (Tetrahedron, 1997, 53, p. 8963).

Los ejemplos de compuesto de fórmula (Q-2) incluyen haluros del ácido furan-2-carboxílico que pueden prepararse mediante el método conocido (Zhurnal Organicheskoi Khimii, Vol. 22, n.º 8, págs. 1749-1756).

Los ejemplos de disolvente de reacción incluyen éteres (por ejemplo, tetrahydrofurano, dioxano) y N,N-dimetilformamida, que pueden usarse por sí mismos o en combinación.

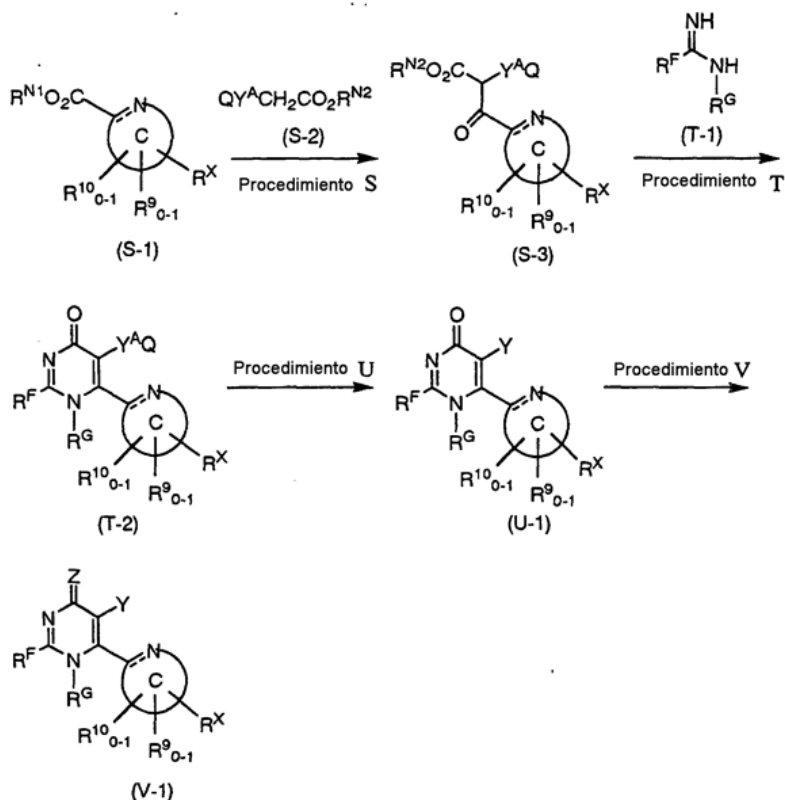
- 20 El procedimiento puede realizarse en presencia de una base (por ejemplo, bis(trimetilsilil)amida de litio) o un ácido (por ejemplo, ZnCl<sub>2</sub>, TiCl<sub>4</sub>, HCl).

## Procedimiento R

Este procedimiento es para desproteger el compuesto de fórmula (Q-3) en presencia de un ácido para dar el compuesto de fórmula (R-1).

- 25 Los ejemplos de ácido incluyen ácido clorhídrico y ácido sulfúrico.

Los ejemplos de disolvente de reacción incluyen éteres (por ejemplo, tetrahydrofurano, dioxano), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol), que pueden usarse por sí mismos o en combinación.



(en las que  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^F$ ,  $R^G$ ,  $R^X$ ,  $Z$  y  $Y$  son los mismos que anteriormente;  $Y^A$  es O, S o  $NH_2$ ;  $R^{N1}$  y  $R^{N2}$  son alquilo; Q es un grupo protector)

#### Procedimiento S

- 5 Este procedimiento es para hacer reaccionar el compuesto de fórmula (S-1) con el compuesto de fórmula (S-2) para dar el compuesto de fórmula (S-3).

Los ejemplos de compuesto de fórmula (S-1) incluyen ácido piridincarboxílico que puede prepararse a partir de picolina mediante oxidación con dióxido de selenio y esterificación.

Los ejemplos de compuesto de fórmula (S-2) incluyen ésteres del ácido 2-hidroxiacético protegido.

- 10 Los ejemplos de disolvente de reacción incluyen éster (por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano), N,N-dimetilformamida, que pueden usarse por sí mismos o en combinación.

El procedimiento puede realizarse en presencia de una base (por ejemplo, bis(trimetilsilil)amida de litio).

#### Procedimiento T

- 15 Este procedimiento es para hacer reaccionar el compuesto de fórmula (S-3) con el compuesto de fórmula (T-1) para dar el compuesto de fórmula (T-2).

Los ejemplos de compuesto de fórmula (T-1) incluyen amidinas.

Los ejemplos de disolvente de reacción incluyen alcohol (por ejemplo, metanol, etanol).

El procedimiento puede realizarse en presencia de una base (por ejemplo, metóxido de sodio).

#### Procedimiento U

- 20 Este procedimiento es para desproteger el compuesto de fórmula (T-2) para dar el compuesto de fórmula (U-1).

Los ejemplos de disolvente de reacción incluyen alcohol (por ejemplo, metanol, etanol), éter (por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano), que pueden usarse por sí mismos o en combinación.

El procedimiento puede realizarse en presencia de un ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido p-toluenosulfónico) o mediante adición de hidrógeno.

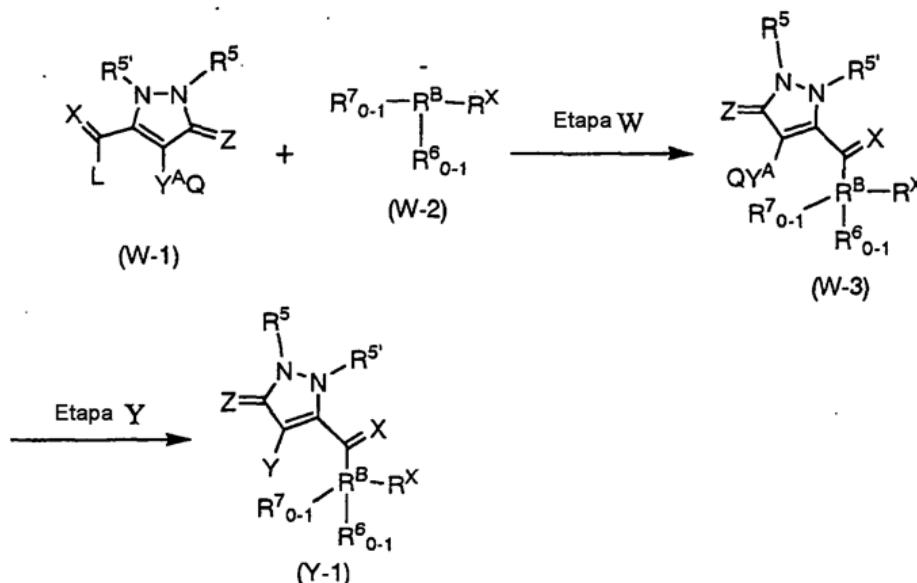
## Procedimiento V

Este procedimiento es para hacer reaccionar el compuesto de fórmula (U-1) con un reactivo de sulfurización o una amina para dar el compuesto de fórmula (V-1).

Los ejemplos de reactivo de sulfurización incluyen reactivo de Lawson y pentasulfuro de fósforo.

5 Los ejemplos de amina incluyen metilamina y morfolina.

Los ejemplos de disolvente de reacción incluyen hidrocarburo aromático (por ejemplo, tolueno, xileno), éter (por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano) que pueden usarse por sí mismos o en combinación.



(en las que R<sup>5</sup>, R<sup>5'</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>B</sup>, R<sup>X</sup>, L, Q, X, Y, Z e Y<sup>A</sup> son los mismos que anteriormente)

## 10 Procedimiento W

Este procedimiento es para hacer reaccionar el compuesto de fórmula (W-1) con el compuesto de fórmula (W-2) para dar el compuesto de fórmula (W-3).

Los ejemplos de compuesto de fórmula (W-1) incluyen pirazolonas.

15 Los ejemplos de compuesto de fórmula (W-2) incluyen los mostrados a como de ejemplo como compuesto de fórmula (Q-2).

Los ejemplos de disolvente de reacción incluyen éter (por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano), N,N-dimetilformamida, que pueden usarse por sí mismos o en combinación.

El procedimiento puede realizarse en presencia de una base (por ejemplo, n-butil-litio).

## Procedimiento X

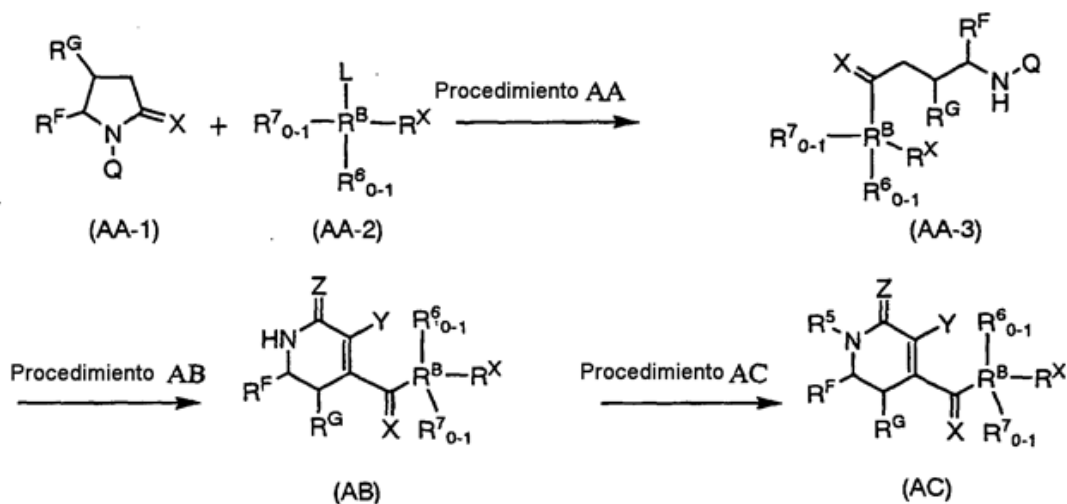
20 Este procedimiento es para desproteger el compuesto de fórmula (W-3) para dar el compuesto de fórmula (Y-1).

Los ejemplos de disolvente de reacción incluyen alcohol (por ejemplo, metanol, etanol), éter (por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano), que pueden usarse por sí mismos o en combinación.

El procedimiento puede realizarse en presencia de un ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido p-toluenosulfónico o mediante adición de hidrógeno).

25 Los compuestos de la presente invención también pueden prepararse según el método de síntesis orgánica general de compuestos de heterociclilo descrito en la bibliografía, por ejemplo, (1) Alan R. Katritzly *et al.*, Comprehensive Heterocyclic Chemistry, (2) Alan R. Katritzly *et al.*, Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, (3) RODD'S CHEMISTRY OF CARBON COMPOUNDS VOLUME IV HETEROCYCLIC COMPOUNDS.

La introducción de un grupo de fórmula:  $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (en la que  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$  y  $R^1$  son los mismos que anteriormente) puede realizarse antes o después de cada uno de los procedimientos anteriores, según el método del documento WO 00/39086.



5 (en las que R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>B</sup>, R<sup>F</sup>, R<sup>G</sup>, R<sup>X</sup>, L, Q, X, Y y Z son los mismos que anteriormente)

#### Procedimiento AA

Este procedimiento es para hacer reaccionar el compuesto de fórmula (AA-1) con el compuesto de fórmula (AA-2) en presencia de una base para dar el compuesto de fórmula (AA-3).

10 Los ejemplos de compuesto de fórmula (AA-1) incluyen pirrolidin-2-ona protegida con Boc que puede prepararse mediante el método conocido (Tetrahedron Lett., 36, 8949-8952 (1995)).

El procedimiento puede realizarse como el procedimiento H.

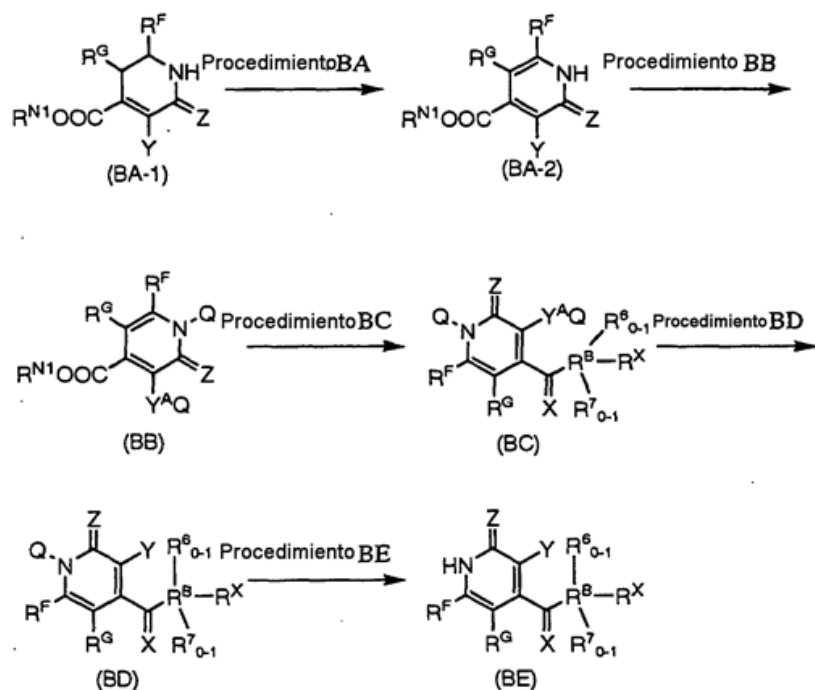
#### Procedimiento AB

Este procedimiento es para ciclar el compuesto de fórmula (AA-3), seguido opcionalmente por reacción de retro-Claisen, para dar el compuesto de fórmula (AB). La ciclación puede realizarse como el procedimiento B.

15 La reacción retro-Claisen puede realizarse mediante tratamiento con una base tal como LiOH en un disolvente tal como tetrahidrofurano.

#### Procedimiento AC

20 Este procedimiento es para hacer reaccionar el compuesto de fórmula (AB) con el compuesto de fórmula: R<sup>5</sup>-L (en la que L es un grupo saliente) en presencia de una base para dar el compuesto de fórmula (AC). El procedimiento puede realizarse según la N-alkilación convencional. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (AB) se hace reaccionar con bromoetano, etc. en presencia de una base tal como bis(trimetilsilil)amida de potasio en un disolvente tal como tetrahidrofurano.



(en las que R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>B</sup>, R<sup>F</sup>, R<sup>G</sup>, R<sup>N1</sup>, R<sup>X</sup>, L, Q, X, Y, Y<sup>A</sup> y Z son los mismos que anteriormente)

#### Procedimiento BA

Este procedimiento es para deshidratar el compuesto de fórmula (BA-1) para dar el compuesto de fórmula (BA-2).

- 5 Los ejemplos de compuesto de fórmula (BA-1) incluyen éster etílico del ácido 5-hidroxi-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-carboxílico, que puede prepararse mediante el método conocido (Org. Prep. Proced. Int., 29, 330-335 (1997)).

El procedimiento puede realizarse mediante el tratamiento del compuesto de fórmula (BA-1) con una cantidad catalítica de paladio sobre carbono en un disolvente tal como oxileno.

#### 10 Procedimiento BB

Este procedimiento es para proteger un sustituyente reactivo del compuesto de fórmula (BA-2) para dar el compuesto de fórmula (BB).

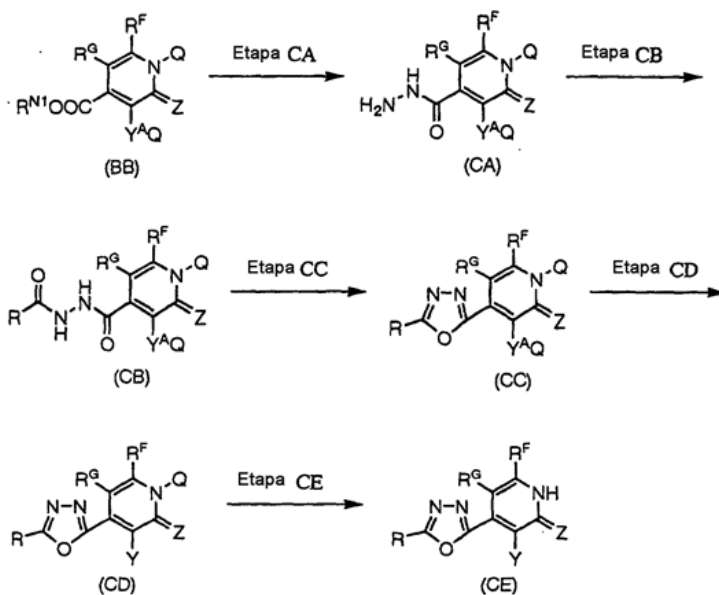
Los ejemplos de un grupo protector incluyen alquilo y alcoxilquilo, que pueden introducirse mediante la reacción de protección convencional (Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene).

#### 15 Procedimiento BC

Este procedimiento es para convertir el compuesto de fórmula (BB) en el compuesto de fórmula (BC), según el método del procedimiento H y el procedimiento AA.

#### Procedimiento BD y BE

- 20 Estos procedimientos son para desproteger el compuesto de fórmula (BC) para dar el compuesto de fórmula (BD), seguido por desprotección para dar el compuesto de fórmula (BE). Dependiendo de las condiciones de reacción, ambas desprotecciones pueden realizarse al mismo tiempo. Estas desprotecciones pueden realizarse según el método convencional (Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene).



(en las que,  $R$ ,  $R^F$ ,  $R^G$ ,  $R^{N1}$ ,  $L$ ,  $Q$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $Y^A$  y  $Z$  son los mismos tal como anteriormente)

Procedimiento CA

5 Este procedimiento es para hacer reaccionar el compuesto de fórmula (BB) con hidrazina para dar el compuesto de fórmula (CA). El procedimiento puede realizarse mediante reacción con hidrazina en un disolvente tal como etanol.

Procedimiento CB

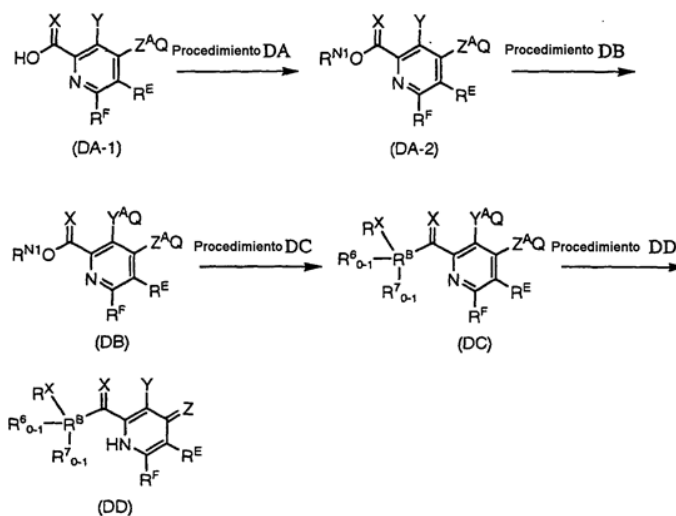
Este procedimiento es para convertir el compuesto de fórmula (CA) en el compuesto de fórmula (CB) según los métodos del procedimiento N y el procedimiento P.

Procedimiento CC

10 Este procedimiento es para convertir el compuesto de fórmula (CB) en el compuesto de fórmula (CC) según el método del procedimiento M.

Procedimiento CD y CE

Este procedimiento es para desproteger los compuestos de fórmula (CC) y (CD) según el método del procedimiento CD y CE.



15

(en las que  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^B$ ,  $R^E$ ,  $R^F$ ,  $R^{N1}$ ,  $R^X$ ,  $Q$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $Y^A$  y  $Z$  son los mismos que anteriormente,  $Z^A$  es O, S o  $NH_2$ )



Procedimiento DA

Este procedimiento es para esterificar el compuesto de fórmula (DA-1) para dar el compuesto de fórmula (DA-2).

Los ejemplos de compuesto de fórmula (DA-1) incluyen ácido 3-hidroxi-4-metoxipiridin-2-carboxílico que puede obtenerse mediante el método conocido (Tetrahedron, 54, 12745-12774 (1998)). La esterificación puede realizarse mediante el método convencional.

Procedimiento DB

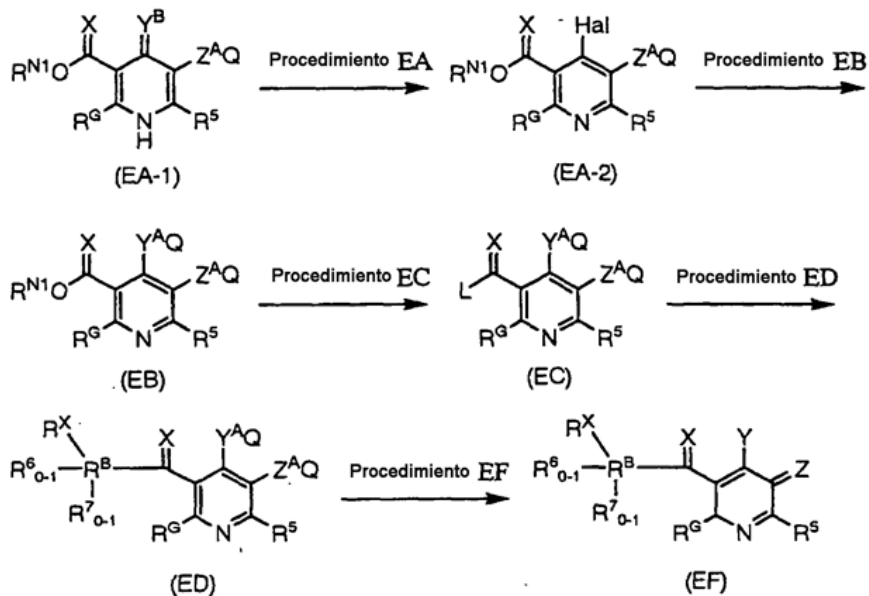
Este procedimiento es para proteger un sustituyente reactivo del compuesto de fórmula (DA-2) para dar el compuesto de fórmula (DB). El grupo protector es preferiblemente alquilo. La protección puede realizarse según el método convencional (Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene).

10 Procedimiento DC

Este procedimiento es para convertir el compuesto de fórmula (DB) en el compuesto de fórmula (D C) según el procedimiento BC.

Procedimiento DD

15 Este procedimiento es para desproteger el compuesto de fórmula (DC) para dar el compuesto de fórmula (DD), según el método convencional (Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene).



(en las que R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>B</sup>, R<sup>G</sup>, R<sup>N1</sup>, R<sup>X</sup>, Q, L, X, Y, Y<sup>A</sup>, Z y Z<sup>A</sup> son los mismos que anteriormente, Hal es halógeno)

Procedimiento EA

20 Este procedimiento es para halogenar el compuesto de fórmula (EA-1) para dar el compuesto de fórmula (EA-2). Los ejemplos de compuesto de fórmula (EA-1) incluyen éster metílico del ácido 5-metoxi-6-metil-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico que puede obtenerse mediante el método conocido (documento WO92/02523). La halogenación puede realizarse convencionalmente, por ejemplo, se calienta el compuesto de fórmula (EA-1) en oxiclورو de fosforo.

Procedimiento EB

25 Este procedimiento es para sustituir el halógeno del compuesto de fórmula (E A-2) con un grupo de Y<sup>A</sup>Q para dar el compuesto de fórmula (EB). Se hace reaccionar el compuesto de fórmula (EA-2) con metóxido de sodio en un disolvente tal como metanol.

Procedimiento EC

Este procedimiento es para sustituir OR<sup>N1</sup> del compuesto de fórmula (EB) con un grupo saliente L para dar el compuesto de fórmula (EC).

30 Procedimiento ED

Este procedimiento es para convertir el compuesto de fórmula (EC) en el compuesto de fórmula (ED) según el procedimiento BC.

#### Procedimiento EF

5 Este procedimiento es para desproteger el compuesto de fórmula (ED) para proporcionar el compuesto de fórmula (EF) según el método convencional (Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene).

El uso de los compuestos de la presente invención se explica a continuación.

10 El compuesto de la presente invención es útil para preparar una composición farmacéutica como agente antiviral. Se espera que el compuesto de la presente invención, que tiene una actividad inhibitoria notable sobre la integrasa del virus, presente un efecto de prevención o tratamiento para enfermedades provocadas por virus que crecen al menos a través de la producción de integrasa en células animales infectadas, siendo por tanto útil como inhibidor de la integrasa frente a un retrovirus (por ejemplo, VIH-1, VIH-2, VLTH-1, VIS, VIF) así como un agente anti-VIH.

15 Además, el compuesto de la presente invención puede usarse en combinación con otros agentes anti-VIH que tienen un mecanismo de acción diferente tal como un inhibidor de la transcriptasa inversa y/o un inhibidor de la proteasa. Puesto que ningún inhibidor de la integrasa ha sido puesto a la venta, una terapia de combinación del compuesto de la presente invención con inhibidor de la transcriptasa inversa y/o inhibidor de la proteasa es muy útil.

Además, el compuesto de la presente invención puede usarse como un agente combinado para potenciar la actividad anti-VIH de otros agentes frente al VIH, tal como se muestra en la terapia de cóctel.

20 Además, el compuesto de la presente invención puede usarse en terapia génica para prevenir que un vector de retrovirus derivado de VIH o MLV se propague sobre tejidos no seleccionados como diana. En particular, en un caso en el que se introducen de nuevo células infectadas con un vector *in vitro* en un organismo, la administración del compuesto de la presente invención de antemano puede prevenir una infección innecesaria en el organismo.

25 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral o por vía parenteral. Para la administración oral, los compuestos de la presente invención pueden usarse en cualquier forma de formulaciones habituales, por ejemplo, formulaciones sólidas tales como comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas; formulaciones acuosas; suspensiones oleaginosas; disoluciones tales como jarabe o elixir. Para la administración parenteral, los compuestos de la presente invención pueden usarse como una inyección de suspensión acuosa u oleaginosa, o gotas nasales. En la preparación de tales formulaciones, pueden usarse opcionalmente excipientes convencionales, agentes aglutinantes, lubricantes, disolventes acuosos, disolventes oleaginosos, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, estabilizadores y similares. Se prefiere un agente oral como agente frente al VIH.

30 Una formulación según la presente invención puede fabricarse combinando (por ejemplo, mezclando) una cantidad curativamente eficaz de un compuesto de la presente invención con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. La formulación de la presente invención puede fabricarse con componentes bien conocidos y fácilmente disponibles según un método conocido.

35 En el caso de fabricar una composición farmacéutica según la presente invención, se mezcla o se diluye un principio activo con un portador, o se contienen en un portador en forma de cápsula, sobre, papel u otro recipiente. En el caso del funcionamiento de un portador como diluyente, el portador es un material sólido, semisólido o líquido que funciona como medio. Por consiguiente, una formulación según la presente invención puede producirse en forma de comprimido, píldora, medicamento en polvo, medicamento intraoral, agente de elixir, agente de suspensión, emulsionante, agente de disolución, agente de jarabe, agente de aerosol (sólido en medio líquido) y pomada. Una formulación de este tipo puede contener hasta el 10% de un compuesto activo. Se prefiere formular un compuesto de la presente invención antes de la administración.

40 Cualquier portador adecuado bien conocido para los expertos en la técnica puede usarse para la formulación. En tal formulación, un portador está en forma de sólido, líquido o una mezcla de sólido y líquido. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención se disuelve en dextrosa al 4% / disolución acuosa de citrato de sodio al 0,5% de modo tenga una concentración de 2 mg/ml para inyección intravenosa. La formulación sólida incluye polvo, comprimido y cápsula. El portador sólido consiste en uno o más de material(es) para servir también como fragancia, lubricante, agente de disolución, suspensión, aglutinante, disgregante de comprimidos, cápsula. Un comprimido para administración oral contiene un excipiente adecuado tal como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio y similares junto con un disgregante tal como almidón de maíz, ácido algínico y similares y/o un aglutinante tal como gelatina, goma arábiga y similares y un lubricante tal como estearato de magnesio, ácido esteárico, talco y similares.

55 En un medicamento en polvo, un portador es un sólido finamente pulverizado que se combina con principio activos finamente pulverizados. En un comprimido, se mezclan los principios activos con un portador que tiene una fuerza de unión requerida en una razón adecuada, y se solidifica para dar un tamaño y forma deseados. El medicamento en polvo y el comprimido contienen de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 99% en peso de los principios activos que son compuestos novedosos según la presente invención. Los ejemplos de portadores sólidos adecuados

incluyen carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, cera de bajo punto de fusión y manteca de cacao.

- 5 Una formulación líquida incluye agente de suspensión, emulsionante, agente de jarabe y agente de elixir. Los principios activos pueden disolverse o suspenderse en un portador farmacéuticamente aceptable tal como agua estéril, un disolvente orgánico estéril, una mezcla de los mismos y similares. Los principios activos pueden disolverse frecuentemente en un disolvente orgánico adecuado tal como disolución acuosa de propilenglicol. Cuando se dispersan principios activos finamente pulverizados en almidón acuoso, disolución de carboximetilcelulosa de sodio o un aceite adecuado, pueden prepararse las otras composiciones.

- 10 Aunque una dosificación apropiada del compuesto de la presente invención varía dependiendo de la vía de administración, edad, peso corporal, condiciones del paciente y tipo de enfermedad, en el caso de administración oral, la dosificación diaria puede estar entre aproximadamente 0,05-3000 mg, de manera preferible aproximadamente 0,1-1000 mg, para un adulto. La dosificación diaria puede administrarse en dosis divididas. En el caso de la administración parenteral, la dosificación diaria para un adulto puede estar entre aproximadamente 0,01-1000 mg, de manera preferible aproximadamente 0,05-500 mg.

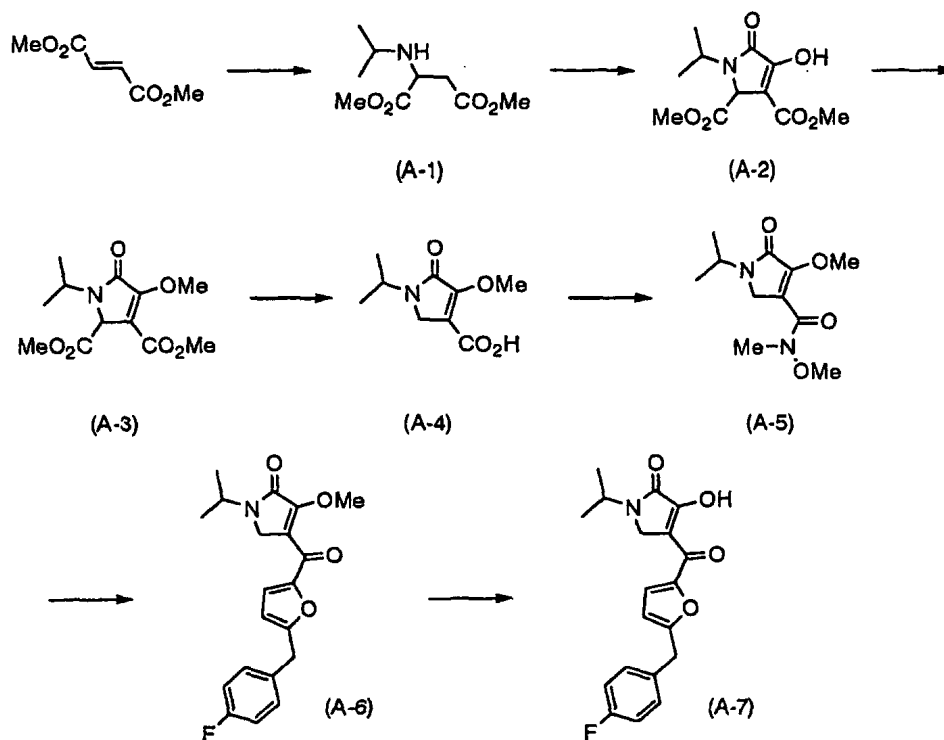
### 15 Ejemplos

Se muestran a continuación el método de producción y los datos físicos de los productos sintetizados. Las reacciones se llevan a cabo habitualmente bajo atmósfera de nitrógeno, y se usan disolventes de reacción como secados sobre tamiz molecular y similares. Se secan los extractos sobre sulfato de sodio o sulfato de magnesio y similares.

- 20 Compuestos de grupo A (compuestos de referencia)

Compuesto A-7

4-[5-(4-Fluorobencil)fulan-2-carbonil]-3-hidroxi-1-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona



- 25 (A-1) Se disolvió fumarato de dimetilo (30 g, 0,21 moles) en acetonitrilo (200 ml) con calentamiento y se añadió al mismo isopropilamina (25 g, 0,42 moles) con enfriamiento con hielo, entonces se agitó la mezcla durante 16 horas a temperatura ambiente. La evaporación del disolvente y la isopropilamina en exceso a presión reducida dio 2-isopropilaminosuccinato de dimetilo (42 g, rendimiento: 100%).

RMN(CDC<sub>3</sub>) $\delta$ : 1,01(3H, d, J=6,0Hz), 1,05(3H, d, J=6,3Hz), 2,67(1H, t, J=9,9Hz), 2,79(1H, m), 3,69(3H, s), 3,74(3H, s), 3,68-3,75(2H, m).

(A-2) Según el método de la referencia (J. Org. Chem., 1968, 33, p. 2051), se hizo reaccionar el compuesto A-1 anteriormente mencionado (42 g, 0,21 moles) con metóxido de sodio (33 g, 0,6 moles) y oxalato de dimetilo (25 g, 0,21 moles). Tras agitar durante 16 horas a temperatura ambiente y someter a reflujo adicionalmente con calentamiento durante 2 horas, se evaporó el disolvente. Se añadió el ácido clorhídrico diluido al residuo, entonces se filtró el cristal precipitado dando éster dimetílico del ácido 4-hidroxisopropil-5-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-2,3-dicarboxílico (33,6 g, rendimiento: 65%).

RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,20(3H, d, J=6,9Hz), 1,32(3H, d, J=6,9Hz), 3,77(3H, s), 3,85(3H, s), 4,39(1H, m), 4,78(1H, s).

(A-3) A una suspensión del compuesto A-2 anteriormente mencionado (10 g, 39 mmoles) en dietil éter (200 ml), se le añadió una disolución de dietil éter de diazometano. Tras detenerse la reacción añadiendo ácido acético, se lavó la mezcla de reacción y se secó. Se evaporó el disolvente dando dimetilo del ácido 1-isopropil-4-metoxi-5-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-2,3-dicarboxílico (10,2 g, rendimiento: 97%).

RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,18(3H, d, J=6,9Hz), 1,31(3H, d, J=6,9Hz), 3,77(3H, s), 3,78(3H, s), 4,36(3H, s), 4,30-4,40(1H, m), 4,76(1H, s).

(A-4) Se disolvió el compuesto A-3 anteriormente mencionado (10,2 g, 38 mmoles) en alcohol metílico (50 ml) y se añadió al mismo la disolución de hidróxido de sodio acuosa (8 g de hidróxido de sodio, 50 ml de agua). Se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante 1 hora. Tras evaporarse el disolvente, se añadió agua (50 ml) al residuo. Se acidificó la disolución con el ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con dietil éter. Se lavó el extracto y se secó. Se evaporó el disolvente y se cristalizó el residuo en diisopropiléter dando ácido 1-isopropil-4-metoxi-5-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-carboxílico (3,9 g, rendimiento: 52%).

RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,24(6H, d, J=6,9Hz), 3,97(2H, s), 4,38(3H, s), 4,40-4,50(1H, m).

(A-5) Se disolvió el compuesto A-4 anteriormente mencionado (1,6 g, 8,0 mmoles) en cloruro de metileno (30 ml) y al que se le añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,5 g, 9,8 mmoles), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (940 mg, 9,6 mmoles), hidroxibencimidazol (110 mg, 0,8 mmoles) y trietilamina (1,0 g, 9,9 mmoles). Se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. Se diluyó la disolución con cloroformo, se lavó y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) dando metoximetilamida del ácido 1-isopropil-4-metoxi-5-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-carboxílico (1,5 g, rendimiento: 77%).

RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,22(6H, d, J=6,9Hz), 3,30(3H, s), 3,71(3H, s), 3,98(2H, s), 4,04(3H, s), 4,40-4,50(1H, m).

(A-6) Se suspendió cloruro de aluminio (1,36 g, 10 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml), al que se le añadió borohidruro de sodio (650 mg, 17 mmoles) con enfriamiento con hielo. Tras agitarse la mezcla durante 10 minutos, se añadió (5-bromofuran-2-il)-(4-fluorofenil)metanona (900 mg, 3,4 mmoles) a la mezcla y se sometió a reflujo durante 30 minutos con calentamiento. Tras enfriar, se vertió la disolución de reacción en agua helada y se extrajo con dietil éter. Se lavó el extracto, se secó y se evaporó dando 2-bromo-5-(4-fluorobencil)furano. Se disolvió este residuo en tetrahidrofurano, al que se le añadió n-butil-litio (2,5 ml, 4 mmoles) a -78°C. 10 Minutos después, se añadió el compuesto A-5 (820 mg, 3,4 mmoles) a la mezcla y se agitó durante 1 hora. Se añadió agua a la disolución y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Tras lavarse la disolución de acetato de etilo y secarse, se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo= 2:1) dando 4-[5-(4-fluorobencil)furano-2-carbonil]-1-isopropil-3-metoxi-1,5-dihidropirrol-2-ona (80 mg, rendimiento: 7%).

RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,23(6H, d, J=6,9Hz), 4,05(2H, s), 4,08(2H, s), 4,15(3H, s), 4,40-4,50(1H, m), 6,17(1H, d, J=3,6Hz), 6,90-7,06(2H, m), 7,20-7,26(2H, m), 7,35(1H, d, J=3,6Hz).

(A-7) Se disolvió el compuesto A-6 anteriormente mencionado (80 mg, 0,22 mmoles) en acetonitrilo (5 ml), al que se le añadió clorotrimetilsilano (200 mg, 1,8 mmoles) y yoduro de sodio (270 mg, 1,8 mmoles), y se agitó la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió sulfato de sodio a la disolución, que se acidificó con la disolución acuosa del ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto, se secó y se evaporó y se cristalizó el residuo con dietiléter dando 4-[5-(4-fluorobencil)furano-2-carbonil]-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona (50 mg, rendimiento: 68%).

Punto de fusión: 155-157°C

Análisis elemental como C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>FNO<sub>4</sub> 0,2H<sub>2</sub>O

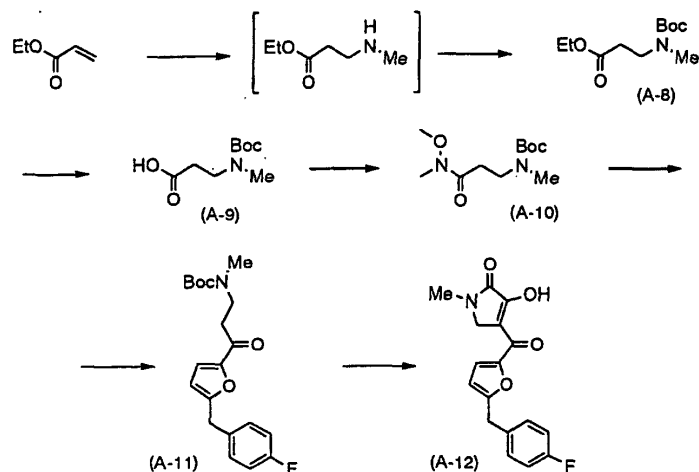
Calc. (%) C, 65,77; H, 5,35; N, 4,04; F, 5,48.

Hallado (%) C, 65,72; H, 5,27; N, 3,97; F, 5,26.

RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,23(6H, d, J=6,9Hz), 4,08(2H, s), 4,13(2H, s), 4,50-4,60(1H, m), 6,33(1H, d, J=3,6Hz), 7,02-7,10(2H, m), 7,20-7,26(2H, m), 7,33(1H, d, J=3,6Hz).

## Compuesto A-12

4-[5-(4-Fluorobencil)fulan-2-carbonil]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona



5 (A-8) Se disolvió éster etílico del ácido acrílico (2,0 g, 20 mmoles) en etanol (20 ml), al que se le añadió gota a gota metilamina (20 mmoles, disolución en etanol al 20%) con enfriamiento con hielo. Se añadió al mismo dicarbonato de di-terc-butilo (4,4 g, 20 mmoles) y entonces se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo=5:1-3:1) dando éster etílico del ácido 3-(terc-butoxicarbonilmetilamino)propiónico (3,1 g, rendimiento: 66%).

10 RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,26(3H, t, J=7,2Hz), 1,46(9H, s), 2,54(2H, t, J=7,0Hz), 2,87(3H, s), 3,50(2H, t, J=7,0Hz), 4,14 (2H, q, J=7,2Hz).

15 (A-9) Se añadió disolución acuosa de hidróxido de litio 1 N (17,5 ml) al compuesto A-8 anteriormente mencionado (4,05 g, 17,5 mmoles) en alcohol metílico (35 ml) y se agitó la mezcla durante 5 horas. Se evaporó el alcohol metílico a presión reducida y se acidificó la disolución con ácido cítrico y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto, se secó y se evaporó dando ácido 3-(terc-butoxicarbonilmetilamino)propiónico (3,57 g, rendimiento: 100%).

RMN(CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,45(9H, s), 2,51(2H, t, J=7,0Hz), 2,87(3H, s), 3,50(2H, d, J=7,0Hz).

20 (A-10) Se disolvió el compuesto A-9 anteriormente mencionado (3,82 g, 18,8 mmoles) en una disolución de cloroformo (20 ml)-acetonitrilo (10 ml) y a la que se le añadió clorhidrato de O,N-dimetilhidroxilamina (2,02 g, 20,7 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (254 mg, 1,88 mmoles), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (3,50 g, 22,6 mmoles) y trietilamina (2,09 g, 20,7 mmoles) y se agitó la mezcla durante 3 horas. Se añadió agua a la disolución y se extrajo con cloroformo. Se lavó el extracto, se secó y se evaporó a presión reducida y se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo=1:1-2:1) dando éster terc-butílico del ácido [2-(metoximetilcarbamoil)etil]metilcarbámico (3,94 g, rendimiento: 85%).

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,46(9H, s), 2,67(2H, t, J=7,0Hz), 2,89(3H, s), 3,19(3H, s), 3,52(2H, t, J=7,0Hz), 3,69(3H, s).

25 (A-11) Se añadió gota a gota N-butil-litio (5 mmoles) a 2-bromo-5-(4-fluorobencil)fulano (1,30 g, 5 mmoles) en THF (10 ml) a -78°C. Se añadió el compuesto A-10 anteriormente mencionado (1,23 g, 5 mmoles) en THF (5 ml) a la mezcla y se agitó durante 30 minutos, entonces se añadió una disolución acuosa de cloruro de amonio a la disolución y se extrajo la disolución con acetato de etilo. Se lavó el extracto, se secó y se evaporó a presión reducida y se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=3:1-2:1) dando éster terc-butílico del ácido {3-[5-(4-fluorobencil)fulan-2-il]-3-oxopropil}metilcarbámico (1,02 g, rendimiento: 56%).

30 RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,42(9H, s), 2,87(3H, s), 3,00(2H, t, J=7,0Hz), 3,58(2H, t, J=7,0Hz), 4,01(2H, s), 6,10(1H, d, J=3,7Hz), 6,98-7,05(2H, m), 7,13(1H, d, J=4,0Hz), 7,19-7,26(2H, m).

35 Se sintetizó el siguiente compuesto mediante el mismo método que anteriormente usando 3-(4-fluorobencil)-bromobenceno que se sintetizó según el método de la referencia (Journal of Medicinal Chemistry, 2000, 43, 26, p. 4923).

Éster terc-butílico del ácido {3-[3-(4-fluorobencil)fenil]-3-oxopropil}metilcarbámico



se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se secó la disolución, se filtró y se evaporó dando N-metoxi-N-metilacrilamida (34 g, rendimiento: 92%).

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 3,27(3H, s), 3,72(3H, s), 5,75(1H, dd, J=10,2,1,8Hz), 6,43(1H, dd, J=17,1,1,8Hz), 6,73(1H, dd, J=17,1,10,2Hz).

- 5 (A-14) Se disolvieron el compuesto A-13 anteriormente mencionado (2,0 g, 17,4 mmoles) y ciclopropilamina (1,0 g, 17,5 mmoles) en etanol (20 ml), y se sometió a reflujo la mezcla durante 1 hora con calentamiento. Después se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (4,5 g, 20 mmoles) a la disolución con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=1:2) dando éster terc-butílico del ácido ciclopropil[2-(metoximetilcarbamoil)etil]carbámico (2,9 g, rendimiento: 60%).

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 0,58-0,65(2H, m), 0,70-0,78(2H, m), 1,46(9H, s), 2,50-2,56(1H, m), 2,68(2H, t, J=7,4Hz), 3,18(3H, s), 3,52(2H, t, J=7,4Hz), 3,70(3H, s).

Se sintetizaron los siguientes compuestos mediante el método anteriormente mencionado.

Éster terc-butílico del ácido etil[2-(metoximetilcarbamoil)etil]carbámico

- 15 RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 1,09(3H, t, J=7,0Hz), 1,46(9H, s), 2,68(2H, t, J=6,8Hz), 3,18(3H, s), 3,26(2H, q, J=7,0Hz), 3,48 (2H, t, J=6,8Hz), 3,69(3H, s).

Éster terc-butílico del ácido [2-(metoximetilcarbamoil)etil]propilcarbámico

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 0,87(3H, t, J=7,5Hz), 1,45-1,59(2H, m), 1,46(9H, s), 2,69(2H, s), 3,14-3,20(2H, m), 3,18(3H, s), 3,49(2H, t, J=7,1Hz), 3,69(3H, s).

- 20 Éster terc-butílico del ácido butil[2-(metoximetilcarbamoil)etil]carbámico

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 0,92(3H, t, J=7,4Hz), 1,23-1,34(2H, m), 1,44-1,53(2H, m), 1,46(9H, s), 2,69(2H, s), 3,18(3H, s), 3,20(2H, t, J=7,5Hz), 3,48(2H, t, J=7,1Hz), 3,69(3H, s).

Éster terc-butílico del ácido (2-metoxietil)-[2-(metoximetilcarbamoil)etil]carbámico

- 25 RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 1,46(9H, s), 2,71(2H, s a), 3,18(3H, s), 3,34(3H, s), 3,42(2H, s a), 3,45(2H, s a), 3,55(2H, t, J=6,7Hz), 3,69(3H, s).

Éster terc-butílico del ácido (1-etilpropil)-[2-(metoximetilcarbamoil)etil]carbámico

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 0,85(6H, t, J=7,5Hz), 1,46(9H, s), 2,65-2,80(2H, m), 3,18(3H, s), 3,25-3,40(2H, m), 3,63(0,5H, s a), 3,69(3H, s), 3,88(0,5H, s a).

- 30 (A-15) Se añadió N-butil-litio (disolución 1,55 M, 3,3 ml, 5,1 mmoles) a 2-bromo-5-(4-fluorobencil)furano (1,3 g, 5,1 mmoles) en tetrahydrofurano (10 ml) a -78°C. Tras agitarse la mezcla durante 5 minutos, se añadió el compuesto A-14 (1,36 g, 5 mmoles) y se agitó durante 30 minutos. Se añadió una disolución acuosa de cloruro de amonio saturada a la disolución y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto, se secó y se evaporó a presión reducida, entonces se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano=4:1) dando éster terc-butílico del ácido ciclopropil{3-[5-(4-fluorobencil)furano-2-il]-3-oxopropil}carbámico (1,12 g, rendimiento: 58%).

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 0,55-0,62(2H, m), 0,66-0,7(2H, m), 1,44(9H, s), 2,45-2,52(1H, m), 3,00(2H, t, J=7,1Hz), 3,60(2H, t, J=7,1Hz), 4,01(2H, s), 6,10(1H, d, J=3,6Hz), 6,96-7,05(2H, m), 7,14(1H, d, J=3,6Hz), 7,16-7,23(2H, m).

Se sintetizaron los siguientes compuestos mediante el método anteriormente mencionado.

Éster terc-butílico del ácido etil{3-[5-(4-fluorobencil)furano-2-il]-3-oxopropil}carbámico

- 40 RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 1,08(3H, t, J=7,1Hz), 1,43(9H, s), 3,01(2H, t, J=6,8Hz), 3,24(2H, q, J=7,1Hz), 3,54(2H, t, J=6,8Hz), 4,01(2H, s), 6,10(1H, d, J=3,6Hz), 7,00-7,04(2H, m), 7,14(1H, s), 7,18-7,24(2H, m).

Éster terc-butílico del ácido {3-[5-(4-fluorobencil)furano-2-il]-3-oxopropil}propilcarbámico

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 0,86(3H, t, J=7,4Hz), 1,42-1,58(2H, m), 1,43(9H, s), 3,01(2H, t, J=6,9Hz), 3,14(2H, t, J=7,4Hz), 3,54(2H, t, J=6,9Hz), 4,01(3H, s), 6,10(1H, d, J=3,3Hz), 6,97-7,04(2H, m), 7,14(1H, s), 7,18-7,24(2H, m).

- 45 Éster terc-butílico del ácido butil{3-[5-(4-fluorobencil)furano-2-il]-3-oxopropil}carbámico

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 0,91(3H, t, J=7,4Hz), 1,21-1,35(2H, m), 1,42-1,52(2H, m), 1,43(9H, s), 3,01(2H, t, J=7,0Hz), 3,18 (2H, t, J=7,5Hz), 3,54(2H, t, J=7,0Hz), 4,01(2H, s), 6,10(1H, d, J=3,3Hz), 6,97-7,04(2H, m), 7,15(1H, s), 7,18-7,23 (2H, m).

Éster terc-butílico del ácido {3-[5-(4-fluorobencil)furan-2-il]-3-oxopropil}-(2-metoxietil)carbámico

- 5 RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 1,42(9H, s), 3,02(2H, s a), 3,32(3H, s), 3,39(2H, s a), 3,46(2H, s a), 3,61(2H, t, J=6,9Hz), 4,00 (2H, s), 6,09(1H, d, J=2,3Hz), 6,98-7,05(2H, m), 7,13(1H, s a), 7,18-7,28(2H, m).

Éster terc-butílico del ácido (1-etilpropil)-{3-[5-(4-fluorobencil)furan-2-il]-3-oxopropil}-carbámico

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 0,85(6H, s a), 1,45(9H, s), 3,02-3,11(2H, m), 3,32-3,43(2H, m), 3,63(0,5H, s a), 3,88(0,5H, s a), 4,01(2H, s), 6,08-6,11(1H, m), 6,98-7,03(2H, m), 7,11(1H, s a), 7,17-7,28(2H, m).

- 10 (A-16) Se disolvió el compuesto A-15 anteriormente mencionado (1,12 g, 2,9 mmoles) en una disolución dioxano/ácido clorhídrico 4 N (4 ml) y se agitó la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se vertió la disolución en una disolución de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto, se secó y se evaporó a presión reducida, entonces se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:alcohol metílico=10:1) dando 3-ciclopropilamino-1-[5-(4-fluorobencil)furan-2-il]propan-1-ona (810 mg, rendimiento: 98%).

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 0,30-0,37(2H, m), 0,41-0,48(2H, m), 2,11-2,20(1H, m), 2,95-3,01(2H, m), 3,05-3,11(2H, m), 4,01 (2H, s), 6,10(1H, d, J=3,6Hz), 6,96-7,05(2H, m), 7,12(1H, d, J=3,6Hz), 7,16-7,23(2H, m).

Se sintetizaron los siguientes compuestos mediante el método anteriormente mencionado.

3-Etilamino-1-[5-(4-fluorobencil)furan-2-il]propan-1-ona

- 20 RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 1,48(3H, t, J=7,2Hz), 3,04-3,18(2H, m), 3,33-3,41(2H, m), 3,53(2H, t, J=6,6Hz), 3,98(2H, s), 6,10 (1H, d, J=3,6Hz), 6,97-7,04(2H, m), 7,15-7,21(2H, m), 7,23(1H, d, J=3,6Hz), 9,57(1H, s).

1-[5-(4-Fluorobencil)furan-2-il]-3-propilaminopropan-1-ona

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 1,05(3H, t, J=7,4Hz), 1,85-1,99(2H, m), 2,90-3,05(2H, m), 3,29-3,40(2H, m), 3,55(2H, t, J=6,5Hz), 3,99(2H, s), 6,12(1H, d, J=3,5Hz), 6,98-7,06(2H, m), 7,17-7,23(2H, m), 7,24(1H, d, J=3,5Hz), 9,50(1H, s).

- 25 3-Butilamino-1-[5-(4-fluorobencil)furan-2-il]propan-1-ona

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 0,95(3H, t, J=7,4Hz), 1,37-1,51(2H, m), 1,80-1,93(2H, m), 2,94-3,08(2H, m), 3,30-3,41(2H, m), 3,54(2H, t, J=7,1Hz), 3,98(2H, s), 6,10(1H, d, J=3,6Hz), 6,96-7,05(2H, m), 7,15-7,22(2H, m), 7,25(1H, d, J=3,6Hz), 9,51 (1H, s).

1-[5-(4-Fluorobencil)furan-2-il]-3-(2-metoxietilamino)propan-1-ona

- 30 RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 2,86(2H, t, J=5,2Hz), 3,05(4H, dd, J=2,7, 2,7Hz), 3,36(3H, s), 3,52(2H, t, J=5,2Hz), 4,00(2H, s), 6,11(1H, d, J=3,6Hz), 6,98-7,04(2H, m), 7,13(1H, d, J=3,4Hz), 7,18-7,26(2H, m).

3-(1-Etilpropilamino)-1-[5-(4-fluorobencil)furan-2-il]propan-1-ona

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 0,90(6H, s a), 1,45(4H, s a), 2,90-3,15(4H, m), 4,00(2H, s), 6,12(1H, d, J=3,7Hz), 6,95-7,08(2H, m), 7,15(1H, d, J=3,7Hz), 7,20-7,28(2H, m).

- 35 (A-17) Se disolvieron el compuesto A-16 anteriormente mencionado (300 mg, 1 mmol) y éster dimetilico del ácido oxálico (140 mg, 1,2 mmoles) en alcohol metílico (2 ml), entonces se añadió alcohol metílico /metóxido de sodio 3 N (0,7 ml, 2 mmoles) a la mezcla y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se vertió la disolución en una disolución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con cloroformo. Se lavó el extracto, se secó y se evaporó a presión reducida. Se recristalizó el residuo en alcohol metílico dando 1-ciclopropil-4-[5-(4-fluorobencil)furan-2-carbonil]-3-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona(110 mg, rendimiento: 32%).

Punto de fusión: 158-159°C

Análisis elemental como C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>FNO<sub>4</sub>

Calc. (%) C, 66,86; H, 4,72; N, 4,10; F, 5,57.

Hallado (%) C, 66,84; H, 4,62; N, 4,09; F, 5,24.

- 45 RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 0,76-0,85(2H, m), 0,90-0,98(2H, m), 2,84-2,92(1H, m), 4,07(2H, s), 4,10(2H, d, J=0,6Hz), 6,31 (1H, dt, J=3,6, 0,6Hz), 7,03-7,10(2H, m), 7,20-7,26(2H, m), 7,32(1H, d, J=3,6Hz).



Se sintetizaron los siguientes compuestos mediante el método anteriormente mencionado.

(A-17-a) 1-Etil-4-[5-(4-fluorobencil)furan-2-carbonil]-3-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 1,23 (3H, t, J=7,3Hz), 3,58(2H, q, J=7,3Hz), 4,08(2H, s), 4,18(2H, s), 6,31(1H, d, J=3,6Hz), 7,02-7,10(2H, m), 7,21-7,26 (2H, m), 7,33(1H, d, J=3,6Hz).

5 (A-17-b) 4-[5-(4-Fluorobencil)furan-2-carbonil]-3-hidroxi-1-propil-1,5-dihidropirrol-2-ona

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 0,96(3H, t, J=7,4Hz), 1,56-1,70(2H, m), 3,48(2H, t, J=7,4Hz), 4,08(2H, s), 4,16(2H, s), 6,31(1H, d, J=3,3Hz), 7,00-7,10(2H, m), 7,20-7,26(2H, m), 7,33(1H, d, J=3,3Hz).

(A-17-c) 1-Butil-4-[5-(4-fluorobencil)furan-2-carbonil]-3-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

10 RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 0,97(3H, t, J=7,2Hz), 1,30-1,44(2H, m), 1,53-1,64 (2H, m), 3,52(2H, t, J=7,4Hz), 4,08(2H, s), 4,16(2H, s), 6,31(1H, d, J=3,5Hz), 7,01-7,10(2H, m), 7,20-7,26(2H, m), 7,33(1H, d, J=3,5Hz).

(A-17-d) 4-[5-(4-Fluorobencil)furan-2-carbonil]-3-hidroxi-1-(2-metoxietil)-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 105-106°C

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 3,35(3H, s), 3,60(2H, t, J=4,3Hz), 3,72(2H, t, J=4,6Hz), 4,06(2H, s), 4,40(2H, s), 6,29(1H, d, J=3,7Hz), 7,03-7,08(2H, m), 7,21-7,24(2H, m), 7,31(1H, d, J=3,7Hz).

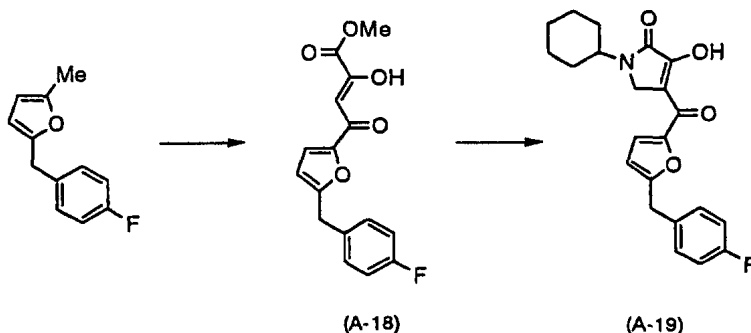
15 (A-17-e) 1-(1-Etilpropil)-4-[5-(4-fluorobencil)furan-2-carbonil]-3-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 140-141°C

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 0,86(6H, t, J=7,3Hz), 1,42-1,73(4H, m), 4,02(2H, s), 4,06-4,15(3H, m), 6,33(1H, d, J=3,7Hz), 7,02-7,08(2H, m), 7,20-7,27(2H, m) 7,34(1H, d, J=3,1Hz).

Compuesto A-19

20 1-Ciclohexil-4-[5-(4-fluorobencil)furan-2-carbonil]-3-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona



(A-18) Se sintetizó éster metílico del ácido 4-[5-(4-fluorobencil)furan-2-il]-2-hidroxi-4-oxo-2-butenoico según el método de la referencia (documento WO00/39086).

25 (A-19) Se disolvió el compuesto A-18 anteriormente mencionado (300 mg, 1 mmol) en dioxano (3 ml), al que se le añadieron ciclohexilamina (200 mg, 2 mmoles) y paraformaldehído (80 mg) con enfriamiento con hielo. Tras agitarse la mezcla durante 3 horas a temperatura ambiente, se vertió la disolución en ácido clorhídrico diluido - agua helada y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto, se secó y se evaporó a presión reducida. Se recristalizó el residuo en dietil éter dando 1-ciclohexil-4-[5-(4-fluorobencil)furan-2-carbonil]-3-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona (280 mg, rendimiento: 73%).

30 Punto de fusión: 41-142°C

Análisis elemental como C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>FNO<sub>4</sub>

Calc. (%) C, 68,92; H, 5,78; N, 3,65; F, 4,96.

Hallado (%) C, 68,73; H, 5,77; N, 3,60; F, 4,80.

35 RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 1,15-1,51(5H, m), 1,70-1,91(5H, m), 4,08(2H, s), 4,12(2H, s), 4,10-4,20(1H, m), 6,33(1H, d, J=3,6Hz), 7,03-7,10(2H, m), 7,20-7,26(2H, m), 7,33(1H, d, J=3,6Hz).

Se sintetizaron los siguientes compuestos mediante el método anteriormente mencionado.

(A-19-a) 1-Ciclopentil-4-[5-(4-fluorobencil)furán-2-carbonil]-3-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 157-159°C

Análisis elemental como C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>FNO<sub>4</sub>

5 Calc. (%) C, 68,28; H, 5,46; N, 3,79; F, 5,14.

Hallado (%) C, 67,94; H, 5,48; N, 3,72; F, 5,13

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 1,44-1,60(2H, m), 1,60-1,82(4H, m), 1,90-2,02(2H, m), 4,07(2H, s), 4,15(2H, s), 4,56-4,68(1H, m), 6,33(1H, d, J=3,6Hz), 7,03-7,10(2H, m), 7,18-7,26(2H, m), 7,33(1H, d, J=3,6Hz).

(A-19-b) 4-[5-(4-Fluorobencil)furán-2-carbonil]-3-hidroxi-1-(4-metoxifenil)-1,5-dihidropirrol-2-ona

10 Punto de fusión: 225-227°C

Análisis elemental como C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>FNO<sub>5</sub> 01H<sub>2</sub>O

Calc. (%) C, 67,51; H, 4,48; N, 3,42; F, 4,64.

Hallado (%) C, 67,31; H, 4,46; N, 3,38; F, 4,38.

15 RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 3,85(3H, s), 4,10(2H, s), 4,60(2H, s), 6,36(1H, d, J=3,6Hz), 6,97(2Hx2, ABq, J=9,0Hz), 7,02-7,10 (2H, m), 7,20-7,26(2H, m), 7,38(1H, d, J=3,6Hz), 7,57(2Hx2, ABq, J=9,0Hz).

(A-19-c) 4-[5-(4-Fluorobencil)furán-2-carbonil]-3-hidroxi-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 168-169°C

Análisis elemental como C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>FNO<sub>5</sub>

Calc. (%) C, 63,50; H, 5,05; N, 3,90; F, 5,29.

20 Hallado (%) C, 63,17; H, 4,99; N, 3,83; F, 5,13.

RMN(DMSO-*d*<sub>6</sub>)δ: 1,07(3H, d, J=6,3Hz), 3,32-3,38(2H, m), 3,89-3,96(1H, m), 4,09(2H, s), 4,27(2H, s), 4,60(1H, sa), 6,41(1H, d, J=3,6Hz), 7,00-7,15(2H, m), 7,30-7,36(2H, m), 7,50(1H, d, J=3,6Hz).

(A-19-d) 1-Alil-4-[5-(4-fluorobencil)furán-2-carbonil]-3-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 95-96,5°C

25 Análisis elemental como C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>FNO<sub>4</sub>

Calc. (%) C, 66,86; H, 4,72; N, 4,10; F, 5,57.

Hallado (%) C, 66,69; H, 4,65; N, 4,07; F, 5,36.

30 RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 4,05(2H, s), 4,15(2H, d, J=6,1Hz), 4,18(2H, s), 5,24(1H, dd, J=16,7, 1,1Hz), 5,29(1H, dd, J=10,1, 1,1Hz), 5,81(1H, ddt, J=16,7, 10,1, 6,1Hz), 6,31(1H, d, J=3,5Hz), 7,00-7,08(2H, m), 7,17-7,25(2H, m), 7,32(1H, d, J=3,5Hz).

(A-19-e) 1-Bencil-4-[5-(4-fluorobencil)furán-2-carbonil]-3-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 129-130°C.

Análisis elemental como C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>FNO<sub>4</sub>

Calc. (%) C, 70,58; H, 4,64; N, 3,58; F, 4,85.

35 Hallado (%) C, 70,42; H, 4,56; N, 3,60; F, 4,74.

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 3,99(2H, s), 4,13(2H, s), 4,71(2H, s), 6,27(1H, d, J=3,6Hz), 6,91-7,00(2H, m), 7,08-7,16(2H, m), 7,23-7,30(3H, m), 7,33-7,42(3H, m).

(A-19-f) 4-[5-(4-Fluorobencil)furán-2-carbonil]-3-hidroxi-1-(2-hidroxi-1-etil)-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 144-145,5°C

Análisis elemental como C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>FNO<sub>5</sub>

Calc. (%) C, 62,61; H, 4,67; N, 4,06; F, 5,50.

Hallado (%) C, 62,39; H, 4,61; N, 4,01; F, 5,42.

5 RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 3,68(2H, t, J=4,9Hz), 3,89(2H, t, J=4,9Hz), 4,07(2H, s), 4,37(2H, s), 6,29(1H, d, J=3,6Hz), 7,01-7,10(2H, m), 7,20-7,28(2H, m), 7,32(1H, d, J=3,6Hz).

(A-19-g) 4-[5-(4-Fluorobencil)furan-2-carbonil]-3-hidroxi-1-(2-hidroxipropil)-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 172°C

Análisis elemental como C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>5</sub>F

Calc. (%) C: 65,50 H: 5,05 N: 3,90 F: 5,29.

10 Hallado (%) C: 63,32 H: 5,09 N: 3,88 F: 4,94.

RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,27(d, 3H, J=6,0Hz), 3,40-3,60(m, 3H), 4,07(s, 2H), 4,00-4,20(m, 1H), 4,25-4,50(m, 2H), 6,29(d, 1H, J=3,6Hz), 7,02-7,10(m, 2H), 7,20-7,26(m, 2H), 7,32(d, 1H, J=3,6Hz).

(A-19-h) 4-[5-(4-Fluorobencil)furan-2-carbonil]-3-hidroxi-1-(2-hidroxibutil)-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 132-133°C

15 Análisis elemental como C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>5</sub>F

Calc. (%) C: 64,34 H: 5,40 N: 3,75 F: 5,09.

Hallado (%) C: 64,18 H: 5,39 N: 3,74 F: 4,71.

20 RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,03(t, 3H, J=7,2Hz), 1,45-1,65(m, 2H), 3,48(dd, 1H, J=14,1Hz, 8,1Hz), 3,61(dd, 1H, J=14,4Hz, 2,7Hz), 3,75-3,90(m, 1H), 4,07(s, 2H), 4,33(d, 1H, J=18,0Hz), 4,43(d, 1H, J=18,0Hz), 6,29(d, 1H, J=3,6Hz), 7,02-7,10(m, 2H), 7,20-7,28(m, 2H), 7,32(d, 1H, J=3,6Hz).

(A-19-i) 4-[5-(4-Fluorobencil)furan-2-carbonil]-3-hidroxi-1-(2-hidroxipentil)-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 171°C

Análisis elemental como C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>5</sub>F

Calc. (%) C: 65,11 H: 5,72 N: 3,62 F: 4,90.

25 Hallado (%) C: 64,82 H: 5,68 N: 3,58 F: 4,42.

RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 0,95(t, 3H, J=7,2Hz), 1,20-1,40(m, 2H), 1,50-1,70(m, 2H), 3,65-3,76(m, 1H), 3,80-3,90(m, 1H), 4,07 (s, 2H), 4,13(d, 1H, J=18,0Hz), 4,31(d, 1H, J=18,0Hz), 6,32(d, 1H, J=3,6Hz), 7,02-7,10(m, 2H), 7,20-7,28(m, 2H), 7,34(d, 1H, J=3,6Hz).

(A-19-j) 1-(2,3-Dihidroxipropil)-4-[5-(4-fluorobencil)furan-2-carbonil]-3-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

30 Punto de fusión: 119-120°C

Análisis elemental como C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>6</sub>F

Calc. (%) C: 60,80 H: 4,83 N: 3,73 F: 5,06.

Hallado (%) C: 60,56 H: 4,81 N: 3,70 F: 4,66

35 RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 3,54-3,72(m, 4H), 3,90-4,02(m, 1H), 4,07(s, 2H), 4,35(d, 1H, J=18,0Hz), 4,43(d, 1H, J=18,0Hz), 4,43(d, 1H, J=18,0Hz), 6,30(d, 1H, J=3,6Hz), 7,02-7,10(m, 2H), 7,20-7,28(m, 2H), 7,34(d, 1H, J=3,6Hz).

(A-19-k) 4-[5-(4-Fluorobencil)furan-2-carbonil]-3-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 178-179°C

Análisis elemental como C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>4</sub>F

Calc. (%) C: 63,79 H: 4,01 N: 4,65 F: 6,31.

## ES 2 383 262 T3

Hallado (%) C: 62,87 H: 4,29 N: 4,17 F: 5,92.

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 4,05(s, 2H), 4,39(s, 2H), 6,31(d, 1H, J=3,6Hz), 7,00-7,10(m, 2H), 7,16-7,24(m, 2H), 7,26-7,32(m, 1H), 7,35(d, 1H, J=3,6Hz).

(A-19-l) 4-[5-(4-Fluorobencil)furan-2-carbonil]-3-hidroxi-1-(2-morfolin-4-iletíl)-1,5-dihidropirrol-2-ona

5 Punto de fusión: 189-190°C (descomp.)

Análisis elemental como C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>F·0,3H<sub>2</sub>O

Calc. (%) C: 62,94 H: 5,67 N: 6,67 F: 4,53.

Hallado (%) C: 62,91 H: 5,61 N: 6,64 F: 4,25.

10 RMN(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 2,58(m), 3,55(m), 4,08(s, 2H), 4,14(s, 2H), 6,37(d, 1H, J=3,6Hz), 7,13-7,20(m, 2H), 7,30-7,35 (m, 2H), 7,85(sa, 1H).

(A-19-m) 4-[5-(4-Fluorobencil)furan-2-carbonil]-3-hidroxi-1-(2-piperidin-1-iletíl)-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 228-232°C (descomp.)

Análisis elemental como C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>F·0,1H<sub>2</sub>O

Calc. (%) C: 66,68 H: 6,13 N: 6,76 F: 4,59.

15 Hallado (%) C: 66,55 H: 6,06 N: 6,76 F: 4,38.

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,40-1,60(m, 6H), 2,40-2,80(m), 3,20-3,60(m), 3,93(s, 2H), 4,01(s, 2H), 6,19(sa, 1H), 7,11-7,20 (m, 2H), 7,28-7,35(m, 2H), 8,58(sa, 1H).

(A-19-n) 4-[5-(4-Fluorobencil)furan-2-carbonil]-3-hidroxi-5H-furan-2-ona

Punto de fusión: 178-179°C

20 Análisis elemental como C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>4</sub>F

Calc. (%) C: 63,79 H: 4,01 N: 4,65 F: 6,31.

Hallado (%) C: 62,87 H: 4,29 N: 4,17 F: 5,92.

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 4,06(s, 2H), 5,18(d, 2H, J=0,6Hz), 6,35(dd, 1H, J=3,6Hz, 0,6Hz), 7,02-7,10(m, 2H), 7,18-7,24(m, 2H), 7,41(d, 1H, J=3,6Hz).

25 (A-19-o) Se sintetizó 4-[5-(4-fluorobencil)furan-2-carbonil]-3-hidroxi-1-isopropil-5-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona usando acetaldehído en lugar de paraformaldehído.

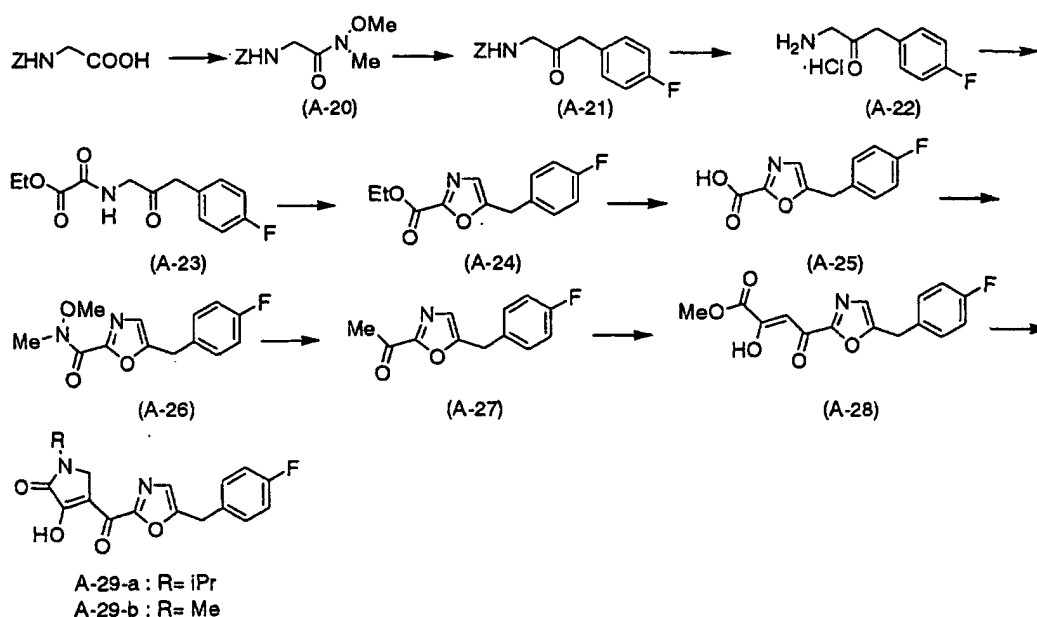
Punto de fusión: 120-122°C

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 1,25(3H, d, J=6,4Hz), 1,38(3H, d, J=6,9Hz), 1,41(3H, d, J=6,9Hz), 4,07(2H, d, J=2,1Hz), 4,12(1H, sep, J=6,9Hz), 4,55(1H, q, J=6,4Hz), 6,32(1H, d, J=3,6Hz), 7,01-7,10(2H, m), 7,19-7,28(2H, m), 7,36(1H, d, J=3,6Hz).

30 Compuesto A-29

4-[5-(4-Fluorobencil)oxazol-2-carbonil]-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona (A-29-a)

4-[5-(4-Fluorobencil)oxazol-2-carbonil]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona(A-29-b)



(A-20) A una disolución de ácido benciloxycarbonilaminoacético (102,5 g, 0,49 moles), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida del ácido clorhídrico (112,7 g, 0,588 moles), hidroxibenzotriazol (6,62 g, 0,049 moles) y ácido N,O-dimetilhidroxilaminaclorhídrico (57,35 g, 0,588 moles) en diclorometano (1 l), se le añadió trietilamina (82 ml, 0,588 moles) y se agitó durante 10 minutos con enfriamiento con agua, 10 minutos después, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se dejó reposar la disolución durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó la mezcla a presión reducida, a la que se le añadieron acetato de etilo (500 ml), ácido clorhídrico 2 N (70 ml) y agua (300 ml) y se agitó la disolución y se separó. Se lavó la disolución con agua (200 ml), una disolución acuosa de bicarbonato de sodio saturada (100 ml) y agua (100 ml), y agua (200 ml) sucesivamente. Se extrajo la disolución acuosa con acetato de etilo (300 ml), se recogió el acetato de etilo, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida dando éster bencilico del ácido [(metoximetilcarbamoil)metil]carbámico (108,92 g, rendimiento: 88,1%).

Punto de fusión: 77-78°C

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,21(3H, s), 3,72(3H, s), 4,15(2H, d, J=4,2Hz), 5,13(2H, s), 5,55(1H, sa), 7,30-7,40(5H, m).

(A-21) Se añadieron una lámina de metal de magnesio (21,89 g, 900 mmoles) y dietil éter (120 ml) en un matraz de 3 bocas de 2 l bajo atmósfera de nitrógeno, al que se añadió una pequeña cantidad de yodo. Tras añadirse gota a gota una pequeña porción de bromuro de 4-fluorobencilo (112,2 ml, 900 mmoles) en dietil éter (150 ml) y diluirse con dietil éter (930 ml), se enfrió la mezcla de reacción con NaCl helado. Cuando la mezcla de reacción estaba próxima a 1°C, se añadió gota a gota el bromuro de 4-fluorobencilo restante durante 3 horas 40 minutos y se agitó la mezcla de reacción durante 40 minutos.

Se añadió el compuesto A-20 anteriormente mencionado (75,68 g, 300 mmoles) en tetrahidrofurano (720 ml) a un matraz de 3 bocas de 3 l bajo atmósfera de nitrógeno, entonces se enfrió la mezcla de reacción con NaCl helado, a la que se le añadió gota a gota durante 1,5 horas una disolución en dietil éter de reactivo de Grignard que se preparó previamente. Se mantuvo la disolución de desde -1°C hasta 3°C, y se agitó adicionalmente durante 1 hora (la temperatura del final de la reacción era de 3°C). Se vertió la mezcla de reacción en agua helada, a la que se le añadieron acetato de etilo (800 ml) y ácido clorhídrico 2 N (600 ml) y se extrajo. Se extrajo nuevamente la disolución acuosa con acetato de etilo (400 ml). Se lavó la disolución de acetato de etilo una vez con agua (600 ml), se secó con sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida. Se añadieron N-hexano y dietil éter (2:1, 720 ml) a un residuo cristalino (130,7 g) dando cristal bruto (71,15 g, 78,7%) de A-21 que se recrystalizó en diclorometano y n-hexano dando A-21 (47,82 g, rendimiento: 52,9%). Se purificó el filtrado con cromatografía en columna de gel de sílice (tolueno:acetona=98:2) dando A-21 (11,85 g, 13,1%).

Punto de fusión: 92-93°C

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,71(2H, s), 4,13(2H, d, J=4,5Hz), 5,10(2H, s), 5,43(1H, sa), 7,00-7,05(2H, m), 7,15-7,19(2H, m), 7,35(5H, sa).

(A-22) Se suspendió el compuesto A-21 anteriormente mencionado (113,88 g, 378 mmoles) en alcohol metílico (756 ml), al que se le añadieron Pd-C al 10 % (7,56 g), agua (76 ml) y ácido clorhídrico 5 N (114 ml). Se redujo la mezcla a presión atmosférica. 3 horas después, se añadieron alcohol metílico (160 ml), agua (40 ml) y Pd-C al 10% (3,83 g) a la mezcla y se redujo adicionalmente durante 4,7 horas (6,05 l, hidrógeno). Se filtró el catalizador, se lavó con

alcohol metílico y entonces se evaporó la disolución a presión reducida. Se añadió dietil éter (400 ml) a un residuo cristalino y se trituró el cristal dando clorhidrato de 1-amino-3-(4-fluorofenil)propan-2-ona (74,67 g, rendimiento: 97%).

Punto de fusión: 190-192°C

5 RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,91(2H, s), 4,01(2H, s), 7,13-7,21(2H, m), 7,22-7,28(2H, m), 8,24(2H, sa).

(A-23) Se suspendió el compuesto A-22 anteriormente mencionado (69,50 g, 341,3 mmoles) en tolueno(535 ml), al que se le añadió éster etílico del ácido clorogloxiílico (77 ml, 689 mmoles), entonces se agitó la mezcla y se calentó a 90°C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción en hielo, luego se añadieron acetato de etilo (500 ml) y agua a la mezcla y se agitaron (el cristal precipitado no se disolvió). Se extrajeron la fase acuosa y el precipitado 3 veces con cloroformo (400 ml), se lavó cada disolución de cloroformo, se secó con sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida. Se añadieron dietil éter y n-hexano (1:1, 200 ml) a un residuo cristalino y se trituró el cristal dando éster etílico del ácido N-[3-(4-fluorofenil)-2-oxopropil]oxámico (80,0 g, rendimiento: 87,7%).

10 con cloroformo (400 ml), se lavó cada disolución de cloroformo, se secó con sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida. Se añadieron dietil éter y n-hexano (1:1, 200 ml) a un residuo cristalino y se trituró el cristal dando éster etílico del ácido N-[3-(4-fluorofenil)-2-oxopropil]oxámico (80,0 g, rendimiento: 87,7%).

Punto de fusión: 126-127°C

15 RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 1,38(3H, t, J=7,2Hz), 3,76(2H, s), 4,25(2H, d, J=4,8Hz), 4,36(2H, q, J=7,2Hz), 7,01-7,08(2H, m), 7,17-7,22(2H, m), 7,70(1H, sa).

(A-24) Se suspendió el compuesto A-23 anteriormente mencionado (74,90 g, 280 mmoles) en tolueno (784 ml), al que se le añadió oxocloruro de fosforo (144 ml, 1,545 moles), entonces se agitó la mezcla y se calentó a 120°C durante 2 horas. Se evaporó la disolución a presión reducida y entonces se disolvió el residuo en acetato de etilo. Se vertió la disolución en agua helada, entonces se extrajo una vez con acetato de etilo y se lavó 2 veces y se secó con sulfato de magnesio. Se evaporó la disolución a presión reducida dando un producto bruto (70,15 g). Se purificó el producto bruto con cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo) dando éster etílico del ácido 5-(4-fluorobencil)oxazol-2-carboxílico (66,70 g, rendimiento: 95,6%) como un aceite rojo.

20 sulfato de magnesio. Se evaporó la disolución a presión reducida dando un producto bruto (70,15 g). Se purificó el producto bruto con cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo) dando éster etílico del ácido 5-(4-fluorobencil)oxazol-2-carboxílico (66,70 g, rendimiento: 95,6%) como un aceite rojo.

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 1,42(3H, t, J=7,2Hz), 4,05(2H, s), 4,45(2H, q, J=7,2Hz), 6,92(1H, s), 6,99-7,07(2H, m), 7,18-7,24(2H, m).

(A-25) Se disolvió el compuesto A-24 anteriormente mencionado (54,70 g, 219,5 mmoles) en etanol (640 ml) y se agitó la mezcla con enfriamiento con hielo, a la que se le añadió gota a gota hidróxido de litio 4 N (110 ml, 440 mmoles) durante 15 minutos y se agitó durante 1,5 horas. Se añadió gota a gota ácido clorhídrico 1 N (444 ml) durante 30 minutos y entonces se añadió agua (500 ml). Se agitó la mezcla durante 10 minutos y se separó el cristal precipitado dando ácido 5-(4-fluorobencil)oxazol-2-carboxílico (43,74 g, rendimiento: 90,1%).

30 Punto de fusión: 84-85°C

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4,13(2H, s), 7,12-7,21(3H, m), 7,27-7,35(2H, m).

(A-26) Según el método del ejemplo A-20, se sintetizó metoximetilamida del ácido 5-(4-fluorobencil)oxazol-2-carboxílico a partir del compuesto A-25 anteriormente mencionado.

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 3,46(3H, sa), 3,83(3H, s), 4,04(2H, s), 6,86(1H, s), 6,98-7,05(2H, m), 7,16-7,28(2H, m).

35 (A-27) Según el método del ejemplo A-21, se sintetizó 1-[5-(4-fluorobencil)oxazol-2-il]etanona a partir del compuesto A-26 anteriormente mencionado.

Punto de fusión: 51-52°C

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 2,63(3H, s), 4,05(2H, s), 6,91(1H, m), 7,00-7,06(2H, m), 7,19-7,24(2H, m).

(A-28) Según el método del ejemplo A-18, se sintetizó éster metílico del ácido 4-[5-(4-fluorobencil)oxazol-2-il]-2-hidroxi-4-oxo-2-butenoico a partir del compuesto A-27 anteriormente mencionado.

40 (A-28) Según el método del ejemplo A-18, se sintetizó éster metílico del ácido 4-[5-(4-fluorobencil)oxazol-2-il]-2-hidroxi-4-oxo-2-butenoico a partir del compuesto A-27 anteriormente mencionado.

Punto de fusión: 115-116°C

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 3,94(3H, s), 4,09(2H, s), 7,00-7,07(3H, m), 7,24-7,27(3H, m).

(A-29-a) Según el método del ejemplo A-19, se sintetizó 4-[5-(4-fluorobencil)oxazol-2-carbonil]-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona a partir del compuesto A-28 anteriormente mencionado.

45 Punto de fusión: 217-219°C

Análisis elemental como C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Calc. (%) C, 62,79; H, 4,98; N, 8,14; F, 5,52.

Hallado (%) C, 62,31; H, 4,89; N, 8,00; F, 5,51.

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,27(6H, d, J=6,9Hz), 4,10(2H, s), 4,14(2H, s), 4,55(1H, m), 7,03-7,09(3H, m), 7,23-7,28(2H, m), 15,08(1H, sa).

5 Según el mismo método, A-29-b, se sintetizó 4-[5-(4-fluorobencil)oxazol-2-carbonil]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona.

Punto de fusión: 218-220°C

Análisis elemental como C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

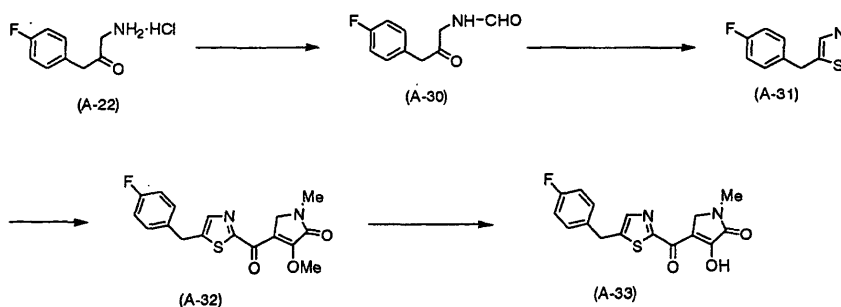
Calc. (%) C, 60,76; H, 4,14; N, 8,86; F, 6,01.

Hallado (%) C, 60,46; H, 4,08; N, 8,78; F, 5,97.

10 RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,16(3H, s), 4,14(4H, s), 7,02-7,09(3H, m), 7,22-7,28(2H, m), 15,21(1H, sa).

Compuesto A-33

4-[5-(4-Fluorobencil)tiazol-2-carbonil]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona



15 (A-30) Se añadió ácido fórmico (2 ml) a anhídrido acético (4 ml) con enfriamiento con hielo y se agitó a 50°C durante 15 minutos. Se agitó la disolución durante 3 minutos con enfriamiento con hielo, a la que se le añadió formiato de sodio (0,91 g, 13,4 mmoles) y entonces se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió clorhidrato de 1-amino-3-(4-fluorofenil)propan-2-ona A-22 (2,04 g, 10 mmoles) a la disolución y se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Entonces se añadió agua a la disolución que se extrajo con cloruro de metileno. Se lavó el extracto, se secó y se evaporó a presión reducida dando un cristal bruto (1,85 g) de *N*-[3-(4-fluorofenil)-2-oxopropil]formamida.

20 RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ:3,75 (2H, s), 4,24 (2H, d, J=5,4Hz), 6,34 (1H, sa), 7,04 (2H, similar a t, J=8,7Hz), 7,16-7,22(2H, m), 8,23 (1H, s).

25 (A-31) Se disolvió un cristal bruto (1,85 g) del compuesto A-30 anteriormente mencionado en tolueno (40 ml), al que se le añadió reactivo de Lawesson (4,05 g, 10 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos, 60°C durante 15 minutos y 100°C durante 15 horas. Se enfrió la disolución hasta temperatura ambiente, entonces se separó la materia insoluble y se lavó con tolueno. Se concentraron el filtrado y la disolución de tolueno a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:alcohol metílico=1:0-49:1, n-hexano:acetato de etilo=2:1) dando 5-(4-fluorobencil)tiazol (1,47 g, rendimiento de las 2 etapas: 76%).

30 RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ:4,14 (2H, s), 7,00 (2H, similar a t, J=8,7Hz), 7,14-7,20 (2H, m), 7,72 (1H, s), 8,86 (1H, s).

35 (A-32) Se añadió gota a gota una disolución de *n*-butil-litio-hexano (1,5 mmoles) al compuesto A-31 anteriormente mencionado (290 mg, 1,5 mmoles) en tetrahidrofurano (8 ml) a -78°C y se agitó la mezcla durante 20 minutos, a la que se le añadió gota a gota metoximetilamida del ácido 4-metoxi-1-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-carboxílico (321 mg, 1,5 mmoles) en tetrahidrofurano (1,5 ml) que se sintetizó según el método de A-5 y se agitó durante 55 minutos. Se añadió una disolución acuosa de cloruro de amonio saturada a la disolución, entonces se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto, se secó y se evaporó a presión reducida. Se cristalizó el residuo en acetato de etilo-diisopropiléter dando 4-[5-(4-fluorobencil)tiazol-2-carbonil]-3-metoxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona (226 mg, rendimiento: 44%).

40 RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ:3,12 (3H, s), 4,19 (2H, s), 4,31 (3H, s), 4,60 (2H, s), 7,03 (2H, similar a t, J=8,7Hz), 7,17-7,23 (2H, m), 7,66 (1H, t, J=0,9Hz).

Se sintetizaron los siguientes compuestos mediante el método anteriormente mencionado usando metoximetilamida del ácido 1-isopropil-4-metoxi-5-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-carboxílico.

4-[5-(4-Fluorobencil)tiazol-2-carbonil]-1-isopropil-3-metoxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

5 RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,28 (6H, d, J=6,6Hz), 4,19 (2H, s), 4,29 (3H, s), 4,52 (2H, s), 4,45-4,54 (1H, m), 7,26 (2H, similar a t, J=8,7Hz), 7,18-7,23 (2H, m), 7,68 (1H, s).

10 (A-33) Se añadió ácido clorhídrico 5 N (2 ml) al compuesto A-32 anteriormente mencionado (219 mg, 0,63 mmoles) en alcohol metílico (10 ml), y se agitó la mezcla a 50°C durante 14 horas, entonces se agitó durante 30 minutos con enfriamiento con hielo. Se separó por filtración el cristal precipitado, entonces se lavó con alcohol metílico dando 164 mg del cristal que se recristalizó en alcohol metílico-acetato de etilo dando 4-[5-(4-fluorobencil)tiazol-2-carbonil]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona (145 mg, rendimiento: 69%).

Punto de fusión: 230-231°C

Análisis elemental como C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S

Calc. (%) C, 57,82; H, 3,94; N, 8,43; F, 5,72; S, 9,65.

Hallado (%) C, 57,91; H, 3,89; N, 8,34; F, 5,71; S, 9,47

15 RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 3,16 (3H, s), 4,11 (2H, s), 4,23 (2H, s), 7,06 (2H, similar a t, J=8,7Hz), 7,20-7,25 (2H, m), 7,76 (1H, s).

Se sintetizó el siguiente compuesto mediante el método anteriormente mencionado.

4-[5-(4-Fluorobencil)tiazol-2-carbonil]-1-isopropil-3-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 201-202°C

Análisis elemental como C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S

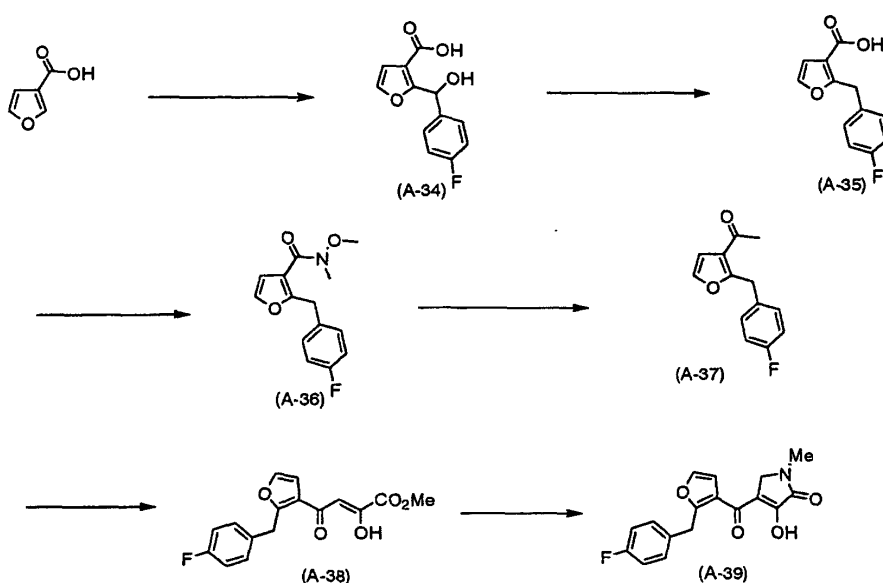
20 Calc. (%) C, 59,99; H, 4,75; N, 7,77; F, 5,27; S, 8,90.

Hallado (%) C, 60,04; H, 4,70; N, 7,70; F, 5,30; S, 8,84.

RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,26 (6H, d, J=6,6Hz), 4,08 (2H, s), 4,24 (2H, s), 4,50-4,62 (1H, m), 7,06 (2H, similar a t, J=8,7Hz), 7,20-7,26 (2H, m), 7,56 (1H, s).

Compuesto A-39

25 4-[2-(4-Fluorobencil)furan-3-carbonil]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona



30 (A-34) A una disolución de diisopropilamida de litio preparada a partir de diisopropilamina (22,0 ml, 157 mmoles) y *n*-butil-litio (157 mmoles) en tetrahidrofurano (150 ml), se le añadió gota a gota ácido 3-furancarboxílico (8,79 g, 78,5 mmoles) en tetrahidrofurano (80 ml) a -78°C. Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora 10 minutos, a la que se le añadió 4-fluorobenzaldehído (10,7 g, 86,4 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml). Se calentó la



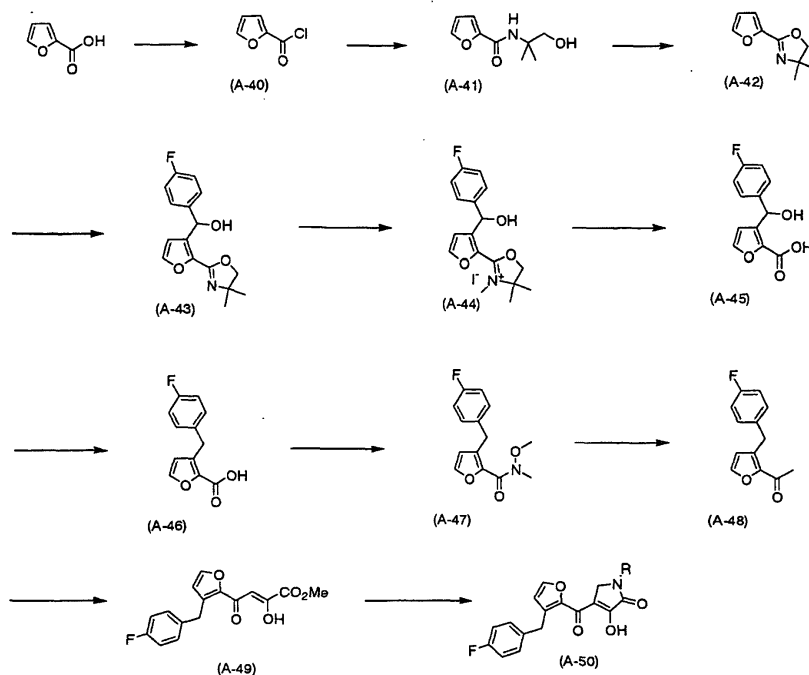
- temperatura hasta 0°C durante 30 minutos, entonces se añadió agua (100 ml) a la disolución y se extrajo la fase orgánica con disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N. Se acidificó la disolución acuosa con ácido clorhídrico concentrado, entonces se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto, se secó y se evaporó a presión reducida dando el residuo que se cristalizó en diisopropiléter-n-hexano produciendo ácido 2-[(4-fluorofenil)hidroximetil]furan-3-carboxílico (13,5 g, rendimiento: 73%).
- 5 (A-35) Se añadió gota a gota el compuesto A-34 anteriormente mencionado (13,5 g, 57,2 mmoles) en acetonitrilo (75 ml) a yoduro de sodio (34,3 g) y clorotrimetilsilano (29,1 ml) en acetonitrilo (60 ml) con enfriamiento con hielo, entonces se agitó durante 15 minutos, al que se le añadió disolución acuosa de hidrogenosulfito de sodio al 10% (200 ml) y se agitó durante 15 minutos. Se extrajo la disolución con acetato de etilo, se lavó y se secó, entonces se evaporó a presión reducida dando el residuo que se cristalizó en isopropiléter-n-hexano produciendo ácido 2-(4-fluorobencil)furan-3-carboxílico (9,73 g, rendimiento: 77%).
- 10 RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 4,35 (2H, s), 6,72 (1H, d, J=2,1Hz), 6,98 (2H, similar a t, J=8,7Hz), 7,22-7,28 (2H, m), 7,30 (1H, d, J=2,1Hz).
- 15 (A-36) A una mezcla del compuesto A-35 anteriormente mencionado (3,00 g, 13,6 mmoles), clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (1,60 g, 16,4 mmoles) y 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol 1 hidrato (0,21 g, 1,4 mmoles) en tetrahidrofurano (40 ml), se le añadió trietilamina (2,27 ml, 16,4 mmoles) y se agitó durante 10 minutos, a la que se le añadió clorhidrato 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (3,14 g, 16,4 mmoles) y se agitó durante la noche. Se añadieron agua y ácido clorhídrico 2 N (10 ml) a la disolución y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto, se secó y se evaporó a presión reducida, entonces se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=3:1) dando metoximetilamida del ácido 2-(4-fluorobencil)furan-3-carboxílico (2,29 g, rendimiento: 64%).
- 20 RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 3,33 (3H, s), 3,61 (3H, s), 4,27 (2H, s), 6,70 (1H, d, J=1,8Hz), 6,96 (2H, similar a t, J=8,7Hz), 7,24-7,31 (3H, m).
- 25 (A-37) Al compuesto A-36 anteriormente mencionado (2,29 g, 8,71 mmoles) en tetrahidrofurano (40 ml), se le añadió gota a gota una disolución en tetrahidrofurano de bromuro de metilmagnesio (26,1 mmoles) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla durante 1 hora 10 minutos, a la que se añadió una disolución acuosa de cloruro de amonio saturada y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto, se secó y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=5:1) dando 1-[2-(4-fluorobencil)furan-3-il]etanona (1,83 g, rendimiento: 97%).
- 30 RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 2,43 (3H, s), 4,32 (2H, s), 6,63 (1H, d, J=1,8Hz), 6,96 (2H, similar a t, J=8,7Hz), 7,24-7,39 (3H, m).
- (A-38) Según el método del ejemplo A-18, se sintetizó éster metílico del ácido 4-[2-(4-fluorobencil)furan-3-il]-2-hidroxi-4-oxo-2-butenoico (557 mg, rendimiento: 79%) usando el compuesto A-37 anteriormente mencionado (504 mg, 2,31 mmoles).
- Punto de fusión: 61-62°C (diisopropiléter)
- 35 RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 3,93 (3H, s), 4,38 (2H, s), 6,67 (1H, d, J=2,1Hz), 6,70 (1H, s), 6,98 (2H, similar a t, J=8,7Hz), 7,23-7,29 (2H, m), 7,34 (1H, J=2,1Hz), 15,23 (1H, sa).
- (A-39) Según el método del ejemplo A-19, se sintetizó 4-[2-(4-fluorobencil)furan-3-carbonil]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona (85 mg, rendimiento: 40%) usando el compuesto 21 anteriormente mencionado (203 mg, 0,67 mmoles).
- 40 Punto de fusión: 171-172°C
- Análisis elemental como C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>FNO<sub>4</sub>
- Calc. (%) C, 64,76; H, 4,48; N, 4,44; F, 6,03.
- Hallado (%) C, 64,74; H, 4,43; N, 4,41; F, 5,88
- 45 RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 3,18 (3H, s), 4,30 (2H, s), 4,38 (2H, s), 6,56 (1H, d, J=2,1Hz), 6,98 (2H, similar a t, J=8,7Hz), 7,26-7,31 (2H, m), 7,38 (1H, d, J=2,1Hz).
- Según el mismo método, se sintetizó 4-[2-(4-fluorobencil)furan-3-carbonil]-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona.
- Punto de fusión: 180-182°C
- Análisis elemental como C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>FNO<sub>4</sub>
- 50 Calc. (%) C, 66,46; H, 5,28; N, 4,08; F, 5,53.

Hallado (%) C, 66,45; H, 5,26; N, 4,08; F, 5,46

RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 1,29 (6H, d, J=6,6Hz), 4,23 (2H, s), 4,38 (2H, s), 4,54-4,63 (1H, m), 6,61 (1H, d, J=2,1Hz), 6,98 (2H, similar a t, J=9Hz), 7,26-7,31 (2H, m), 7,39 (1H, d, J=2,1Hz).

Compuesto A-50

5 4-[3-(4-Fluorobencil)furan-2-carbonil]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona



10 (A-40) A una disolución en tolueno (60 ml) del ácido 2-furancarboxílico (11,2 g, 100 mmoles), se le añadieron cloruro de tionilo (8,76 ml, 120 mmoles) y dos gotas de *N,N*-dimetilformamida y se agitó a 80°C durante 4 horas. Se concentró la disolución dando un producto bruto de cloruro del ácido 2-furancarboxílico, que se usó sin purificación en la siguiente reacción.

15 (A-41) Se añadió el A-40 anteriormente mencionado a 2-amino-2-metil-1-propilalcohol (22,3 g, 250 mmoles) en cloruro de metileno (100 ml) con enfriamiento con hielo, se agitó la mezcla durante 21 minutos, entonces se añadió agua y se extrajo la disolución con cloruro de metileno tras la precipitación con sales. Se secó el extracto, entonces se evaporó a presión reducida dando un producto bruto (18 g) de la (2-hidroxi-1,1-dimetiletil)amida del ácido 2-furancarboxílico. Se usó el producto bruto sin purificación en la siguiente reacción.

20 (A-42) A una disolución en tolueno (150 ml) del producto bruto A-41 anteriormente mencionado, se le añadió cloruro de tionilo (9,48 ml, 130 mmoles) con enfriamiento con hielo y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora 20 minutos, a la que se añadió cuidadosamente agua (50 ml) y disolución acuosa (100 ml) de hidróxido de sodio (26 g) con enfriamiento con hielo. Se extrajo la disolución con tolueno, se lavó y se secó, entonces se evaporó a presión reducida. Se destiló el residuo a presión reducida dando 2-furan-2-il-4,4-dimetil-4,5-dihidroxazol (12,6 g, rendimiento total de 3 etapas: 76%).

Punto de ebullición: 67-70°C (3 mmHg)

RMN(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1,39 (6H, s), 4,10 (2H, s), 6,47-6,50 (1H, m), 6,94 (1H, d; J=3,3Hz), 7,53 (1H, s a).

25 (A-43) Al compuesto A-42 anteriormente mencionado (11,6 g, 70,3 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (290 ml) a -60°C, se le añadió gota a gota *n*-butil-litio (73,8 mmoles) en *n*-hexano y se agitó durante 15 minutos, al que se le añadió gota a gota 4-fluorobenzaldehído (9,15 g, 73,8 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (20 ml). Se agitó la mezcla durante 1 hora 10 minutos, entonces se evaporó a presión reducida el clorhídrico 1 N (200 ml) añadido y se lavó con tolueno. Se alcalinizó la fase acuosa con disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (100 ml) y se extrajo con tolueno. Se lavó el extracto, se secó y se evaporó a presión reducida dando el residuo, se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice (tolueno:acetona=9:1) dando alcohol [2-(4,4-dimetil-4,5-dihidroxazol-2-il)furan-3-il]-(4-fluorofenil)metílico (15,1 g, rendimiento: 74%).

30

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 1,35 (3H, s), 1,40 (3H, s), 4,17 (2H, s), 5,88 (1H, s) 6,13 (1H, d, J=1,8Hz), 7,03 (2H, similar a t, J=8,7Hz), 7,37-7,43 (3H, m).

- 5 (A-44) Al compuesto A-43 anteriormente mencionado (14,6 g, 50,5 mmoles) en nitrometano (100 ml), se le añadió yodometano (15,7 ml) y se agitó la mezcla a 50°C durante 50 horas, a la que se le añadió dietil éter (400 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la disolución con enfriamiento con hielo, entonces se filtró el cristal precipitado dando yodo[2-[3-[(4-fluorofenil)hidroxil]furan-2-il]-3,4,4-trimetil-4,5-dihidroxazol-3-io].

Inmediatamente, se usó este cristal en la siguiente reacción.

- 10 (A-45) Al compuesto A-44 anteriormente mencionado en alcohol metílico (200 ml), se le añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (101 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y se evaporó a presión reducida. Se añadió agua (150 ml) al residuo, luego se lavó con tolueno. Se acidificó la fase acuosa con ácido clorhídrico 2 N (130 ml), y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto, se secó y se evaporó a presión reducida dando un producto bruto (15,0 g) del ácido 3-[(4-fluorofenil)hidroximetil]furan-2-carboxílico.

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 5,6 (2H, a, s), 6,23 (1H, s) 6,42 (1H, d, J=1,8Hz), 7,04 (2H, similar a t, J=8,7Hz), 7,37-7,43 (2H, m), 7,53 (1H, d, J=1,8Hz).

- 15 (A-46) Según el método de A-35, se sintetizó ácido 3-(4-fluorobencil)-2-furancarboxílico (7,72 g: rendimiento total de 3 etapas: 70%) usando el producto bruto A-45 anteriormente mencionado (15,0 g).

Punto de fusión: 144°C

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 4,18 (2H, s), 6,31 (1H, d, J=1,8Hz), 6,99 (2H, similar a t, J=8,7Hz), 7,18-7,23 (2H, m), 7,53 (1H, d, J=1,8Hz).

- 20 (A-47) Según el método de A-36, se sintetizó metoximetilamida del ácido 3-(4-fluorobencil)-2-furancarboxílico (1,87 g: 71%) usando el compuesto A-46 anteriormente mencionado (2,20 g).

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 3,33 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,11 (2H, s), 6,24 (1H, d, J=1,8Hz), 6,96 (2H, similar a t, J=8,7Hz), 7,20-7,25 (2H, m), 7,37 (1H, d, J=1,8Hz).

- 25 (A-48) Según el método de A-37, se sintetizó 1-[3-(4-fluorobencil)furan-2-il]etanona (1,99 g, rendimiento: 96%) usando el compuesto A-47 anteriormente mencionado (2,50 g).

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 2,51 (3H, s), 4,17 (2H, s), 6,29 (1H, d, J=1,8Hz), 6,96 (2H, similar a t, J=8,7Hz), 7,17-7,23 (2H, m), 7,39 (1H, d, J=1,8Hz).

- 30 (A-49) Según el método de A-18, se sintetizó éster metílico del ácido 4-[3-(4-fluorobencil)furan-2-il]-2-hidroxi-4-oxo-2-butenico (2,48 g, rendimiento: 90%) usando el compuesto A-48 anteriormente mencionado (1,98 g, 9,08 mmoles).

Punto de fusión: 100-101°C

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 3,94 (3H, s), 4,24 (2H, s), 6,36 (1H, d, J=1,5Hz), 6,98 (2H, similar a t, J=8,7Hz), 7,05 (1H, s), 7,18-7,24 (2H, m), 7,51 (1H, d, J=1,5Hz), 14,73 (1H, sa).

- 35 (A-50) Según el método de A-19, se sintetizó 4-[3-(4-fluorobencil)furan-2-carbonil]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona (112 mg, rendimiento: 54%) usando el compuesto A-49 anteriormente mencionado (200 mg, 0,66 mmoles).

Punto de fusión: 208-210°C

Análisis elemental como C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>FNO<sub>4</sub>

Calc. (%) C, 64,76; H, 4,48; N, 4,44; F, 6,03.

Hallado (%) C, 64,67; H, 4,38; N, 4,33; F, 5,96.

- 40 RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 3,18 (3H, s), 4,27 (2H, s), 4,47 (2H, s), 6,40 (1H, d, J=1,8Hz), 6,99 (2H, similar a t, J=8,7Hz), 7,20-7,26 (2H, m), 7,58 (1H, d, J=1,8Hz).

Se sintetizaron los siguientes compuestos mediante el método anteriormente mencionado.

(A-50-a) 4-[3-(4-Fluorobencil)furan-2-carbonil]-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 197-199°C

Análisis elemental como C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>FNO<sub>4</sub>

- 45 Calc. (%) C, 66,46; H, 5,28; N, 4,08; F, 5,53.

## ES 2 383 262 T3

Hallado (%) C, 66,40; H, 5,24; N, 4,04; F, 5,52

RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,30 (6H, d, J=7,2Hz), 4,27 (2H, s), 4,41 (2H, s), 4,55-4,66 (1H, m), 6,41 (1H, d, J=1,5Hz), 6,99 (2H, similar a t, J=8,7Hz), 7,20-7,26 (2H, m), 7,56 (1H, d, J=1,5Hz).

(A-50-b) 4-[3-(4-Fluorobencil)furano-2-carbonil]-3-hidroxi-1-(2-hidroxi-etil)-1,5-dihidropirrol-2-ona

5 Punto de fusión: 195-196°C

Análisis elemental como C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>5</sub>F

Calc. (%) C: 62,6150 H: 4,67 N: 4,06 F: 5,50

Hallado (%) C: 62,48 H: 4,52 N: 4,05 F: 5,45

10 RMN(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 3,52(m,2H), 3,58(m,2H), 4,19(s,2H), 4,47(s,2H), 6,62(d,1H, J=1,2Hz), 7,05-7,15(m, 2H), 7,28-7,35(m,2H), 7,91(d, 1H, J=1,2Hz).

(A-50-c) 4-[3-(4-Fluorobencil)furano-2-carbonil]-3-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 170°C

Análisis elemental como C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>5</sub>F

Calc. (%) C: 63,50 H: 5,05 N: 3,90 F: 5,29

15 Hallado (%) C: 63,35 H: 4,93 N: 3,91 F: 5,21

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 3,26(s,2H), 3,52(m,2H), 3,60 (m,2H), 4,18(s,2H), 4,43(s,2H), 6,62(d,1H, J=1,2Hz), 7,05-7,14 (m, 2H), 7,28-7,35(m,2H), 7,91(d, 1H, J=1,2Hz).

(A-50-d) 1-Etil-4-[3-(4-fluorobencil)furano-2-carbonil]-3-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 167°C

20 Análisis elemental como C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>4</sub>F

Calc. (%) C: 65,65 H: 4,90 N: 4,25 F: 5,77

Hallado (%) C: 65,65 H: 4,77 N: 4,25 F: 5,69

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,15(t,3H,J=7,2Hz), 3,48(q,2H,J=7,2Hz), 4,18(s,2H), 4,40(s,2H), 6,62(d,1H, J=1,2Hz), 7,05-7,14(m, 2H), 7,28-7,35(m,2H), 7,90(d, 1H, J=1,2Hz).

25 (A-50-e) 1-(2,3-Dihidroxi-propil)-4-[3-(4-fluorobencil)furano-2-carbonil]-3-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 208-210°C

Análisis elemental como C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>6</sub>F·0,1H<sub>2</sub>O

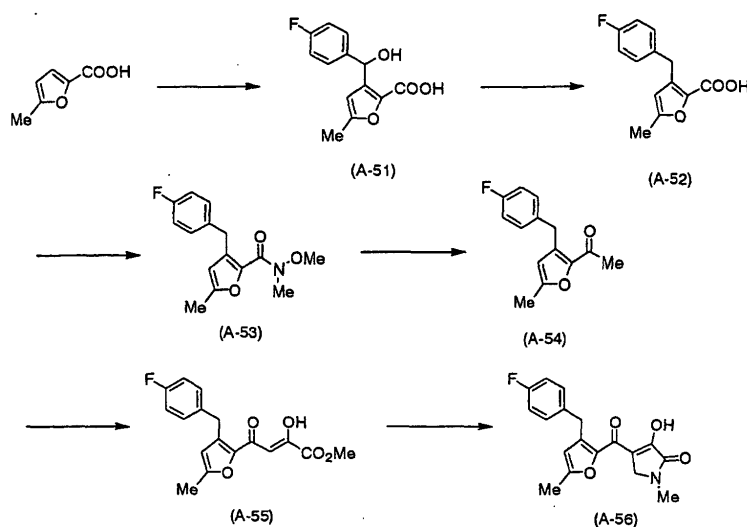
Calc. (%) C: 60,51 H: 4,86 N: 3,71 F: 5,04

Hallado (%) C: 60,36 H: 4,64 N: 3,67 F: 4,95

30 RMN(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 3,29-3,36(m, 3H), 3,60(dd,1H,J=14,1Hz, 3,6Hz), 3,72 (m, 1H), 4,19(s,2H), 4,45(d,1H, J=18,6Hz), 4,55(d,1H,J=18,6Hz), 4,68(m, 1H), 4,98(m, 1H), 6,62(d, 1H, J=1,2Hz), 7,05-7,14(m, 2H), 7,28-7,35(m, 2H), 7,91(d, 1H, J=1,2Hz).

Compuesto A-56

4-[3-(4-Fluorobencil)-5-metil-furano-2-carbonil]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona



(A-51) Según el método de la referencia (Tetrahedron Lett. 1985, 26, p. 1777), se hizo reaccionar ácido 5-metil-2-furoico (2,64 g, 20,9 mmoles) con 4-fluorobenzaldehído (2,7 ml, 25 mmoles).

5 (A-52) Según el método de la referencia (Tetrahedron 1995, 51, p. 11043), se hizo reaccionar el producto bruto anteriormente mencionado con cloruro de trimetilsililo (10,2 ml, 80 mmoles) y yoduro de sodio (12,0 g, 80 mmoles).

(A-53) Según el método del ejemplo A-36, se hizo reaccionar el producto bruto anteriormente mencionado con clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (2,05 g, 21 mmoles) dando metoximetilamida del ácido 3-(4-fluorobencil)-5-metil-2-furoico (3,38 g, rendimiento: 58%).

10 (A-54) Según el método del ejemplo A-37, se hizo reaccionar el compuesto A-53 anteriormente mencionado (3,35 g, 12,1 mmoles) con bromuro de metilmagnesio 1 M (24 ml, 24 mmoles) dando 1-[3-(4-fluorobencil)-5-metilfuran-2-il]etanona (2,44 g, rendimiento: 87%).

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,30(3H, d, J=0,6Hz), 2,46(3H, s), 4,12(2H, s), 5,92(1H, s), 6,93-6,99(2H, m), 7,17-7,22(2H, m).

Se sintetizaron los siguientes compuestos mediante el método anteriormente mencionado.

1-[3,5-Bis(4-fluorobencil)-5-metilfuran-2-il]etanona

15 RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 2,45(3H, s), 3,92(2H, s), 4,11(2H, s), 5,90(1H, s), 6,92-7,03(4H, m), 7,15-7,20(4H, m).

1-[5-Terc-butil-3-(4-fluorobencil)furan-2-il]etanona

RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,28(9H, s), 2,47(3H, s), 4,13(2H, s), 5,90(1H, s), 6,93-6,99(2H, m), 7,19-7,24(2H, m).

1-[3-(4-Fluorobencil)-5-p-tolilfuran-2-il]etanona

20 RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 2,37(3H, s), 2,58(3H, s), 4,21(2H, s), 6,47(1H, s), 6,95-7,01(2H, m), 7,20-7,27(4H, m), 7,60(2H, d, J=8,1Hz).

1-[3-(4-Fluorobencil)-4,5-dimetilfuran-2-il]etanona

RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,82(3H, s), 2,26(3H, s), 2,45(3H, s), 4,13(2H, s), 6,89-6,95(2H, m), 7,15-7,20(2H, m).

(A-55) Según el método del ejemplo A-38, se hizo reaccionar el compuesto A-54 anteriormente mencionado dando éster metílico del ácido 4-[3-(4-fluorobencil)-5-metilfuran-2-il]-2-hidroxi-4-oxo-2-butenoico.

25 RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 2,35(3H, d, J=0,6Hz), 3,94(3H, s), 4,19(2H, s), 6,01(1H, s), 6,95-7,01(2H, m), 7,00(1H, s), 7,19-7,23(2H, m).

Se sintetizaron los siguientes compuestos mediante el método anteriormente mencionado.

Éster metílico del ácido 4-[3,5-bis(4-fluorobencil)-5-metilfuran-2-il]-2-hidroxi-4-oxo-2-butenoico

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 3,93(3H, s), 3,95(2H, s), 4,17(2H, s), 5,96(1H, s), 6,93-7,04(4H, m), 6,97(1H, s), 7,15-7,21(4H, m), 14,84(1H, s a).

Éster metílico del ácido 4-[5-terc-butil-3-(4-fluorobencil)furan-2-il]-2-hidroxi-4-oxo-2-butenico

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 1,30(9H, s), 3,94(3H, s), 4,20(2H, s), 5,99(1H, s), 6,96-7,02(2H, m), 6,96(1H, s), 7,20-7,25(2H, m).

5 Éster metílico del ácido 4-[3-(4-fluorobencil)-5-p-tolilfuran-2-il]-2-hidroxi-4-oxo-2-butenico

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 2,39(3H, s), 3,96(3H, s), 4,27(2H, s), 6,54(1H, s), 6,98-7,03(2H, m), 7,11(1H, s), 7,22-7,28(4H, m), 7,63(2H, d, J=8,1Hz).

Éster metílico del ácido 4-[3-(4-fluorobencil)-4,5-dimetilfuran-2-il]-2-hidroxi-4-oxo-2-butenico

10 RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 1,84 (3H, s), 2,31(3H, s), 3,93(3H, s), 4,20(2H, s), 6,91-6,97(2H, m), 7,01(1H, s), 7,15-7,20(2H, m), 14,88(1H, s a).

(A-56) Según el método del ejemplo A-39, se hizo reaccionar el compuesto A-55 anteriormente mencionado dando 4-[3-(4-fluorobencil)-5-metilfuran-2-carbonil]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona.

Punto de fusión: 154-156°C

Análisis elemental como C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>FNO<sub>4</sub>

15 Calc. (%) C, 65,65; H, 4,90; N, 4,25; F, 5,77.

Hallado (%) C, 65,30; H, 4,83; N, 4,05; F, 5,59.

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 2,37(3H, s), 3,18(3H, s), 4,22(2H, s), 4,43(2H, s), 6,05(1H, s), 6,96-7,01(2H, m), 7,20-7,26(2H, m).

Se sintetizaron los siguientes compuestos mediante el método anteriormente mencionado.

(A-56-a) 4-[3-(4-Fluorobencil)-5-metilfuran-2-carbonil]-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona

20 Punto de fusión: 125-127°C

Análisis elemental como C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>FNO<sub>4</sub>

Calc. (%) C, 67,22; H, 5,64; N, 3,92; F, 5,32.

Hallado (%) C, 67,95; H, 5,64; N, 3,86; F, 5,64.

25 RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 1,30(6H, d, J=6,7Hz), 2,38(3H, d, J=0,9Hz), 4,22(2H, s), 4,38(2H, s), 4,59(1H, sep, J=6,7Hz), 6,05 (1H, d, J=0,9Hz), 6,95-7,01(2H, m), 7,20-7,24(2H, m).

(A-56-b) 4-[3,5-Bis(4-fluorobencil)furan-2-carbonil]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 157-160°C

Análisis elemental como C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>4</sub> 0,2H<sub>2</sub>O

Calc. (%) C, 67,51; H, 4,55; N, 3,28; F, 8,90.

30 Hallado (%) C, 67,45; H, 4,52; N, 3,21; F, 8,61.

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 3,10(3H, s), 3,98(2H, s), 4,09(2H, s), 4,20(2H, s), 6,08(1H, s), 6,95-7,08(4H, m), 7,17-7,24(4H, m).

(A-56-c) 4-[3,5-Bis(4-fluorobencil)furan-2-carbonil]-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 159-161°C

Análisis elemental como C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>

35 Calc. (%) C, 69,17; H, 5,14; N, 3,10; F, 8,42.

Hallado (%) C, 68,94; H, 5,22; N, 3,06; F, 8,07

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 1,20(6H, d, J=6,7Hz), 3,98(2H, s), 4,07(2H, s), 4,21(2H, s), 4,54(1H, sep, J=6,7Hz), 6,18(1H, d, J=0,9Hz), 6,96-7,08(4H, m), 7,18-7,24(4H, m).

(A-56-d) 4-[5-Terc-butil-3-(4-fluorobencil)furan-2-carbonil]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 179-181°C.

Análisis elemental como C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>FNO<sub>4</sub>

Calc. (%) C, 67,91; H, 5,97; N, 3,77; F, 5,12.

Hallado (%) C, 67,51; H, 5,88; N, 3,62; F, 4,96.

- 5 RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 1,31(9H, s), 3,19(3H, s), 4,22(2H, s), 4,43(2H, s), 6,02(1H, s), 6,96-7,02(2H, m), 7,21-7,26(2H, m).

(A-56-e) 4-[3-(4-Fluorobencil)-5-p-tolilfuran-2-carbonil]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 242-245°C

Análisis elemental como C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>FNO<sub>4</sub> 0,1H<sub>2</sub>O

Calc. (%) C, 70,79; H, 5,00; N, 3,44; F, 4,67.

- 10 Hallado (%) C, 70,50; H, 5,17; N, 3,41; F, 4,58.

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 2,41(3H, s), 3,23(3H, s), 4,30(2H, s), 4,57(2H, s), 6,58(1H, s), 6,98-7,04(2H, m), 7,25-7,30(4H, m), 7,54(2H, d, J=8,1Hz).

(A-56-f) 4-[3-(4-Fluorobencil)-4,5-dimetilfuran-2-carbonil]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 202-204°C

- 15 Análisis elemental como C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>FNO<sub>4</sub> 0,2H<sub>2</sub>O

Calc. (%) C, 66,46; H, 5,28; N, 4,08; F, 5,53.

Hallado (%) C, 66,46; H, 5,20; N, 4,00; F, 5,44.

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 1,87(3H, s), 2,32(3H, s), 3,18(3H, s), 4,22(2H, s), 4,43(2H, s), 6,91-6,97(2H, m); 7,17-7,22(2H, m).

(A-56-g) 4-[5-Terc-butil-3-(4-fluorobencil)furan-2-carbonil]-1-etil-3-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

- 20 Punto de fusión: 141-143°C

Análisis elemental como C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>FNO<sub>4</sub>

Calc. (%): C, 68,56; H, 6,28; N, 3,63; F, 4,93.

Hallado (%): C, 68,54; H, 6,36; N, 3,63; F, 4,87.

- 25 RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 1,21(3H, t, J=7,4Hz), 1,31(9H, s), 3,65(2H, q, J=7,2Hz), 4,22(2H, s), 4,44(2H, s), 6,02(1H, s), 6,96-7,02(2H, m), 7,21-7,26(2H, m).

(A-56-h) 4-[5-Terc-butil-3-(4-fluorobencil)furan-2-carbonil]-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 146-147°C

Análisis elemental como C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>FNO<sub>4</sub>

Calc. (%) C, 69,16; H, 6,56; N, 3,51; F, 4,76.

- 30 Hallado (%) C, 69,11; H, 6,62; N, 3,50; F, 4,77

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 1,30(6H, d, J=6,6Hz), 1,32(9H, s), 4,22(2H, s), 4,40(2H, s), 4,59(1H, sep, J=6,6Hz), 6,03(1H, s), 6,96-7,02(2H, m), 7,21-7,26(2H, m).

(A-56-i) 4-[5-Terc-butil-3-(4-fluorobencil)furan-2-carbonil]-1-ciclopropil-3-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 148-150°C

- 35 Análisis elemental como C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>FNO<sub>4</sub> 0,1H<sub>2</sub>O

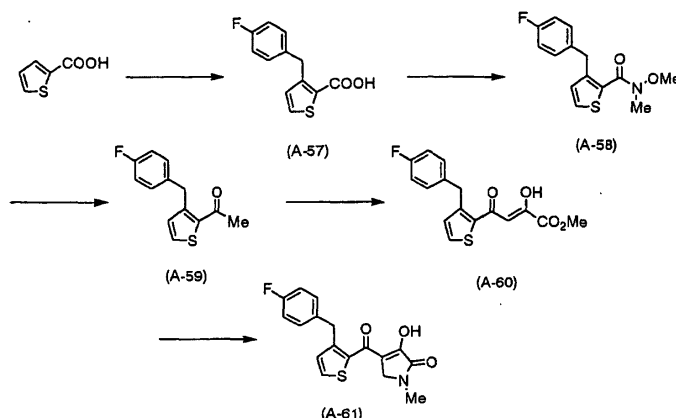
Calc. (%) C, 69,19; H, 6,11; N, 3,51; F, 4,76.

Hallado (%) C, 68,82; H, 6,17; N, 3,73; F, 4,61.

RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 0,83-0,99(4H, m), 1,32(9H, s), 2,92-3,00(1H, m), 4,21(2H, s), 4,36(2H, s), 6,02(1H, s), 6,96-7,02 (2H, m), 7,21-7,25(2H, m).

Compuesto A-61

4-[3-(4-Fluorobencil)tiofen-2-carbonil]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona



5

(A-57) Según el método de la referencia (Tetrahedron Lett. 1985, 26, p. 1777), se hizo reaccionar ácido 2-tiofencarboxílico (3,84 g, 30 mmoles) con bromuro de 4-fluorobencilo (5,6 ml, 45 mmoles).

(A-58) Según el ejemplo A-36, se hizo reaccionar el producto bruto A-57 anteriormente mencionado con clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (2,93 g, 30 mmoles).

10 (A-59) Según el ejemplo A-37, se hizo reaccionar el producto bruto A-58 anteriormente mencionado con bromuro de metilmagnesio 1 M (30 ml, 30 mmoles) dando 1-[3-(4-fluorobencil)tiofen-2-il]etanona (3,47 g, rendimiento: 49%).

RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 2,55(3H, s), 4,36(2H, s), 6,86(1H, d, J=4,9Hz), 6,93-6,99(2H, m), 7,15-7,20(2H, m), 7,41(1H, d, J=5,2Hz).

15 (A-60) Según el ejemplo A-38, se hizo reaccionar el producto bruto A-59 anteriormente mencionado dando éster metílico del ácido 4-[3-(4-fluorobencil)tiofen-2-il]-2-hidroxi-4-oxo-2-butenoico.

RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 3,93(3H, s), 4,42(2H, s), 6,83(1H, s), 6,91(1H, d, J=4,9Hz), 6,95-7,01(2H, m), 7,16-7,21(2H, m), 7,55(1H, d, J=5,2Hz).

(A-61) Según el ejemplo A-39, se hizo reaccionar el producto bruto A-60 anteriormente mencionado dando 4-[3-(4-fluorobencil)tiofen-2-carbonil]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona.

20 Punto de fusión: 181-183°C

Análisis elemental como C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>FNO<sub>3</sub>S

Calc. (%) C, 61,62; H, 4,26; N, 4,23; F, 5,73.

Hallado (%) C, 61,34; H, 4,35; N, 3,99; F, 5,59.

25 RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 3,19(3H, s), 4,42(4H, s), 6,96(1H, d, J=5,1Hz), 6,95-7,01(2H, m), 7,18-7,22(2H, m), 7,58(1H, d, J=4,8Hz).

Se sintetizó el siguiente compuesto mediante el método anteriormente mencionado.

4-[3-(4-Fluorobencil)tiofen-2-carbonil]-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 174-175°C

Análisis elemental como C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>FNO<sub>3</sub>S 0,1H<sub>2</sub>O

30 Calc. (%) C, 63,18; H, 5,08; N, 3,88; F, 5,26.

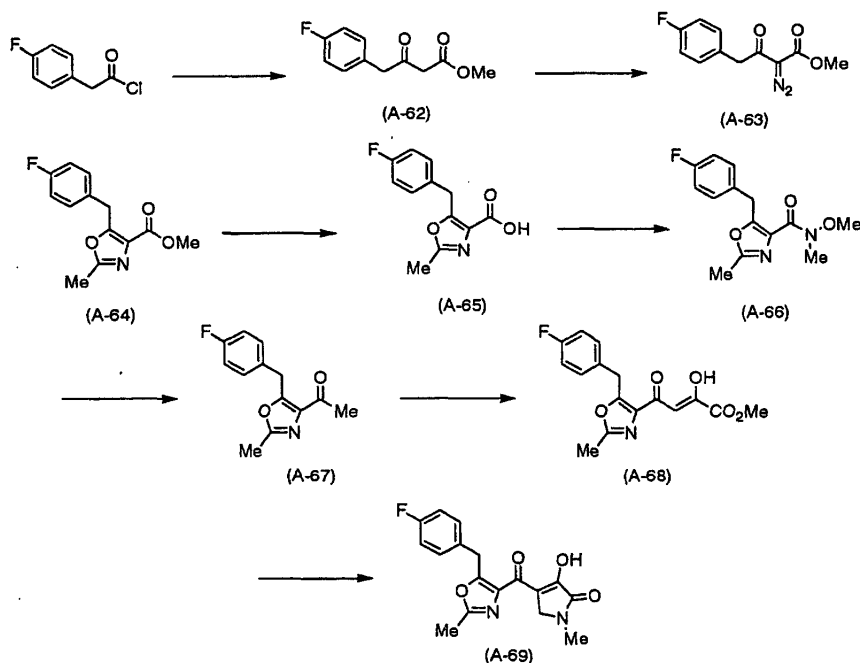
Hallado (%) C, 62,93; H, 5,03; N, 3,78; F, 5,08.



RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,31(6H, d, J=6,7Hz), 4,34(2H, s), 4,42(2H, s), 4,60(1H, sep, J=6,7Hz), 6,96(1H, d, J=5,2Hz), 6,95-7,01(2H, m), 7,18-7,22(2H, m), 7,58(1H, d, H=4,9Hz).

Compuesto A-69

4-[5-(4-Fluorobencil)-2-metiloxazol-4-carbonil]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona



5

(A-62) Según el método de la referencia (Org. Synth. Col. VII, 1990, p. 359), se hizo reaccionar cloruro de 4-fluorofenilacetilo (27,6 g, 160 mmoles) con ácido de meldrum en presencia de piridina, entonces se hizo reaccionar con alcohol metílico dando éster metílico del ácido 4-(4-fluorofenil)-3-oxobutanoico 1 (28,9 g, rendimiento: 86%).

RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 3,47(2H, s), 3,72(3H, s), 3,81(2H, s), 7,00-7,06(2H, m), 7,15-7,20(2H, m).

10 (A-63) Según el método de la referencia (Org. Synth. 1992, 70, p. 93), se hizo reaccionar el compuesto A-62 anteriormente mencionado (4,20 g, 20 mmoles) con 4-acetamidabencenosulfonilazida en presencia de trietilamina dando éster metílico del ácido 2-diazo-4-(4-fluorofenil)-3-oxobutanoico (3,67 g, rendimiento: 78%).

RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 3,85(3H, s), 4,16(2H, s), 6,97-7,03(2H, m), 7,23-7,28(2H, m).

15 Según el método de la referencia (J. Org. Chem. 1962, 27, p. 1717), se preparó éster metílico del ácido 2-diazo-5-(4-fluorofenil)-3-oxopentanoico a partir del compuesto conocido éster metílico del ácido 5-(4-fluorofenil)-3-oxopentanoico.

RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 2,93(2H, t, J=7,5Hz), 3,13-3,18(2H, m), 3,83(3H, s), 6,93-6,99(2H, m), 7,17-7,21(2H, m).

20 (A-64) Según el método de la referencia (Synthesis, 1993, p. 793), se hizo reaccionar el compuesto A-63 anteriormente mencionado (2,92 g, 12,4 mmoles) con acetonitrilo en presencia de trifluoruro de boro dando éster metílico del ácido 5-(4-fluorobencil)-2-metiloxazol-4-carboxílico (1,72 g, rendimiento: 56%).

RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 2,43(3H, s), 3,93(3H, s), 4,31(2H, s), 6,97-7,02(2H, m), 7,23-7,28(2H, m).

Se sintetizó el siguiente compuesto mediante el método anteriormente mencionado.

Éster metílico del ácido 5-[2-(4-fluorofenil)etil]-2-metiloxazol-4-carboxílico

25 RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 2,44(3H,s), 2,95(2H, t, J=7,8Hz), 3,27(2H, dd, J=6,9, 8,7Hz), 3,87(3H, s), 6,94-6,99(2H, m), 7,12-7,17(2H, m).

(A-65) Se lavó el compuesto A-64 anteriormente mencionado (1,70 g, 6,82 mmoles) y se hidrolizó dando ácido 5-(4-fluorobencil)-2-metiloxazol-4-carboxílico (1,27 g, rendimiento: 79%).

RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 2,31(3H, s), 4,29(2H, s), 6,90-6,96(2H, m), 7,22-7,26(2H, m).

Se sintetizó el siguiente compuesto mediante el método anteriormente mencionado.

Ácido 5-[2-(4-fluorofenil)etil]-2-metiloxazol-4-carboxílico

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 2,49(3H,s), 2,97(2H, t, J=8,0Hz), 3,30(2H, dd, J=6,9, 8,7Hz), 6,94-7,00(2H, m), 7,12-7,17(2H, m).

- 5 (A-66) Según el método del ejemplo A-36, se hizo reaccionar el compuesto A-65 anteriormente mencionado (1,25 g, 5,31 mmoles) con clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1,53 g, 8,0 mmoles) dando metoximetilamida del ácido 5-(4-fluorobencil)-2-metiloxazol-4-carboxílico (1,30 g, rendimiento: 88%).

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 2,40(3H, s), 3,43(3H, s), 3,80(3H, s), 4,22(2H, s), 6,95-7,01(2H, m), 7,28-7,33(2H, m).

Se sintetizó el siguiente compuesto mediante el método anteriormente mencionado.

Metoximetilamida del ácido 5-[2-(4-fluorofenil)etil]-2-metiloxazol-4-carboxílico

- 10 RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 2,42(3H,s), 2,94(2H, t, J=8,1Hz), 3,20(2H, dd, J=6,8, 8,9Hz), 3,37(3H, s), 3,76(3H, s), 6,92-6,98 (2H, m), 7,13-7,18(2H, m).

(A-67) Según el método del ejemplo A-37, se hizo reaccionar el compuesto A-66 anteriormente mencionado (1,28 g, 4,6 mmoles) con bromuro de metilmagnesio 1 M (9,2 ml, 9,2 mmoles) dando 1-[5-(4-fluorobencil)-2-metiloxazol-4-il]etanona A-67 (0,89 g, rendimiento: 83%).

- 15 RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 2,42(3H, s), 2,54(3H, s), 4,30(2H, s), 6,95-7,01(2H, m), 7,24-7,29(2H, m).

Se sintetizó el siguiente compuesto mediante el método anteriormente mencionado.

1-[5-[2-(4-Fluorofenil)etil]-2-metiloxazol-4-il]etanona

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 2,43(3H,s), 2,49(3H, s), 2,93(2H, t, J=8,0Hz), 3,27(2H, dd, J=7,1, 8,9Hz), 6,93-6,99(2H, m), 7,12-7,17(2H, m).

- 20 (A-68) Según el método del ejemplo A-38, se hizo reaccionar el compuesto A-67 anteriormente mencionado dando éter metílico del ácido 4-[5-(4-fluorobencil)-2-metiloxazol-4-carbonil]-2-hidroxi-4-oxo-2-butenico.

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ:2,44(3H, s), 3,92(3H, s), 4,36(2H, s), 6,97-7,03(2H, m), 7,19(1H, s), 7,25-7,30(2H, m), 14,82(1H, s a).

Se sintetizó el siguiente compuesto mediante el método anteriormente mencionado.

Éster metílico del ácido 4-[5-[2-(4-fluorofenil)etil]-2-metiloxazol-4-carbonil]-2-hidroxi-4-oxo-2-butenico

- 25 RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 2,45(3H,s), 2,97(2H, t, J=7,8Hz), 3,33(2H, dd, J=6,8, 8,9Hz), 3,91(3H, s), 6,94-7,00(2H, m), 7,13-7,19(2H, m), 7,14(1H,s), 14,70(1H, s a).

(A-69) Según el método del ejemplo A-39, se hizo reaccionar el compuesto A-68 anteriormente mencionado dando 4-[5-(4-fluorobencil)-2-metiloxazol-4-carbonil]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona.

Punto de fusión: 170°C

- 30 Análisis elemental como C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Calc. (%) C, 61,82; H, 4,58; N, 8,48; F, 5,75.

Hallado (%) C, 61,66; H, 4,57; N, 8,45; F, 5,64.

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 2,56(3H, s), 3,15(3H, s), 4,15(2H, d, J=0,6Hz), 4,41(2H, s), 6,97-7,03(2H, m), 7,26-7,31(2H, m), 15,08(1H, s a).

- 35 Se sintetizó el siguiente compuesto mediante el método anteriormente mencionado.

4-[5-(4-Fluorobencil)-2-metiloxazol-4-carbonil]-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona

EM-ESI negativa m/z 357 (M-H)<sup>-</sup>

EM-ESI positiva m/z 359 (M+H)<sup>+</sup>

- 40 RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 1,27(6H, d, J=5,3Hz), 2,57(3H, s), 4,08(2H, s), 4,14(2H, s), 4,54(1H, seq, J=6,6Hz), 6,97-7,02(2H, m), 7,27-7,32(2H, m), 15,03(1H, s a).

4-[5-[2-(4-Fluorofenil)etil]-2-metiloxazol-4-carbonil]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 184-185°C

Análisis elemental como C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

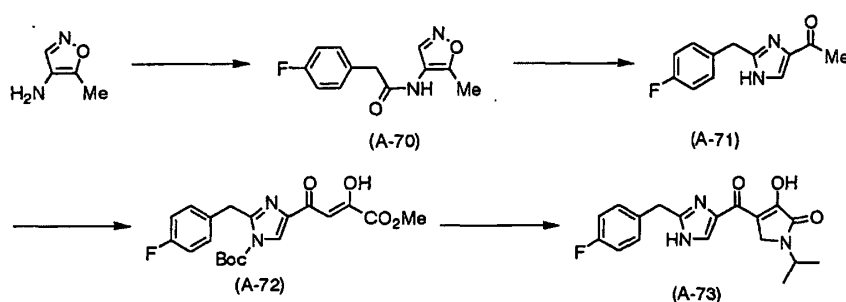
Calc. (%) C, 62,79; H, 4,98; N, 8,14; F, 5,52.

Hallado (%) C, 62,57; H, 4,91; N, 8,03; F, 5,37.

- 5 RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 2,56(3H, s), 2,98(2H, t, J=7,2Hz), 3,14(3H, s), 3,38(2H, dd, J=6,9, 8,7Hz), 4,07(2H, s), 6,94-7,00(2H, m), 7,15-7,19(2H, m), 15,11(1H, s a).

Compuesto A-73

4-[2-(4-Fluorobencil)-1H-imidazol-4-carbonil]-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona



- 10 (A-70) Según el método de la referencia (J. Org. Chem. 1987, 52, p. 2714), se hizo reaccionar clorhidrato de (5-metilisoxazol-4-il)amina (16,15 g, 120 mmoles) con cloruro de 4-fluorofenilacetilo (20,8 g, 120 mmoles) en presencia de trietilamina dando 2-(4-fluorofenil)-N-(5-metilisoxazol-4-il)acetamida (22,55 g, rendimiento: 80%).

RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 2,28(3H, s), 3,69(3H, s), 6,71(1H, s a), 7,06-7,20(2H, m), 7,26-7,32(2H, m), 8,46(1H, s).

- 15 (A-71) Se redujo el compuesto A-70 anteriormente mencionado mediante hidrogenación, entonces se trató con hidróxido de sodio dando 1-[2-(4-fluorobencil)-1H-imidazol-4-yl]etanona (rendimiento: 82%).

RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 2,45(3H, s), 4,12(2H, s), 6,96-7,01(2H, m), 7,19-7,23(2H, m), 7,64(1H, s).

(A-72) Se protegió el compuesto A-71 anteriormente mencionado con un grupo BOC, entonces según el método del ejemplo A-38, se sintetizó éster terc-butílico del ácido 2-(4-fluorobencil)-4-(3-hidroxi-3-metoxicarbonilacrilil)imidazol-4-carboxílico.

- 20 RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,55(9H, s), 3,93(3H, s), 4,41(2H, s), 6,94-7,00(2H, m), 7,17(1H, s), 7,19-7,23(2H, m), 8,06(1H, s).

(A-73) Se hizo reaccionar A-72 según el método del ejemplo A-39 dando una mezcla que comprende un producto desprotegido. Se desprotegió la mezcla usando ácido trifluoroacético dando 4-[2-(4-fluorobencil)-1H-imidazol-4-carbonil]-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona.

Punto de fusión: 220°C

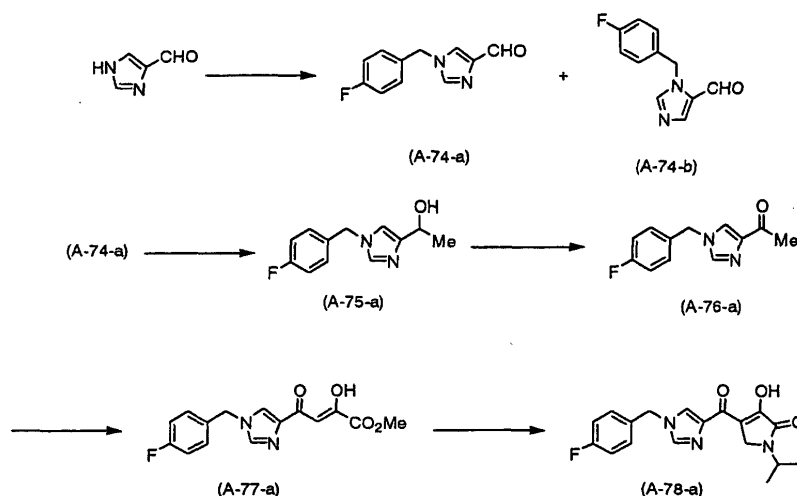
- 25 Análisis elemental como C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 0,2H<sub>2</sub>O

Calc. (%) C, 62,31; H, 5,35; N, 12,11; F, 5,48.

Hallado (%) C, 62,13; H, 5,07; N, 11,94; F, 5,57.

RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,24(6H, d, J=6,7Hz), 4,05(2H, s), 4,12(2H, s), 4,52(1H, sep, J=6,7Hz), 6,98-7,03(2H, m), 7,24-7,29(2H, m), 7,64(1H, s).

- 30 Compuesto A-78-a



(A-74-a, A-74-b) A una disolución en dimetilformamida (30 ml) de 1H-imidazol-4-carbaldehído (2,88 g, 30 mmoles), se le añadieron terc-butóxido de potasio (3,7 g, 33 mmoles) y bromuro de 4-fluorobencilo (3,74 ml, 30 mmoles) con enfriamiento con hielo, entonces, se agitó la mezcla durante 1 hora. Se añadió la disolución a una disolución acuosa de cloruro de amonio saturada y se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice dando 1-(4-fluorobencil)-1H-imidazol-4-carbaldehído A-74-a (2,7 g, rendimiento: 44%); RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 5,18(2H, s), 7,06-7,18(2H, m), 7,20-7,23(2H, m), 7,60(1H, d, J=1,1Hz), 7,62(1H, s), 9,87(1H, s) y 3-(4-fluorobencil)-3H-imidazol-4-carbaldehído A-74-b (2,95 g, rendimiento: 48%); RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 5,49(2H, s), 7,00-7,06(2H, m), 7,21-7,24(2H, m), 7,72(1H, s), 7,84(1H, s), 9,75(1H, d, J=0,9Hz).

(A-75-a) A una disolución en tetrahidrofurano (30 ml) del compuesto A-74-a anteriormente mencionado (2,7 g, 13,2 mmoles), se le añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio 1 M (16 ml, 16 mmoles) con enfriamiento con hielo a temperatura ambiente, se agitó la mezcla durante 1,5 horas, entonces se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio 1 M (16 ml, 16 mmoles). Se agitó la disolución durante 1,5 horas, entonces se añadió una disolución acuosa de cloruro de amonio saturada y se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera. Se secó la disolución y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice dando 1-[1-(4-fluorobencil)-1H-imidazol-4-yl]etanol (2,75 g, rendimiento: 95%).

RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 1,50(3H, d, J=6,4Hz), 3,04(1H, s a), 4,86(1H, q, J=6,6Hz), 5,03(2H, s), 6,76(1H, s), 7,01-7,08(2H, m), 7,13-7,17(2H, m), 7,47(1H, d, J=1,3Hz).

(A-75-b) Se sintetizó el siguiente compuesto mediante el método anteriormente mencionado a partir del compuesto A-74-b.

1-[3-(4-Fluorobencil)-3H-imidazol-4-yl]etanol.

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ : 1,36(3H, d, J=6,7Hz), 4,55(1H, m), 5,18(1H, q, J=6,1Hz), 5,25(2H, s), 6,81(1H, t, J=0,9Hz), 7,17-7,22(4H, m), 7,65(1H, d, J=1,2Hz).

(A-76-a) A una disolución en tetrahidrofurano (60 ml) del compuesto A-75-a anteriormente mencionado (2,48 g, 11,3 mmoles), se le añadió dióxido de manganeso (9,56 g, 110 mmoles) a temperatura ambiente, entonces se agitó la mezcla durante 2,5 horas. Se filtró la disolución mediante celite, entonces se evaporó a presión reducida y se recristalizó el residuo con diisopropiléter-acetato de etilo dando 1-[1-(4-fluorobencil)-1H-imidazol-4-yl]etanona (1,77 g, rendimiento: 72%).

RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 2,55(3H, s), 5,12(2H, s), 7,05-7,10(2H, m), 7,16-7,21(2H, m), 7,54-7,56(2H, m).

(A-76-b) Se sintetizó el siguiente compuesto mediante el método anteriormente mencionado a partir del compuesto A-75-b.

1-[3-(4-Fluorobencil)-3H-imidazol-4-yl]etanona.

RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 2,55(3H, s), 5,49(2H, s), 6,99-7,04(2H, m), 7,15-7,20(2H, m), 7,64(1H, s), 7,82(1H, s).

(A-77-a) Según el método del ejemplo A-39 anteriormente mencionado, se sintetizó éster metílico del ácido 4-[1-(4-fluorobencil)-1H-imidazol-4-carbonil]-2-hidroxi-4-oxo-2-butenoico a partir del compuesto A-76-a.

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ : 3,65(3H, s), 5,18(2H, s), 7,12-7,18(2H, m), 7,32-7,37(2H, m), 7,54(1H, s a), 7,67(1H, s a).

(A-77-b) Se sintetizó el siguiente compuesto mediante el método anteriormente mencionado a partir del compuesto A-76-b.

Éster metílico del ácido 4-[3-(4-fluorobencil)-3H-imidazol-4-carbonil]-2-hidroxi-4-oxo-2-butenico

RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 3,71(3H, s), 5,43(2H, s), 6,46(1H, s), 6,81-6,87(2H, m), 7,06-7,10(2H, m), 7,52(1H, s), 7,65(1H, s).

- 5 (A-78-a) Según el método del ejemplo A-39 anteriormente mencionado, se sintetizó 4-[1-(4-fluorobencil)-1H-imidazol-4-carbonil]-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona a partir del compuesto A-77-a.

Punto de fusión: 224-226°C

Análisis elemental como C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Calc. (%) C, 62,97; H, 5,28; N, 12,24; F, 5,53.

- 10 Hallado (%) C, 62,57; H, 5,15; N, 12,02; F, 5,27

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ : 1,18(6H, d, J=6,7Hz), 3,97(2H, s), 4,25(1H, sec, J=6,7Hz), 5,37(2H, s), 7,21-7,27(2H, m), 7,47-7,52(2H, m), 8,17(1H, s), 8,48(1H, s).

(A-78-b) Se sintetizó el siguiente compuesto mediante el método anteriormente mencionado a partir del compuesto A-77-b.

- 15 4-[3-(4-Fluorobencil)-3H-imidazol-4-carbonil]-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 156-159°C

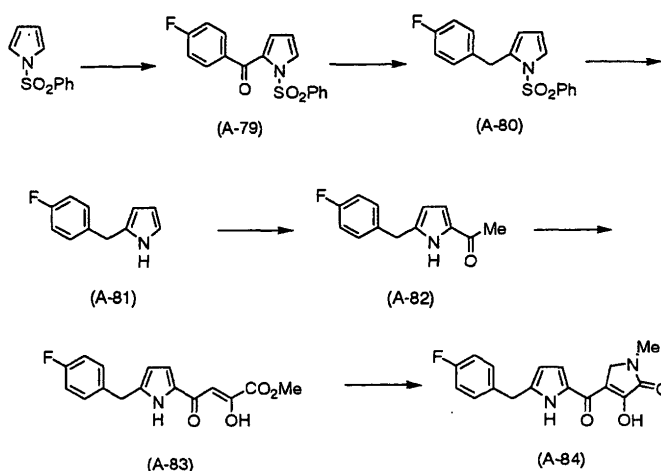
EM-ESI negativa m/z 342 (M-H)<sup>-</sup>

EM-ESI positiva m/z 344 (M+H)<sup>+</sup>

- 20 RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ : 1,17(6H, d, J=6,7Hz), 4,02(2H, s), 4,21(1H, seq, J=6,7Hz), 5,55(2H, s), 7,03(2H, t a), 7,21-7,25(2H, m), 7,90(1H, s a), 8,11(1H, s a).

Compuesto A-84

4-[5-(4-Fluorobencil)-1H-pirrol-2-carbonil]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona



- 25 (A-79) Según el método de la referencia (J. Org. Chem., 1983, 48, p. 3214), se hizo reaccionar 1-benzenosulfonil-1H-pirrol (J. Org. Chem., 1999, 64, p. 3379) (45,0 g, 217 mmoles) con cloruro de 4-fluorobenzoílo (103 g, 651 mmoles) en presencia de complejo de trifluoruro de boro-dietil éter (80,1 ml, 651 mmoles) en cloruro de metileno (360 ml) dando 2-(4-fluorofenil)-N-(5-metilisoxazol-4-il)acetamida (22,55 g, rendimiento: 80%). Se cristalizó el residuo (diisopropiléter-n-hexano) dando (1-benzenosulfonil-1H-pirrol-2-il)-(4-fluorofenil)metanona (33 g, rendimiento: 46%).

- 30 RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 6,36(1H, dd, J=3,3, 3,6Hz), 6,70(1H, dd, J=1,5, 3,6Hz), 7,08-7,15(2H, m), 7,55-7,70(3H, m), 7,78(1H, dd, J=1,5, 3,3Hz), 7,80-7,89(2H, m), 8,00-8,14(2H, m).

(A-80) Según el método de la referencia (Synth. Comm., 1990, 20, p. 1647), se redujo el compuesto A-79 anteriormente mencionado (32,5 g, 98,7 mmoles) mediante complejo de borano-terc-butilamina (51,5 g, 0,59 moles)

en presencia de cloruro de aluminio (39,5 g, 0,30 moles) en cloruro de metileno (150 ml). Se purificó el residuo con cromatografía en columna (acetato de etilo:n-hexano=1:4-1:3) dando 1-bencenosulfonil-2-(4-fluorobencil)-1*H*-pirrol (26,9 g, rendimiento: 86%).

5 RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 4,05(2H, s), 5,81(1H, dd, J=1,5, 3,3Hz), 6,21(1H, t, J=1,5Hz), 6,81-7,01(4H, m), 7,34(1H, dd, J=1,5, 3,3Hz), 7,37-7,44(2H, m), 7,52-7,61(3H, m).

10 (A-81) A una disolución en alcohol metílico (400 ml) del compuesto A-80 anteriormente mencionado (26,9 g, 86,5 mmoles), se le añadieron 85 ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 5 N, y se agitó la mezcla de reacción durante 6 horas a reflujo. Se enfrió la disolución a temperatura ambiente, a la que se le añadieron 185 ml de ácido clorhídrico 2 N, entonces se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto con disolución acuosa de NaCl saturada, se secó, entonces se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna (acetato de etilo:n-hexano=1:3) dando 2-(4-fluorobencil)-1*H*-pirrol (14,5 g, rendimiento: 97%).

RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 3,95(2H, s), 5,97(1H, s), 6,15(1H, dd, J=2,7, 5,7Hz), 6,68(1H, dd, J=2,7, 4,2Hz), 6,94-7,02(2H, m), 7,12-7,19(2H, m), 7,82(1H, s a).

15 (A-82) Al oxiclورو de fosforo (7,33 ml, 78,6 mmoles) a temperatura ambiente, se le añadió gota a gota DMA(12,5 ml) durante 20 minutos con agitación, al que se le añadió gota a gota una disolución en DMA (12,5 ml) del compuesto A-81 anteriormente mencionado (12,5 g, 71,3 mmoles) a temperatura ambiente. Se agitó la disolución a 50°C durante 3 horas, a la que se le añadieron 86 ml de disolución acuosa de hidróxido de sodio 5 N con enfriamiento con agua helada, a la que se le añadieron 30 ml de ácido clorhídrico 6 N y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto con agua, y disolución acuosa de NaCl saturada, se secó, entonces se evaporó a presión reducida. Se cristalizó el residuo con 40 ml de diisopropiléter y se separó por filtración, entonces se lavó con diisopropiléter, se secó dando 1-[5-(4-fluorobencil)-1*H*-pirrol-2-il]etanona (5,65 g, rendimiento: 36%). Se concentró el filtrado a presión reducida, entonces se purificó el residuo con cromatografía en columna (acetato de etilo:n-hexano=1:3-1:2) y se recristalizó (diisopropiléter) dando 1-[5-(4-fluorobencil)-1*H*-pirrol-2-il]etanona (3,85 g, rendimiento: 25%).

25 RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 3,37(3H, s), 3,96(2H, s), 6,00-6,04(1H, m), 6,82-6,86(1H, m), 6,96-7,05(2H, m), 7,12-7,18(2H, m), 9,11(1H, s a).

(A-83) Según el método del ejemplo A-18 anteriormente mencionado, se sintetizó éster metílico del ácido 4-[5-(4-fluorobencil)-1*H*-pirrol-2-il]-2-hidroxi-4-oxo-2-butenoico a partir del compuesto A-82 anteriormente mencionado.

30 RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 3,92(3H, s), 4,00(2H, s), 6,10-6,13(1H, m), 6,75(1H, s), 6,97-7,06(3H, m), 7,12-7,19(2H, m), 9,09 (1H, s a).

(A-84) Según el método del ejemplo A-19 anteriormente mencionado, se sintetizó 4-[5-(4-fluorobencil)-1*H*-pirrol-2-carbonil]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona a partir del compuesto A-83 anteriormente mencionado.

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>)δ:3,00(3H, s), 3,95(2H, s), 4,22(2H, s), 5,97-6,03(1H, m), 7,06-7,16(3H, m), 7,26-7,34(2H, m), 12,00(1H, s a).

35 Punto de fusión: 221-223°C

Análisis elemental como C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

Calc. (%) C, 64,96; H, 4,81; N, 8,91; F, 6,04.

Hallado (%) C, 64,87; H, 4,68; N, 8,80; F, 6,10.

Se sintetizó el siguiente compuesto mediante el método anteriormente mencionado.

40 4-[5-(4-Fluorobencil)-1*H*-pirrol-2-carbonil]-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,20(6H, d, J=6,9Hz), 3,95(2H, s), 4,17(2H, s), 4,19-4,31(1H, m), 5,99-6,03(1H, m), 7,07-7,18(3H, m), 7,27-7,35(2H, m), 11,96(1H, s a).

Punto de fusión: 222-224°C

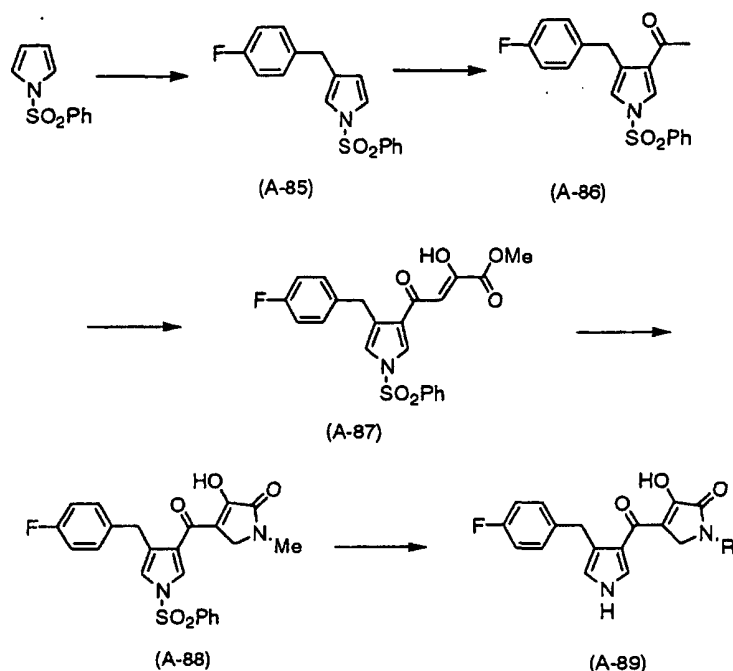
Análisis elemental como C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

45 Calc. (%) C, 66,66; H, 5,59; N, 8,18; F, 5,55

Hallado (%) C, 66,66; H, 5,49; N, 8,12; F, 5,62

Compuesto A-89

4-[4-(4-Fluorobencil)-1*H*-pirrol-3-carbonil]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona



(A-85) Según el método de la referencia (J. Org. Chem., 1983, 48, p. 3214), se hizo reaccionar 1-benzenosulfonyl-1H-pirrol (J. Org. Chem., 1999, 64, p. 3379) con cloruro de 4-fluorobenzóilo (2,88 ml, 26,5 mmoles) en presencia de cloruro de aluminio (3,25 g, 26,5 mmoles) en cloruro de metileno (40 ml) dando una cetona bruta (9,15 g) que se redujo mediante complejo de borano-terc-butilamina (11,6 g, 133 mmoles) en presencia de cloruro de aluminio (8,88 g, 66,6 mmoles) en cloruro de metileno (200 ml) según el método de la referencia (Synth. Comm., 1990, 20, p. 1647). Se purificó el residuo con cromatografía en columna (acetato de etilo:n-hexano=1:4-1:3) dando 1-benzenosulfonyl-3-(4-fluorobencil)-1H-pirrol (4,66 g, rendimiento: 61%).

RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 3,70(2H, s), 6,10(1H, dd, J=1,5, 3,0Hz), 6,86-7,12(6H, m), 7,46-7,64(3H, m), 7,80-7,85(2H, m).

(A-86) A una suspensión en cloruro de metileno (35 ml) de cloruro de aluminio (4,33 g, 32,5 mmoles) a temperatura ambiente, se le añadió gota a gota una disolución en cloruro de metileno (5 ml) de anhídrido acético (1,66 g, 16,3 mmoles) durante 15 minutos con agitación, a la que se le añadió gota a gota una disolución en cloruro de metileno (10 ml) del compuesto A-85 anteriormente mencionado (4,66 g, 14,8 mmoles) con enfriamiento con hielo. Se agitó la disolución durante 1 hora con enfriamiento con hielo, entonces durante 30 minutos a temperatura ambiente, a la que se le añadió agua helada y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto con una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio saturada y una disolución acuosa de NaCl saturada, entonces se secó y se evaporó a presión reducida. Se cristalizó el residuo mediante diisopropil éter y n-hexano y se separó por filtración. Se evaporó el filtrado a presión reducida, entonces se purificó el residuo con cromatografía en columna (acetato de etilo:n-hexano=1:3-1:2) y se cristalizó con (diisopropil éter-n-hexano) dando 1-[1-benzenosulfonyl-4-(4-fluorobencil)-1H-pirrol-3-yl]etanona (3,57 g, rendimiento: 68%).

RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 2,39(3H, s), 3,98(2H, s), 6,66-6,89 (1H, m), 6,91-7,15(4H, m), 7,52-7,89(6H, m).

(A-87) Según el método del ejemplo A-18 anteriormente mencionado, se sintetizó éster metílico del ácido 4-[1-benzenosulfonyl-4-(4-fluorobencil)-1H-pirrol-3-yl]-2-hidroxi-4-oxo-2-butenoico a partir del compuesto A-86 anteriormente mencionado.

RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 3,93(3H, s), 4,03(2H, s), 6,72-6,74(1H, m), 6,93-7,15(4H, m), 7,53-7,92(6H, m).

(A-88) Según el método del ejemplo A-19 anteriormente mencionado, se sintetizó 4-[1-benzenosulfonyl-4-(4-fluorobencil)-1H-pirrol-3-carbonil]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona a partir del compuesto A-87 anteriormente mencionado.

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ : 2,99(3H, s), 3,90(2H, s), 4,02(2H, s), 7,00-7,21(6H, m), 7,63-7,82(3H, m), 7,97-8,14 (3H, m).

Se sintetizó el siguiente compuesto mediante el método anteriormente mencionado.

4-[1-Bencenosulfonil-4-(4-fluorobencil)-1*H*-pirrol-3-carbonil]-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona

RMN(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 1,18(6H, d, J=6,7 Hz), 3,90(2H, s), 3,97(2H, s), 4,16-4,31(1H, m), 7,05-7,15(6H, m), 7,63-7,82 (5H, m), 8,13(2H, s a).

5 (A-89) Según el método de la referencia (J. Org. Chem., 1983, 48, p. 3214), se desprotegió el grupo NH protegido del anillo de pirrol del compuesto A-88 anteriormente mencionado mediante hidrólisis dando 4-[4-(4-fluorobencil)-1*H*-pirrol-3-carbonil]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona.

RMN(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 2,99(3H, s), 4,02(2H, s), 4,19(2H, s), 6,54(1H, s), 7,00-7,27(4H, m), 7,62(1H, s), 11,41(1H, s a).

Punto de fusión: 265-267°C

Análisis elemental como C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 0,1H<sub>2</sub>O

10 Calc. (%) C, 64,59; H, 4,85; N, 8,86; F, 6,01.

Hallado (%) C, 64,54; H, 4,72; N, 8,82; F, 5,89.

Se sintetizó el siguiente compuesto mediante el método anteriormente mencionado.

4-[4-(4-Fluorobencil)-1*H*-pirrol-3-carbonil]-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona

15 RMN(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 1,20(6H, d, J=6,7 Hz), 4,02(2H, s), 4,14(2H, s), 4,18-4,32(1H, m), 6,56(1H, s), 7,00-7,26(4H, m), 7,68(1H, s), 11,39(1H, s a).

Punto de fusión: 255-258°C

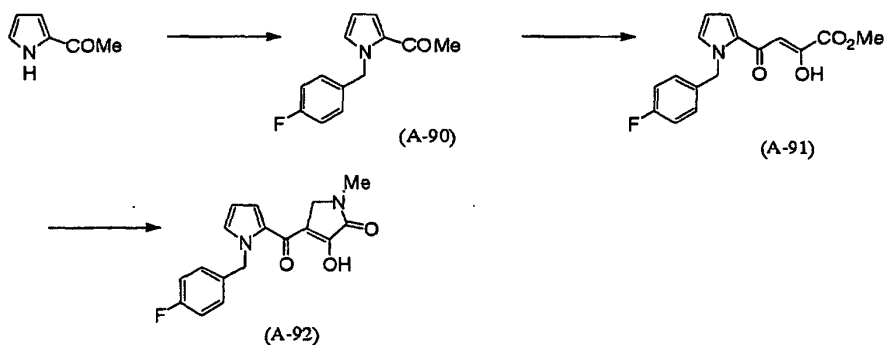
Análisis elemental como C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 0,2H<sub>2</sub>O

Calc. (%) C, 65,96; H, 5,65; N, 8,10; F, 5,49.

Hallado (%) C, 66,06; H, 5,45; N, 8,01; F, 5,42.

20 Compuesto A-92

4-[1-(4-Fluorobencil)-1*H*-pirrol-2-carbonil]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona



25 (A-90) Se lavó hidruro de sodio (5 g, 12,5 mmoles) con n-hexano, entonces se secó y se suspendió en dimetilformamida 100 ml, al que se le añadieron 2-acetilpirrol (10,9 g, 10 mmoles) y bromuro de 4-fluorobencilo (20 g, 10,6 mmoles) con enfriamiento con hielo. Entonces se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y se añadió a una disolución de cloruro de amonio. Se extrajo la disolución con etil éter, entonces se lavó, se secó y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna (acetato de etilo:n-hexano=1:10) dando el compuesto objetivo (21,4 g; rendimiento del 99%).

30 RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 2,41(s, 3H), 5,53(s, 2H), 6,20(dd, 1H, J=3,9Hz, 2,4Hz), 6,90(m, 1H), 6,92-7,02(m, 3H), 7,07-7,12 (m, 2H).

35 (A-91) A una disolución en tetrahidrofurano de 40 ml del compuesto A-90 anteriormente mencionado (4,35 g, 20 mmoles), se le añadió gota a gota a -78°C hexametildisilazida de litio (disolución en tetrahidrofurano 1 N, 24 ml). 10 minutos después, se añadió a la misma éster dimetílico del ácido oxálico (2,83 g, 24 mmoles) y se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió la disolución a agua helada y se acidificó con ácido clorhídrico, entonces se extrajo con acetato de etilo, se lavó, se secó y se evaporó a presión reducida. Se cristalizó el residuo con n-hexano dando el compuesto objetivo (5,7 g; rendimiento del 94%).



RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 3,90(s, 3H), 5,60(s, 2H), 6,28(dd, 1H, J=3,9Hz, 2,4Hz), 6,84(s, 1H), 6,95-6,99(m, 3H), 7,07-7,16 (m, 3H).

- 5 (A-92) A una disolución en dioxano de 50 ml del compuesto A-91 anteriormente mencionado (1,0 g, 3,3 mmoles), se le añadieron metilamina (disolución en alcohol metílico al 40%) y 300 mg de paraformaldehído a temperatura ambiente durante 1 hora con agitación. Se evaporó el disolvente a presión reducida, a la que se le añadió una disolución de cloruro de amonio y se extrajo con cloroformo, se lavó, se secó y se evaporó a presión reducida. Se cristalizó el residuo en alcohol isopropílico dando 4-[1-(4-fluorobencil)-1H-pirrol-2-carbonil]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona (720 mg; rendimiento del 69%).

Punto de fusión: 150-151°C

- 10 Análisis elemental como C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>F

Calc. (%) C: 64,96 H: 4,81 N: 8,91 F: 6,04

Hallado (%) C: 65,81 H: 4,68 N: 8,74 F: 5,85

RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 3,15(s,3H), 4,32(s,2H), 5,60(s,2H), 6,31(dd,1H,J=4,2Hz, 2,4Hz), 6,91(dd,1H,J=4,2Hz, 1,5Hz), 6,96-7,16(m,5H).

- 15 Se sintetizó el siguiente compuesto mediante el método anteriormente mencionado.

4-[1-(4-Fluorobencil)-1H-pirrol-2-carbonil]-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 132°C

Análisis elemental como C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>F

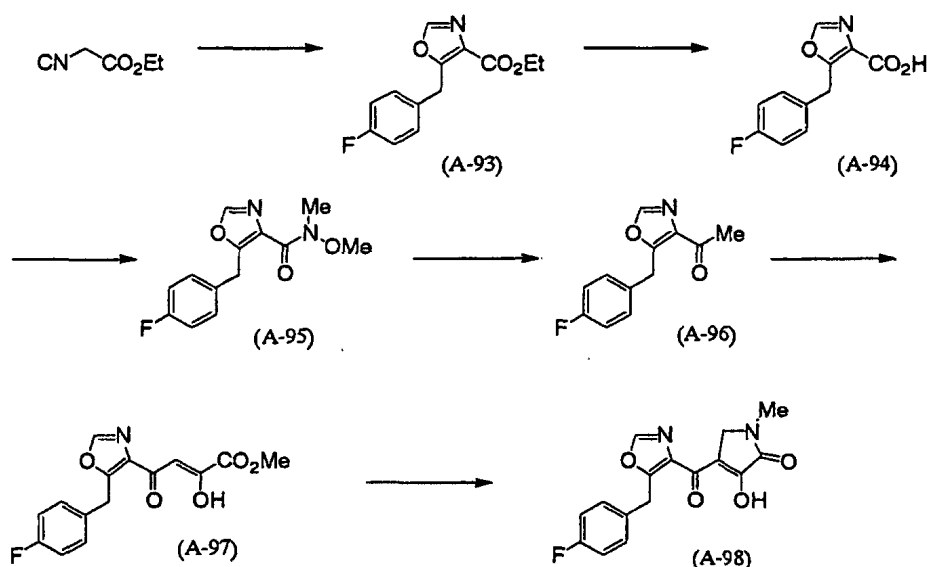
Calc. (%) C 66,66 H: 5,59 N: 8,18 F: 5,55

- 20 Hallado (%) C 66,46 H: 5,48 N: 8,14 F: 5,47

RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 1,28(d,6H,J=6,6Hz), 4,25(s,2H), 4,57(m,1H), 5,61(s,2H), 6,32(dd,1H,J=4,2Hz, 2,4Hz), 6,95-7,14(m, 6H).

Compuesto A-98

4-[5-(4-Fluorobencil)oxazol-4-carbonil]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona



- 25 (A-93) A una disolución en tetrahidrofurano (20 ml) de t-butoxido de potasio (3,4 g, 30 mmoles), se añadió gota a gota a la misma éster etílico del ácido isocianoacético (3,4 g, 30 mmoles) con enfriamiento con hielo. 10 minutos después, se añadió gota a gota cloruro del ácido 4-fenilacético (5 g, 29 mmoles) con enfriamiento con hielo y se agitó durante 1 hora. Se añadió la disolución a la disolución de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo, entonces se lavó, se secó y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna (acetato de etilo:n-hexano=1:2) dando el compuesto objetivo (4,8 g; rendimiento del 65%).
- 30

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 1,42(t,3H,J=7,1Hz), 4,37(s,2H), 3,92(q,2H,J=7,1Hz), 6,95-7,03(m,2H), 7,23-7,29(m,2H), 7,76(s, 1H).

- 5 (A-94) A una disolución en etanol de 30 ml del compuesto A-93 anteriormente mencionado (4,8 g, 19,3 mmoles), se le añadieron 20 ml de disolución de hidróxido de litio 1 N a temperatura ambiente durante 1 hora con agitación, entonces se evaporó la mezcla a presión reducida y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N. Se extrajo la disolución con acetato de etilo, entonces se lavó, se secó y se evaporó a presión reducida. Se cristalizó el residuo con alcohol isopropílico dando el compuesto objetivo (3,9 g; 91% de rendimiento).

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 4,38(s,2H), 7,11-7,18(m,2H), 7,28-7,31(m,2H), 8,34(s,1H), 13,20(sa,1H).

- 10 (A-95) Según el método del ejemplo A-20 anteriormente mencionado, se sintetizó metoximetilamida del ácido 5-(4-fluorobencil)oxazol-4-carboxílico (4,4 g; 95% de rendimiento) a partir del compuesto A-94 anteriormente mencionado (3,9 g, 17,6 mmoles).

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 3,42(s,3H), 3,83(s,3H), 4,28(s,2H), 6,95-7,01(m,2H), 7,25-7,34(m,2H), 7,72(s,1H).

(A-96) Según el método del ejemplo A-21 anteriormente mencionado, se sintetizó 1-[5-(4-fluorobencil)oxazol-4-il]etanona (3,5 g; 96% de rendimiento) a partir del compuesto A-95 anteriormente mencionado (4,4 g, 16,7 mmoles).

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 2,59(s,3H), 4,36(s,2H), 6,95-7,01(m,2H), 7,25-7,34(m,2H), 7,71(s,1H).

- 15 (A-97) Según el método del ejemplo A-18 anteriormente mencionado, se sintetizó éster metílico del ácido 4-[5-(4-fluorobencil)oxazol-4-il]-2-hidroxi-4-oxo-2-butenoico (5,37 g; 90% de rendimiento) a partir del compuesto A-96 anteriormente mencionado (4,3 g, 19,6 mmoles).

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 3,93(s,3H), 4,43(s,2H), 6,95-7,04(m,2H), 7,26(s,1H), 7,25-7,31(m,2H), 7,77(s,1H).

- 20 (A-98) Según el método del ejemplo A-19 anteriormente mencionado, se sintetizó 4-[5-(4-fluorobencil)oxazol-4-carbonil]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona (760 mg; 67% de rendimiento) a partir del compuesto A-97 anteriormente mencionado (1 g, 3,3 mmoles).

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 3,93(s,3H), 4,14(s,2H), 4,49(s,2H), 6,95-7,04(m,2H), 7,25-7,31(m,2H), 8,14(s,1H).

Punto de fusión: 257°C

Análisis elemental como C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>F · 0,2HCl

- 25 Calc. (%) C: 59,39 H: 4,11 N: 8,66 F: 5,87 Cl: 2,19

Hallado (%) C: 59,51 H: 4,01 N: 8,65 F: 5,69 Cl: 2,12

Se sintetizó el siguiente compuesto mediante el método anteriormente mencionado.

4-[5-(4-Fluorobencil)oxazol-4-carbonil]-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 3,93(s,3H), 4,14(s,2H), 4,49(s,2H), 6,95-7,04(m,2H), 7,25-7,31(m,2H), 8,14(s,1H).

- 30 Punto de fusión: 193°C

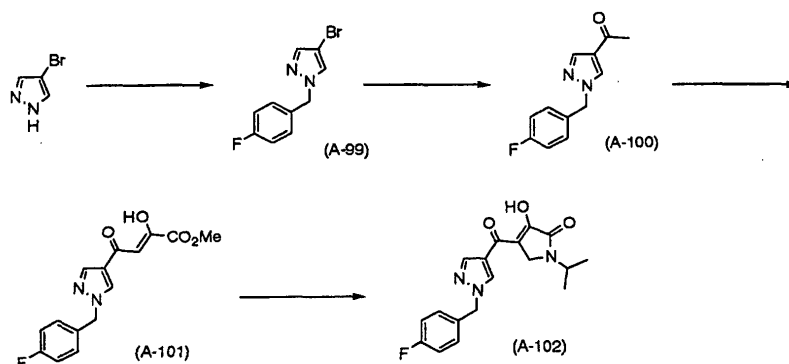
Análisis elemental como C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>F

Calc. (%) C: 62,79 H: 4,98 N: 8,14 F: 5,52

Hallado (%) C: 62,73 H: 4,91 N: 8,14 F: 5,42

Compuesto A-102

- 35 4-[1-(4-Fluorobencil)-1H-pirazol-4-carbonil]-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona



(A-99) A una disolución en N,N-dimetilformamida (20 ml) de 4-bromopirazol (5,0 g, 34,0 mmoles) a 0°C, se le añadió hidruro de sodio (60%) (2,04 g, 51,0 mmoles), entonces se agitó la mezcla durante 20 minutos, a la que se le añadió bromuro de 4-fluorobencilo (5,1 ml, 40,8 mmoles) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se vertió la disolución en agua helada, entonces se extrajo con éter, se lavó, se secó y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo=8/1) dando 4-bromo1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol (7,42 g, rendimiento: 86%).

(A-100) Se hizo reaccionar una mezcla del compuesto A-99 anteriormente mencionado (1,28 g, 5,00 mmoles), ácido acético-paladio (34 mg, 0,150 mmoles), 1,3-difenilfosfinopropano (136 mg, 0,330 mmoles), butilviniléter (3,24 ml, 25,0 mmoles) y carbonato de potasio (829 mg, 6,00 mmoles) en una disolución de N,N-dimetilformamida (12,5 ml) y agua (3 ml) en un tubo protegido a 100°C durante 24 horas. Se enfrió la disolución, entonces se vertió en ácido clorhídrico al 5% y se agitó durante 30 minutos, a la que se le añadió una disolución acuosa de bicarbonato de sodio saturada, se extrajo con acetato de etilo, se lavó, se secó y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo=2/1) dando 1-[1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-4-il]etanona (555 mg, rendimiento: 51%).

RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 2,41(3H, s), 5,28(2H, s), 7,01-7,09(2H, m), 7,21-7,28(2H, m), 7,85(1H, s), 7,93(1H, s).

(A-101) Según el método del ejemplo A-18 anteriormente mencionado, se sintetizó éster metílico del ácido 4-[1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-4-il]-2-hidroxi-4-oxo-2-butenoico (1,08 g, rendimiento: 77%) a partir del compuesto A-100 anteriormente mencionado (1,00 g, 4,59 mmoles).

RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 3,92(3H, s), 5,31(2H, s), 6,67(1H, s), 7,03-7,12(2H, m), 7,23-7,28(2H, m), 7,94(1H, s), 8,02(1H, s).

(A-102) Según el método del ejemplo A-19 anteriormente mencionado, se sintetizó 4-[1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-4-carbonil]-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona (122 mg, rendimiento: 36%) a partir del compuesto A-101 anteriormente mencionado (304 mg, 1,00 mmol).

Punto de fusión: 129,5-131°C

Análisis elemental como C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Calc. (%) C, 62,97; H, 5,28; N, 12,24; F, 5,53.

Hallado (%) C, 62,96; H, 5,22; N, 12,22; F, 5,49

RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 1,30(6H, d, J=6,7Hz), 4,22(2H, s), 4,56(1H, sep, J=6,7Hz), 5,33(2H, s), 7,03-7,12(2H, m), 7,23-7,31(2H, m), 7,97(1H, s), 8,05(1H, s).

Se sintetizó el siguiente compuesto mediante el método anteriormente mencionado.

(4-1) 4-[1-(4-Fluorobencil)-1H-pirazol-4-carbonil]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 150-151°C

Análisis elemental como C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

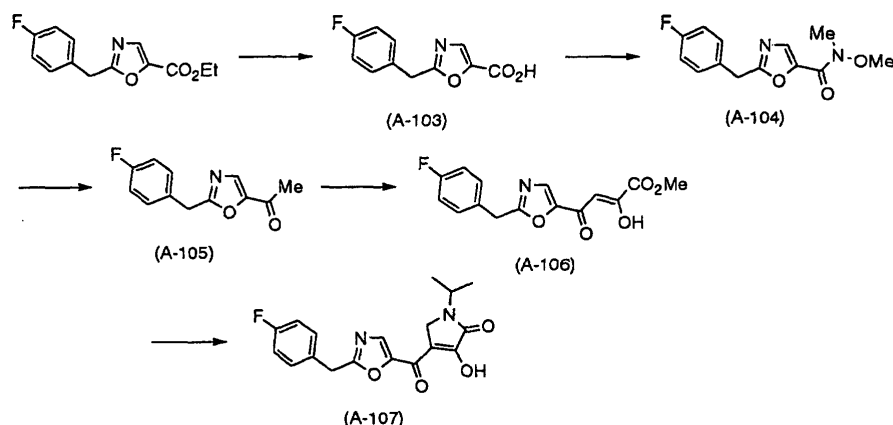
Calc. (%) C, 60,95; H, 4,48; N, 13,33; F, 6,03.

Hallado (%) C, 60,73; H, 4,38; N, 13,25; F, 6,00

RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 3,18(3H, s), 4,29(2H, s), 5,33(2H, s), 7,03-7,13(2H, m), 7,24-7,31(2H, m), 7,92(1H, s), 8,01(1H, s).

Compuesto A-107

4-[2-(4-Fluorobencil)oxazol-5-carbonil]-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona



(A-103) A una disolución en dioxano (30 ml) de éster etílico del ácido 2-(4-fluorobencil)oxazol-5-carboxílico (10 g, 40,1 mmoles) que se preparó según el método de la referencia (J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1997, p. 2673), se le añadió disolución acuosa de hidróxido de litio 1 N (48 ml, 48,0 mmoles) durante 3 minutos a 0°C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se añadió ácido clorhídrico 1 N (55 ml, 55,0 mmoles) y se extrajo con acetato de etilo, se lavó, se secó y se evaporó a presión reducida. Se cristalizó el residuo usando diisopropil éter y hexano dando ácido 2-(4-fluorobencil)oxazol-5-carboxílico (8,50 g, rendimiento: 95%).

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 4,19(2H, s), 7,00-7,08(2H, m), 7,25-7,34(2H, m), 7,80(1H, s).

Se sintetizó el siguiente compuesto mediante el método anteriormente mencionado usando éster etílico del ácido 2-(4-fluorobencil)oxazol-4-carboxílico que se preparó según el método de la referencia (J. Org. Chem., 1996, 61, p. 1761)

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 4,21(2H, s), 6,97-7,06(2H, m), 7,25-7,33(2H, m), 8,24(1H, s).

(A-104) Según el método del ejemplo A-20 anteriormente mencionado, se sintetizó metoximetilamida del ácido 2-(4-fluorobencil)oxazol-5-carboxílico (955 mg, rendimiento: 76%) a partir del compuesto A-103 anteriormente mencionado (1,0 g, 4,70 mmoles).

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 3,33(3H, s), 3,74(3H, s), 4,16(2H, s), 6,97-7,06(2H, m), 7,25-7,34(2H, m), 7,60(1H, s).

Se sintetizó el siguiente compuesto mediante el método anteriormente mencionado.

Metoximetilamida del ácido 2-(4-fluorobencil)oxazol-4-carboxílico

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 3,37(3H, s), 3,73(3H, s), 4,14(2H, s), 6,96-7,05(2H, m), 7,25-7,33(2H, m), 8,08(1H, s).

(A-105) Según el método del ejemplo A-21 anteriormente mencionado, se sintetizó 1-[2-(4-fluorobencil)oxazol-5-il]etanona (730 mg, rendimiento: 92%) a partir del compuesto A-104 anteriormente mencionado (950 mg, 3,60 mmoles).

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 2,46(3H, s), 4,16(2H, s), 6,69-7,08(2H, m), 7,25-7,33(2H, m), 7,68(1H, s).

Se sintetizó el siguiente compuesto mediante el método anteriormente mencionado.

1-[2-(4-Fuorobencil)oxazol-4-il]etanona

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 2,51(3H, s), 4,12(2H, s), 6,98-7,06(2H, m), 7,24-7,31(2H, m), 8,11(1H, s).

(A-106) Según el método del ejemplo A-18 anteriormente mencionado, se sintetizó éster metílico del ácido 4-[2-(4-fluorobencil)oxazol-5-il]-2-hidroxi-4-oxo-2-butenoico (1,43 g, rendimiento: 86%) a partir del compuesto A-105 anteriormente mencionado (1,20 g, 5,48 mmoles).

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 3,94(3H, s), 4,19(2H, s), 6,80(1H, s), 7,00-7,09(2H, m), 7,26-7,34(2H, m), 7,83(1H, s).

Se sintetizó el siguiente compuesto mediante el método anteriormente mencionado.

Éster metílico del ácido 4-[2-(4-fluorobencil)oxazol-4-il]-2-hidroxi-4-oxo-2-butenoico

(A-107) Según el método del ejemplo A-19 anteriormente mencionado, se sintetizó 4-[2-(4-fluorobencil)oxazol-5-carbonil]-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona (256 mg, rendimiento: 75%) a partir del compuesto anteriormente mencionado (305 mg, 1,00 mmol).

Punto de fusión: 174-178°C

5 Análisis elemental como C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Calc. (%) C, 62,79; H, 4,98; N, 8,14; F, 5,52.

Hallado (%) C, 62,41; H, 4,89; N, 7,98; F, 5,33.

RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,25(6H, d, J=6,8Hz), 4,10(2H, s), 4,23(2H, s), 4,54(1H, sep, J=6,8Hz), 7,03-7,12(2H, m), 7,28-7,35(2H, m), 7,95(1H, s).

10 Se sintetizó el siguiente compuesto mediante el método anteriormente mencionado.

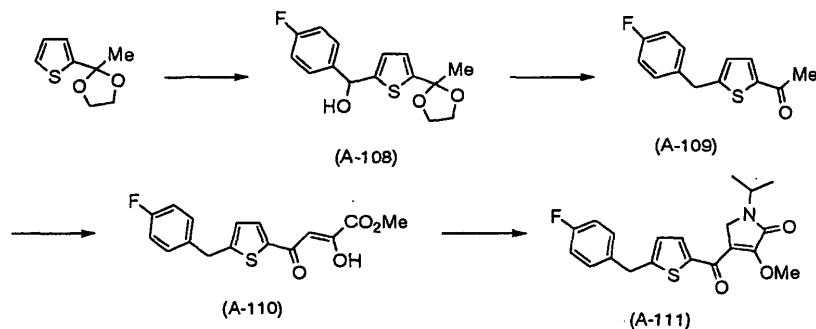
4-[2-(4-Fluorobencil)oxazol-4-carbonil]-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 154-155°C

RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,26(6H, d, J=6,8Hz), 4,05(2H, s), 4,22(2H, s), 4,54(1H, sep, J=6,8Hz), 7,03-7,12(2H, m), 7,25-7,32(2H, m), 8,27(1H, s).

15 Compuesto A-111

4-[5-(4-Fluorobencil)tiofen-2-carbonil]-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona



20 (A-108) A una disolución en tetrahidrofurano (25 ml) de 2-(2-metil[1,3]dioxolan-2-il)tiofeno (2,0 g, 11,8 mmoles) a -78°C, se le añadió gota a gota una disolución de hexano-n-butil-litio 1,55 M (9,1 ml, 14,1 mmoles) durante 10 minutos. Se agitó la mezcla a -78°C durante 1 hora, entonces se añadió una disolución en tetrahidrofurano (5 ml) de p-fluorobenzaldehído (2,2 g, 17,7 mmoles) y se agitó durante 15 minutos, a la que se le añadió una disolución acuosa de cloruro de amonio saturada. Se extrajo la disolución con acetato de etilo, se lavó, se secó y se evaporó. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo=3/1) dando alcohol (4-fluorofenil)-[5-(2-metil[1,3]dioxolan-2-il)tiofen-2-il]metílico (3,20 g, rendimiento: 92%).

25 (A-109) A una disolución en acetonitrilo (30 ml) de yoduro de sodio (7,85 g, 52,4 mmoles), se le añadió clorotrimetilsilano (6,7 ml, 52,4 mmoles) a 0°C, a la que se le añadió una disolución en acetonitrilo (10 ml) del compuesto A-108 anteriormente mencionado (3,08 g, 10,5 mmoles) y se agitó durante 1 hora. Se añadieron el bicarbonato de sodio saturado y la disolución acuosa de tiosulfato de sodio 0,5 M a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo, se lavó, se secó y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo=3/1) dando 1-[5-(4-fluorobencil)tiofen-2-il]etanona (1,34 g, rendimiento: 55%).

30 RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 2,50(3H, s), 4,13(2H, s), 6,81(1H, d, J=3,8Hz), 6,97-7,05(2H, m), 7,16-7,24(2H, m), 7,53(1H, d, J=3,8Hz).

35 (A-110) Según el método del ejemplo A-18 anteriormente mencionado, se sintetizó éster metílico del ácido (4-[5-(4-fluorobencil)tiofen-2-il]-2-hidroxi-4-oxo-2-butenoico (1,27 g, rendimiento: 76%) a partir del compuesto A-109 anteriormente mencionado (1,23 g, 5,26 mmoles).

RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 3,93(3H, s), 4,17(2H, s), 6,85(1H, s), 6,88(1H, d, J=3,9Hz), 6,98-7,07(2H, m), 7,17-7,24(2H, m), 7,69(1H, d, J=3,9Hz).

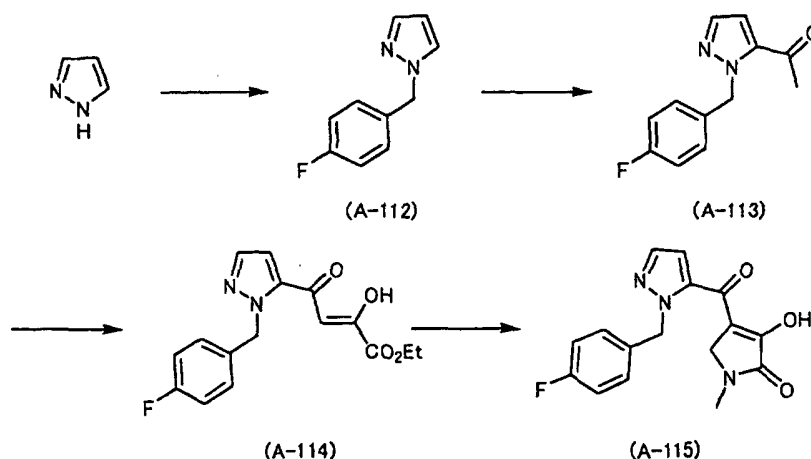
(A-111) Según el método del ejemplo A-19 anteriormente mencionado, se sintetizó 4-[5-(4-fluorobencil)tiofen-2-carbonil]-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona (181 mg, rendimiento: 50%) a partir del compuesto A-110 anteriormente mencionado (320 mg, 1,00 mmol).

Punto de fusión: 138-139°C

- 5 RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,30(6H, d, J=6,8Hz), 4,19(2H, s), 4,28(2H, s), 4,58(1H, sep, J=6,8Hz), 6,91(1H, d, J=3,9Hz), 7,00-7,07(2H, m), 7,19-7,25(2H, m), 7,64(1H, d, J=3,9Hz).

Compuesto A-115

4-[2-(4-Fluorobencil)-2H-pirazol-3-carbonil]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona



- 10 (A-112) A una suspensión en dimetilformamida (57 ml) de hidruro de sodio (60% de pureza, 3,23 g, 80,7 mmoles), se le añadió gota a gota la disolución en dimetilformamida (5 ml) de pirazol (5,00 g, 73,4 mmoles). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, entonces a la que se le añadió una disolución en dimetilformamida (5 ml) de bromuro de 4-fluorobencilo (14,6 g, 77,1 mmoles) y se agitó durante 1 hora. Se vertió la mezcla en agua helada, se extrajo con acetato de etilo, se lavó, se secó y se evaporó a presión reducida dando un producto bruto de 1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol (14,2 g, rendimiento: 100%).

15 RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 5,29(2H, s), 6,29(1H, dd, J=1,8Hz, 2,1Hz), 7,00-7,05(2H, m), 7,17-7,21(2H, m), 7,38(1H, d, J=2,1Hz), 7,55(1H, d, J=1,8Hz).

- 20 (A-113) A una disolución en tetrahidrofurano (35 ml)-dielil éter (23 ml) del compuesto A-112 anteriormente mencionado (2,00 g, 11,4 mol), se le añadió n-butil-litio(7,90 ml, 12,5 mmoles, disolución en hexano 1,59 M) a -78°C, entonces se agitó la mezcla durante 1,5 horas, a la que se le añadió anhídrido acético (2,32 g, 22,7 mmoles). Se agitó la mezcla durante 1 hora con enfriamiento con hielo, entonces se añadió disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo, se lavó, se secó y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=4:1) dando 1-[2-(4-fluorobencil)-2H-pirazol-3-il]etanonona (700 mg, rendimiento: 28%).

- 25 RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 4,50(3H, s), 5,71(2H, s), 6,87(1H, d, J=2,1Hz), 6,95-7,00(2H, m), 7,24-7,29(2H, m), 7,55(1H, d, J=2,1Hz).

- 30 (A-114) A una disolución en tetrahidrofurano (8 ml) del compuesto A-113 anteriormente mencionado (1,00 g, 4,58 mmoles), se le añadió gota a gota hexametildisilazano de litio (5,50 ml, 5,50 mmoles, disolución en tetrahidrofurano 1,0 M) a -78°C durante 10 minutos con agitación, a la que se le añadió éster dietílico del ácido oxálico (804 mg, 5,50 mmoles). Se agitó la mezcla a 0°C durante 1 hora, entonces se añadió disolución acuosa de cloruro de amonio, luego se extrajo con acetato de etilo, se lavó, se secó y se evaporó a presión reducida. Se lavó el cristal con isopropil éter dando éster etílico del ácido 4-[2-(4-fluorobencil)-2H-pirazol-3-il]-2-hidroxi-4-oxo-2-butenico (754 mg, rendimiento: 52%).

- 35 RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,40(3H, q, J=6,9Hz), 4,39(2H, q, J=6,9Hz), 5,78(2H, s), 6,82(1H, s), 6,96-7,01(3H, m), 7,24-7,29 (2H, m), 7,61(1H, d, J=2,1Hz), 14,24(1H, a).

(A-115) A una disolución en dioxano (13 ml) del compuesto A-114 anteriormente mencionado (318 mg, 1,00 mmoles), se le añadieron metilamina (2,20 mmoles, disolución en etanol al 40%) y paraformaldehído (90 mg). Se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente y se diluyó con disolución acuosa de cloruro de amonio y

cloroformo. Se separó por filtración un producto insoluble, entonces se extrajo el filtrado con cloroformo, se lavó, se secó y se evaporó a presión reducida. Se recrystalizó el cristal bruto en acetona-isopropiléter dando 4-[2-(4-fluorobencil)-2H-pirazol-3-carbonil]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona (161 mg, rendimiento: 51%).

Punto de fusión: 179-181°C

5 Análisis elemental como  $C_{16}H_{14}FN_2O_3$

Calc. (%) C, 60,95; H, 4,48; N, 13,33; F, 6,03.

Hallado (%) C, 60,86; H, 4,24; N, 13,28; F, 5,78.

RMN( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 3,17(3H, s), 4,28(2H, s), 5,77(2H, s), 6,82(1H, d,  $J=2,2$ Hz), 6,98(2H, t,  $J=8,7$ Hz), 7,24-7,29(2H, m), 7,63(1H, d,  $J=2,2$ Hz).

10 Se sintetizó el siguiente compuesto mediante el método anteriormente mencionado.

4-[2-(4-Fluorobencil)-2H-pirazol-3-carbonil]-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona (199 mg, rendimiento: 58%)

Punto de fusión: 170-171°C

Análisis elemental como  $C_{18}H_{18}FN_3O_3$

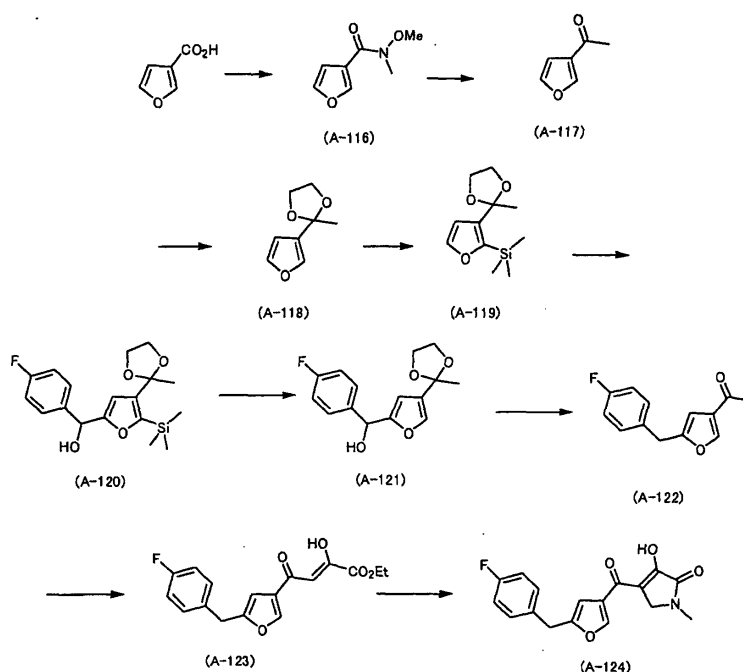
Calc. (%) C, 62,97; H, 5,28; N, 12,24; F, 5,58.

15 Hallado (%) C, 62,95; H, 5,00; N, 12,25; F, 5,59.

RMN( $CDCl_3$ ) $\delta$ : 1,29(6H, d,  $J=6,9$ Hz), 4,20(2H, s), 4,51-4,60(1H, m), 5,77(2H, s), 6,88(1H, d,  $J=2,1$ Hz), 6,96-7,02(2H, m), 7,25-7,30(2H, m), 7,65(1H, d,  $J=2,1$ Hz)

Compuesto A-124

4-[5-(4-Fluorobencil)furan-3-carbonil]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona



20

(A-116) A una disolución en dietilformamida (0,5 ml)-cloruro de metileno (200 ml) de ácido furan-3-carboxílico (20,0 g, 178 mmoles), se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (24,9 g, 196 mmoles). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y se evaporó a presión reducida. Se disolvió el residuo en cloruro de metileno (200 ml), al que se le añadieron clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (20,8 g, 214 mmoles) y trietilamina (43,2 g, 427 mmoles) a 0°C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, entonces se añadió agua, que se extrajo con cloroformo, se lavó, se secó y se evaporó a presión reducida dando un producto bruto de metoximetilamida del ácido furan-3-carboxílico (31,3 g).

25

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 3,34(3H, s), 3,72(3H, s), 6,87-6,88(1H, m), 7,42-7,43(1H, m), 8,03-8,04(1H, m).

(A-117) A una disolución en tetrahidrofurano (300 ml) del producto bruto A-116 anteriormente mencionado (31,3 g), se le añadió bromuro de metilmagnesio (214 ml, 214 mmoles, disolución en tetrahidrofurano 1 M) a -50°C. Se agitó la mezcla a 0°C durante 2 horas, a la que se le añadió bromuro de metilmagnesio (70 ml, 70 mmoles, disolución en tetrahidrofurano 1 M) y se agitó durante 2 horas. Se añadió ácido clorhídrico 2 N (200 ml) a la mezcla, que se extrajo con dietil éter y se lavó, se secó y se evaporó a presión reducida dando 3-acetilfurano (15,9 g, rendimiento: 81%).

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 2,45(3H, s), 6,77-6,78(1H, m), 7,44-7,45(1H, m), 8,02-8,03(1H, m).

(A-118) Se sometió a reflujo una mezcla del compuesto A-117 anteriormente mencionado (15,9 g, 144 mmoles), ácido p-toluenosulfónico monohidratado (1,69 g, 8,90 mmoles) y etilenglicol (55,2 g, 890 mmoles) en benceno (500 ml) durante 16 horas retirando el agua producida. Entonces, se añadió disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla, que se extrajo con acetato de etilo, se lavó, se secó y se evaporó a presión reducida dando 2-furan-3-il-2-metil[1,3]-dioxolano (20,9 g, rendimiento: 94%).

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 1,67(3H, s), 3,89-4,05(4H, m), 6,36-6,37(1H, m), 7,36-7,37(1H, m), 7,41-7,42(1H, m).

(A-119) A una disolución en tetrahidrofurano (200 ml) del compuesto A-118 anteriormente mencionado (19,8 g, 128 mmoles), se le añadió n-butil-litio (90,0 ml, 141 mmoles, disolución en hexano 1,59 M) a -78°C y se agitó la mezcla a 0°C durante 30 minutos. Entonces se añadió clorotrimetilsilano (15,3 g, 141 mmoles) a -78°C, que se agitó a 0°C durante 30 minutos, a la que se le añadió disolución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con dietil éter, se lavó, se secó y se evaporó a presión reducida dando trimetil[3-(2-metil[1,3]dioxolan-2-il)furan-2-il]silano (26,7 g, rendimiento: 92%).

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 0,30(9H, s), 1,63(3H, s), 3,81-4,02(4H, m), 6,39(1H, d, J=1,8Hz), 7,51(1H, d, J=1,8Hz).

(A-120) A una disolución en tetrahidrofurano (130 ml) del compuesto A-119 anteriormente mencionado (26,7 g, 118 mmoles), se le añadió n-butil-litio (89 ml, 142 mmoles, disolución en hexano 1,59 M) a -78°C y se agitó la mezcla a 0°C durante 30 minutos, a la que se le añadió una disolución en tetrahidrofurano (60 ml) de p-fluorobenzaldehído (17,6 g, 142 mmoles) a -78°C. A la mezcla se le añadió disolución acuosa de cloruro de amonio a temperatura ambiente, entonces se extrajo con dietil éter, se lavó, se secó y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=4:1) dando alcohol (4-fluorofenil)-[4-(2-metil[1,3]dioxolan-2-il)-5-trimetilsilanilfuran-2-il]metílico (18,3 g, rendimiento: 49%).

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 0,29(9H, S), 1,57(3H, s), 3,78-3,99(4H, m), 5,76(1H, m), 6,02(1H, s), 7,03-7,09(2H, m), 7,41-7,46 (2H, m).

(A-121) Se añadió fluoruro de tetrabutylamonio (8 ml, 8 mmoles, disolución en tetrahidrofurano 1 M) al compuesto A-120 anteriormente mencionado (762 mg, 2,17 mmoles) en tetrahidrofurano (8 ml), entonces se agitó la mezcla a 60°C durante 30 minutos. Se diluyó la disolución con dietil éter, que se lavó con ácido clorhídrico 1 N, agua y disolución acuosa de NaCl saturada, sucesivamente, entonces se secó y se evaporó a presión reducida dando alcohol (4-fluorofenil)-[4-(2-metil[1,3]dioxolan-2-il)furan-2-il]metílico (561 mg, rendimiento: 93%).

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 1,61(3H, s), 3,86-4,03(4H, m), 5,76(1H, s), 6,06-6,07(1H, m), 7,04-7,09(2H, m), 7,37-7,44(3H, m).

(A-122) Se agitó una mezcla de yoduro de sodio (1,90 g, 12,7 mmoles) y clorotrimetilsilano (1,39 g, 12,7 mmoles) en acetonitrilo (7 ml) a temperatura ambiente durante 15 minutos, a la que se le añadió el compuesto A-121 anteriormente mencionado (709 mg, 2,55 mmoles) a 0°C, entonces se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron a la misma agua y disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N sucesivamente, que se extrajo con dietil éter, se lavó, se secó y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=4:1) dando 3-acetil-5-(4-fluorobencil)furan (307 mg, rendimiento: 55%).

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 2,39(3H, s), 3,93(2H, s), 6,36(1H, d, J=0,9Hz), 6,79-7,03(2H, m), 7,16-7,21(2H, m), 7,26(1H, d, J=0,9Hz).

(A-123) Se añadió hexametildisilazano de litio (4,30 ml, 4,30 mmoles, disolución en tetrahidrofurano 1 M) al compuesto A-122 anteriormente mencionado (773 mg, 3,54 mmoles) en tetrahidrofurano (15 ml) a -78°C, entonces se agitó la mezcla durante 10 minutos. Se añadió éster dietílico del ácido oxálico (621 mg, 4,25 mmoles) a -30°C, que se agitó durante 30 minutos, al que se le añadió agua y ácido clorhídrico 1 N. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se lavó, se secó y se evaporó a presión reducida. Se lavó el cristal bruto con diisopropil éter dando éster etílico del ácido 4-[5-(4-fluorobencil)furan-3-il]-2-hidroxi-4-oxo-2-butenico (689 mg, rendimiento: 61%).

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 1,39(3H, t, J=7,2Hz), 3,96(2H, s), 4,37(2H, q, J=7,2Hz), 6,40(1H, d, J=0,9Hz), 6,62(1H, s), 6,99-7,04 (2H, m), 7,17-7,22(2H, m), 8,03(1H, d, J=0,9Hz).



(A-124) A una disolución en dioxano (8 ml) del compuesto A-123 anteriormente mencionado (200 mg, 0,628 mmoles), se le añadieron metilamina (1,38 mmoles, disolución en etanol al 30%) y paraformaldehído (57 mg) sucesivamente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, entonces se diluyó con disolución acuosa de cloruro de amonio y cloroformo. Se eliminó mediante filtración el producto insoluble, entonces se extrajo el filtrado con cloroformo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N, agua y disolución acuosa de NaCl saturada sucesivamente. Se evaporó la mezcla a presión reducida, entonces se cristalizó el residuo en acetona-diisopropil éter dando 4-[5-(4-fluorobencil)furan-3-carbonil]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona (56 mg, rendimiento: 28%).

Punto de fusión: 158-160°C

Análisis elemental como C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>FNO<sub>4</sub>

10 Calc. (%) C, 64,76; H, 4,48; N, 4,44; F, 6,03.

Hallado (%) C, 64,54; H, 4,48; N, 4,41; F, 6,03.

RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 3,17(3H, s), 3,98(2H, s), 4,24(2H, s), 6,43(1H, s), 6,99-7,05(2H, m), 7,18-7,23(2H, m), 7,98(1H, s).

Se sintetizó el siguiente compuesto mediante el método anteriormente mencionado.

4-[5-(4-Fluorobencil)furan-3-carbonil]-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona (87 mg, rendimiento: 43%)

15 Punto de fusión: 162-164°C

Análisis elemental como C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>FNO<sub>4</sub>

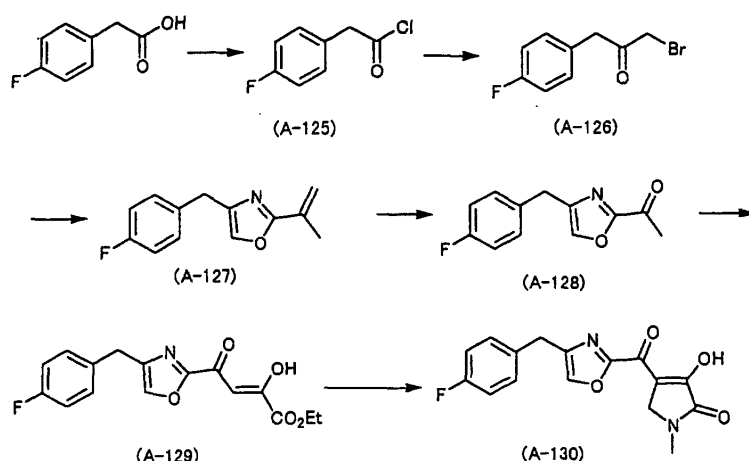
Calc. (%) C, 66,46; H, 5,28; N, 4,08; F, 5,53.

Hallado (%) C, 66,42; H, 5,30; N, 3,96; F, 5,53.

20 RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,29(6H, d, J=6,9Hz), 3,98(2H, s), 4,17(2H, s), 4,51-4,60(1H, m), 6,46(1H, d, J=0,9Hz), 6,98-7,04(2H, m), 7,18-7,23(2H, m), 8,03(1H, d, J=0,9Hz).

Compuesto A-130

4-[4-(4-Fluorobencil)oxazol-2-carbonil]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona



25 (A-125) A una disolución en cloruro de metileno (100 ml) de ácido 4-fluorofenilacético (10,0 g, 64,9 mmoles) y dimetilformamida (0,5 ml), se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (9,06 g, 71,4 mmoles) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 1 hora, que se evaporó a presión reducida. Se destiló el residuo dando cloruro de (4-fluorofenil)acetilo (8,44 g, rendimiento: 75%).

Punto de ebullición: 80°C/15 mmHg

30 (A-126) Se añadió N,N-nitrosometilurea (10,1 g, 97,8 mmoles) a una disolución acuosa de hidróxido de potasio al 50% (40 ml)-diel éter (250 ml), entonces se añadió la fase de éter amarilla al compuesto A-125 anteriormente mencionado (8,44 g, 48,9 mmoles) en diel éter (80 ml) con enfriamiento con hielo. Se agitó la mezcla a 0°C durante 15 minutos y a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se enfrió la disolución a -30°C, a la que se le añadió bromuro de hidrógeno al 48% (50 ml), que luego se agitó a -30°C durante 30 minutos y a temperatura ambiente

durante 30 minutos. A la disolución se le añadió agua, que luego se extrajo con dietil éter, se lavó, se secó y se evaporó a presión reducida dando 1-bromo-3-(4-fluorofenil)propan-2-ona (6,52 g, rendimiento: 58%).

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 3,91(2H, s), 3,94(2H, s), 7,01-7,07(2H, m), 7,18-7,22(2H, m).

5 (A-127) Se agitó una mezcla en disolución del compuesto A-126 anteriormente mencionado (6,52 g, 28,2 mmoles) y 2-metilacrilamida (5,28 g, 62,1 mmoles) en tetrahidrofurano (100 ml) durante 3 días a 100°C. A la disolución se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo, se lavó, se secó y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo) dando 4-(4-fluorobencil)-2-isopropeniloxazol (5,68 g, rendimiento: 93%).

10 RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 2,15-2,16(3H, m), 3,86(2H, s), 5,35-5,36(1H, m), 5,91-5,92(1H, m), 6,97-7,03(2H, m), 7,15-7,16 (1H, m), 7,22-7,24(2H, m).

15 (A-128) A una disolución en dioxano (110 ml)-agua (110 ml) del compuesto A-127 anteriormente mencionado (5,68 g, 26,1 mmoles), se le añadieron tetróxido de osmio al 5% (0,44 ml) y ácido peryódico de sodio (11,2 g, 52,5 mmoles) a temperatura ambiente durante 20 minutos con agitación. Se diluyó la disolución con agua, entonces se extrajo con acetato de etilo, se lavó, se secó y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo=4:1) dando 1-[4-(4-fluorobencil)oxazol-2-il]etanona (2,26 g, rendimiento: 40%).

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 2,65(3H, m), 3,92(2H, s), 6,99-7,05(2H, m), 7,22-7,24(2H, m), 7,43(1H, m).

20 (A-129) A una disolución en tetrahidrofurano (2,5 ml) del compuesto A-128 anteriormente mencionado (110 mg, 0,50 mmoles), se le añadió gota a gota hexametildisilazano de litio (0,60 mmoles, disolución en tetrahidrofurano 1 M) a -78°C, entonces se agitó la mezcla durante 30 minutos, a la que se le añadió a una disolución en tetrahidrofurano (1 ml) de éster de acetato de imidazol-1-iloetilo (101 mg, 0,60 mmoles) que se sintetizó según el método de la referencia (J. Org. Chem., 1981, 46, 211-213). Se agitó la mezcla a -78°C durante 1 hora, a la que se le añadió ácido clorhídrico 2 N-agua helada, que se extrajo con dietil éter, se lavó, se secó y se evaporó a presión reducida dando éster etílico del ácido 4-[4-(4-fluorobencil)oxazol-2-il]-2-hidroxi-4-oxo-2-butenico (152 mg, rendimiento: 95%).

25 RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 1,41(3H, t, J=7,2Hz), 3,95(2H, s), 4,40(2H, q, J=7,2Hz), 6,99-7,05(2H, m), 7,22-7,26(3H, m), 7,51-7,52(1H, m).

30 (A-130) A una disolución en dioxano (8 ml) del compuesto A-129 anteriormente mencionado (199 mg, 0,623 mmoles), se le añadieron metilamina (1,37 mmoles, disolución en etanol al 40%) y paraformaldehído (56 mg), entonces se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluyó la disolución con disolución acuosa de cloruro de amonio y cloroformo, sucesivamente. Se separó por filtración el producto insoluble, entonces se extrajo el filtrado con cloroformo. Se lavó el extracto con ácido clorhídrico 1 N, agua y disolución acuosa de NaCl saturada, sucesivamente. Se evaporó el disolvente a presión reducida, entonces se cristalizó el residuo en alcohol isopropílico dando 4-[4-(4-fluorobencil)oxazol-2-carbonil]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona (36 mg, rendimiento: 18%).

Punto de fusión: 209-210°C

35 Análisis elemental como C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Calc. (%) C, 60,76; H, 4,14; N, 8,86; F, 6,01.

Hallado (%) C, 60,63; H, 4,13; N, 8,64; F, 5,91.

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 3,16(3H, s), 3,99(2H, s), 4,14(2H, s), 7,02-7,08(2H, m), 7,23-7,27(2H, m), 7,67(1H, s).

Se sintetizó el siguiente compuesto mediante el método anteriormente mencionado.

40 4-[4-(4-Fluorobencil)oxazol-2-carbonil]-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona (48 mg, rendimiento: 29%)

Punto de fusión: 184,5-185,5°C

Análisis elemental como C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

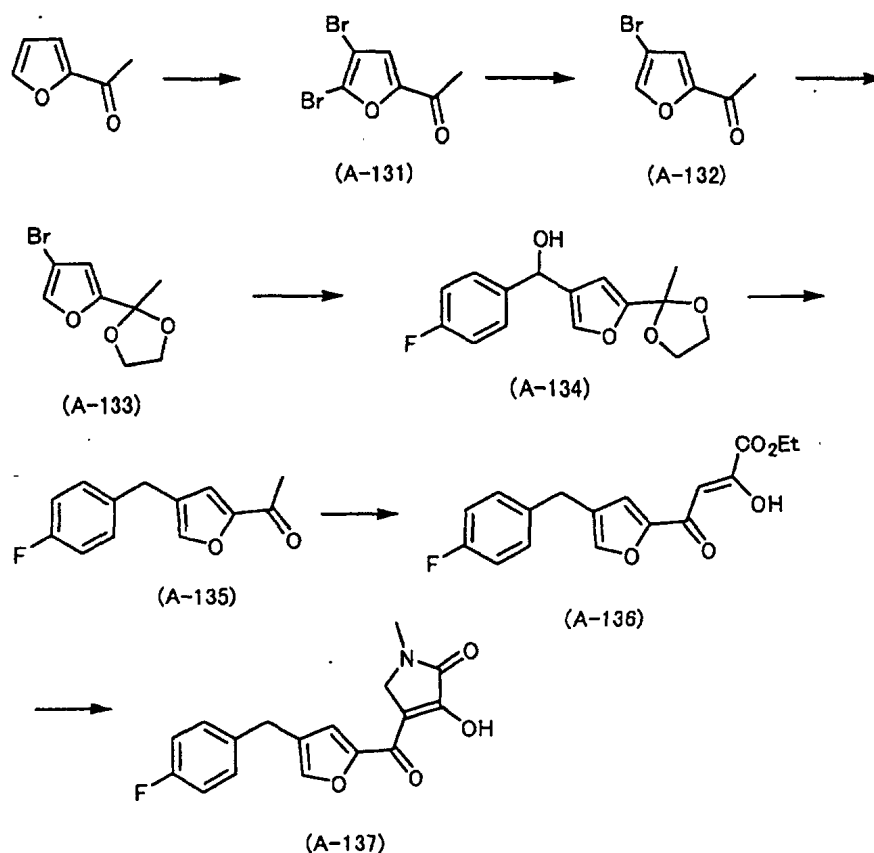
Calc. (%) C, 62,79; H, 4,98; N, 8,14; F, 5,52.

Hallado (%) C, 62,70; H, 4,78; N, 8,26; F, 5,43.

45 RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 1,27(6H, d, J=6,6Hz), 3,99(2H, s), 4,10(2H, s), 4,51-4,60(1H, m), 7,02-7,08(2H, m), 7,22-7,27(2H, m), 7,68(1H, m).

Compuesto A-137

4-[4-(4-Fluorobencil)furan-2-carbonil]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona



(A-131) Se añadieron gota a gota sucesivamente 2-acetilfuran (11,0 g, 100 mmoles) y bromo (32,0 g, 200 mmoles) a cloruro de aluminio (33,3 g, 250 mmoles) a temperatura ambiente, entonces se agitó la mezcla durante 10 minutos. Se vertió la disolución en hielo-ácido clorhídrico al 37%, que entonces se extrajo con dietil éter, se lavó, se secó y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=4:1) dando 2-acetil-4,5-dibromofurano (20,9 g, rendimiento: 78%).

RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 2,46(3H, s), 7,17(1H, s).

(A-132) Se irradió el compuesto A-131 anteriormente mencionado (7,00 g, 26,1 mmoles) en dietil éter (3,5 l) a 0°C durante 2 horas, que luego se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=9:1) dando 2-acetil-4-bromofurano (2,03 g, rendimiento: 41%).

RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 2,47(3H, s), 7,18(1H, d, J=0,6Hz), 7,59(1H, d, J=0,6Hz).

(A-133) Se sometió a reflujo una mezcla del compuesto A-132 anteriormente mencionado (1,80 g, 9,52 mmoles), etilenglicol (3,00 g, 47,6 mmoles) y ácido p-toluenosulfónico (91 mg, 0,475 mmoles) en benceno(100 ml) durante 5 horas retirando el agua producida. Se diluyó la disolución con dietil éter, entonces se lavó con agua, disolución acuosa de NaCl saturada, sucesivamente. Se secó la mezcla y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=9:1) dando 2-(4-bromofuran-2-il)-2-metil[1,3]dioxolano (1,96 g, rendimiento: 88%).

RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 1,70(3H, s), 3,95-4,08(4H, m), 6,38(1H, d, J=0,9Hz), 7,37(1H, d, J=0,9Hz).

(A-134) A una disolución en tetrahidrofurano (30 ml) del compuesto A-133 anteriormente mencionado (1,50 g, 6,44 mmoles), se le añadió gota a gota n-butil-litio (4,45 ml, 7,08 mmoles, disolución en hexano 1,59 M) a -78°C. Se agitó la mezcla a -78°C durante 10 minutos, a la que luego se le añadió una disolución en tetrahidrofurano (8 ml) de p-fluorobenzaldehído (959 mg, 7,73 mmoles) y se agitó durante 1,5 horas. A la disolución se le añadió disolución acuosa de cloruro de amonio, entonces se extrajo con acetato de etilo, se lavó, se secó y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=2:1) dando alcohol (4-fluorofenil)-[5-(2-metil[1,3]dioxolan-2-il)furan-3-il]metílico (939 mg, rendimiento: 53%).

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 1,69(3H, s), 3,98-4,04(4H, m), 5,72(1H, s), 6,25(1H, d, J=0,9Hz), 7,02-7,05(2H, m), 7,22(1H, d, J=0,9Hz), 7,35-7,40(2H, m).

5 (A-135) A una disolución en acetonitrilo (20 ml) de yoduro de sodio (2,35 g, 15,7 mmoles) se le añadió clorotrimetilsilano (1,71 g, 15,7 mmoles), que luego se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la mezcla se le añadió una disolución en acetonitrilo (20 ml) del compuesto A-134 anteriormente mencionado (876 mg, 3,15 mmoles) con enfriamiento con hielo, que se agitó durante 30 minutos, a la que se le añadió disolución acuosa hidróxido de sodio 1 N, entonces se extrajo con dietil éter. Se lavó el extracto, se secó y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=4:1) dando 1-[4-(4-fluorobencil)furan-2-il]etanona (299 mg, rendimiento: 44%).

10 RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 2,43(3H, s), 3,77(2H, s), 6,97-7,02(3H, m), 7,13-7,18(2H, m), 7,35(1H, d, J=0,9Hz).

15 (A-136) A una disolución en tetrahidrofurano (10 ml) del compuesto A-135 anteriormente mencionado (299 mg, 1,37 mmoles), se le añadió gota a gota hexametildisilazano de litio (1,64 ml, 1,64 mmoles, disolución en tetrahidrofurano 1 M) a -78°C, entonces se agitó la mezcla a -78°C durante 10 minutos. Se añadió éster dietílico del ácido oxálico (240 mg, 1,64 mmoles) a -30°C y se agitó durante 1 hora, a la que se le añadió disolución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto, se secó y se evaporó a presión reducida dando éster etílico del ácido 4-[4-(4-fluorobencil)furan-2-il]-2-hidroxi-4-oxo-2-butenico (436 mg, rendimiento: 100%).

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 1,40(3H, t, J=6,9Hz), 3,80(2H, s), 4,38(2H, q, J=6,9Hz), 6,88(1H, d, J=1,4Hz), 6,99-7,04(2H, m), 7,14-7,19(3H, m), 7,44(1H, a).

20 (A-137) A una disolución en dioxano (8 ml) del compuesto A-136 anteriormente mencionado (200 mg, 0,628 mmoles), se le añadieron sucesivamente metilamina (1,38 mmoles, disolución en etanol al 40%) y paraformaldehído (57 mg) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se diluyó la disolución con disolución acuosa de cloruro de amonio y cloroformo, entonces se separó por filtración el producto insoluble, y se extrajo el filtrado con cloroformo. Se lavó el extracto con ácido clorhídrico 1 N, agua, disolución acuosa de NaCl saturada, sucesivamente, que se evaporó a presión reducida. Se cristalizó el residuo en alcohol isopropílico dando 4-[4-(4-fluorobencil)furan-2-carbonil]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona (72 mg, rendimiento: 36%).

Punto de fusión: 143-145°C

Análisis elemental como C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>FNO<sub>4</sub>

Calc. (%) C, 64,76; H, 4,48; N, 4,44; F, 6,03.

Hallado (%) C, 64,56; H, 4,59; N, 4,35; F, 5,95.

30 RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 3,17(3H, s), 3,81(2H, s), 4,42(2H, s), 6,99-7,04(2H, m), 7,14-7,19(2H, m), 7,22(1H, s), 7,43(1H, s).

Se sintetizó el siguiente compuesto mediante el método anteriormente mencionado.

4-[4-(4-Fluorobencil)furan-2-carbonil]-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona (26 mg, rendimiento: 36%)

Punto de fusión: 148-150°C

Análisis elemental como C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>FNO<sub>4</sub>

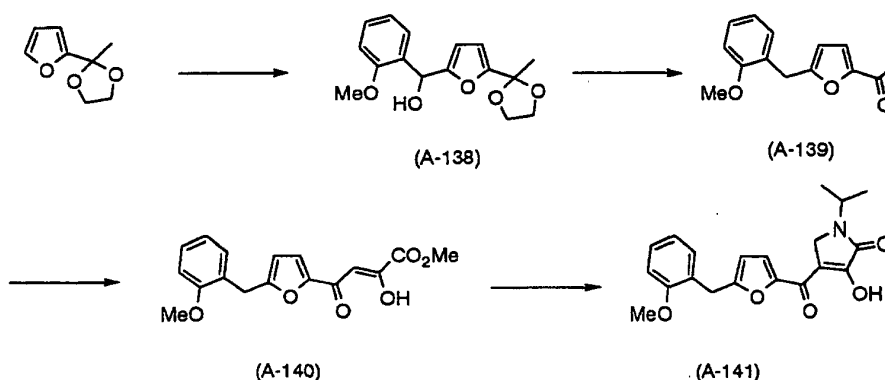
35 Calc. (%) C, 66,46; H, 5,28; N, 4,08; F, 5,53.

Hallado (%) C, 66,11; H, 5,23; N, 4,10; F, 5,37.

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 1,29(6H, d, J=6,6Hz), 3,81(2H, s), 4,36(2H, s), 4,54-4,63(1H, m), 6,98-7,04(2H, m), 7,14-7,19(2H, m), 7,23(1H, a), 7,44(1H, d, J=0,9Hz).

Compuesto A-141

40 3-Hidroxi-1-isopropil-4-[5-(2-metoxibencil)furan-2-carbonil]-1,5-dihidropirrol-2-ona



(A-138) A una disolución en tetrahidrofurano (25 ml) de 2-(2-metil[1,3]dioxolan-2-il)furano (2,50 g, 16,2 mmoles), se le añadió gota a gota una disolución en hexano-n-butil-litio 1,58 M (11,3 ml, 17,9 mmoles) durante 10 minutos a -78°C, entonces se agitó la disolución durante 1 hora a -30°C. Se añadió una disolución en tetrahidrofurano (20 ml) de o-isopropoxibenzaldehído (2,06 g, 18,7 mmoles) a -78°C y se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 20 minutos, a la que se le añadió disolución acuosa de cloruro de amonio saturada, que se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto, se secó y se evaporó, entonces se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo=3/1) dando alcohol (2-metoxifenil)-[5-(2-metil[1,3]dioxolan-2-il)furano-2-il]metílico (3,97 g, rendimiento: 77%).

(A-139) A una disolución en acetonitrilo (40 ml) de yoduro de sodio (4,65 g, 31,1 mmoles), se le añadió clorotrimetilsilano (3,90 ml, 31,1 mmoles) a 0°C, a la que se le añadió una disolución en acetonitrilo (20 ml) del compuesto A-138 anteriormente mencionado (3,95 g, 12,5 mmoles). A la mezcla de reacción se le añadieron bicarbonato de sodio saturado y una disolución acuosa de tiosulfato de sodio 0,5 M, que luego se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto, se secó y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo=8/1) dando 1-[5-(2-metoxibencil)furano-2-il]etanona (1,82 g, rendimiento: 57%).

RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 2,43(3H, s), 3,82(3H, s), 4,04(2H, s), 6,05(1H, d, J=3,6Hz), 6,87-6,94(2H, m), 7,08(1H, d, J=3,6Hz), 7,15(1H, dd, J=7,4, 1,7Hz), 7,25(1H, td, J=7,8, 1,4Hz).

Se sintetizaron los siguientes compuestos mediante el método anteriormente mencionado.

1-(5-Benzo[1,3]dioxol-4-ilmetilfuran-2-il)etanona

RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 2,43(3H, s), 4,01(2H, s), 5,96(2H, s), 6,15(1H, d, J=3,6Hz), 6,68-6,81(3H, m), 7,10(1H, d, J=3,6Hz).

1-(5-Naftalen-1-ilmetilfuran-2-il)etanona

RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 2,43(3H, s), 4,49(2H, s), 5,94(1H, d, J=3,5Hz), 7,05(1H, d, J=3,5Hz), 7,36-7,53(4H, m), 7,81(1H, d, J=8,1Hz), 7,85-7,90(1H, m), 7,93-7,98(1H, m).

1-[5-(2-Isopropoxibencil)furano-2-il]etanona

RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 1,29(6H, d, J=6,1Hz), 2,42(3H, s), 4,02(2H, s), 4,55(1H, sep, J=6,1Hz), 6,07(1H, d, J=3,5Hz), 6,84-6,91(2H, m), 7,09(1H, d, J=3,5Hz), 7,14-7,25(2H, m).

1-[5-(3-Isopropoxibencil)furano-2-il]etanona

RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 1,32(6H, d, J=6,0Hz), 2,43(3H, s), 4,00(2H, s), 4,53(1H, sep, J=6,0Hz), 6,12(1H, dd, J=4,0, 0,9Hz), 6,75-6,83(3H, m), 7,10(1H, d, J=4,0Hz), 7,17-7,24(1H, m).

1-[5-(4-Fluoro-2-metoxibencil)furano-2-il]etanona

RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 2,42(3H, s), 3,80(3H, s), 3,98(2H, s), 6,04(1H, d, J=3,6Hz), 6,58-6,64(2H, m), 7,06-7,12(2H, m).

1-[5-(4-Fluoro-3-metoxibencil)furano-2-il]etanona

RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 2,44(3H, s), 3,87(3H, s), 4,00(2H, s), 6,12(1H, d, J=3,6Hz), 6,76(1H, ddd, J=8,1, 4,1, 2,1Hz), 6,85(1H, dd, J=8,3, 2,1Hz), 7,02(1H, dd, J=11,0, 8,1Hz), 7,11(1H, d, J=3,6Hz).

1-[5-(4-Fluoro-2-isopropoxibencil)furano-2-il]etanona

RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 1,29(6H, d, J=6,0Hz), 2,42(3H, s), 3,96(2H, s), 4,49(1H, sep, J=6,0Hz), 6,04-6,06(1H, m), 6,54-6,62(2H, m), 7,07-7,13(2H, m).

1-(5-Bencilfuran-2-il)etanona

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 2,43(3H, s), 4,04(2H, s), 6,10(1H, d, J=3,5Hz), 7,09(1H, d, J=3,5Hz), 7,23-7,36(4H, m).

1-[5-(2-[1,3]Dioxolan-2-il-4-fluorobencil)furan-2-il]etanona

5 RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 2,43(3H, s), 3,98-4,16(4H, m), 4,17(2H, s), 5,91(1H, s), 6,02(1H, d, J=3,5Hz), 7,01(1H, td, J=8,4, 2,9Hz), 7,08(1H, d, J=3,5Hz), 7,17(1H, dd, J=5,6, 2,9Hz), 7,33(1H, dd, J=9,6, 2,9Hz).

1-[5-(2-[1,3]Dioxolan-2-ilbencil)furan-2-il]etanona

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 2,43(3H, s), 3,99-4,16(2H, m), 4,22(2H, s), 5,93(1H, s), 6,01(1H, d, J=3,4Hz), 7,08(1H, d, J=3,4Hz), 7,18-7,22(1H, m), 7,29-7,34(2H, m), 7,58-7,62(1H, m)

10 (A-140) Según el método del ejemplo A-18 anteriormente mencionado, se sintetizó metilo del ácido 2-hidroxi-4-[5-(2-metoxibencil)furan-2-il]-4-oxo-2-butenico (977 mg, rendimiento: 88%) a partir del compuesto A-139 anteriormente mencionado (810 mg, 3,52 mmoles).

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 3,83(3H, s), 3,93(3H, s), 4,07(2H, s), 6,15(1H, d, J=3,6Hz), 6,88(1H, s), 6,89-6,95(2H, m), 7,16(1H, dd, J=7,5, 1,8Hz), 7,23-7,30(2H, m).

Se sintetizaron los siguientes compuestos mediante el método anteriormente mencionado.

15 Éster metílico del ácido 4-(5-benzo[1,3]dioxol-4-ilmetilfuran-2-il)-2-hidroxi-4-oxo-2-butenico

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 3,93(3H, s), 4,04(2H, s), 5,97(2H, s), 6,25(1H, d, J=3,6Hz), 6,67-6,84(3H, m), 6,89(1H, s), 7,27 (1H, d, J=3,6Hz).

Éster metílico del ácido 2-hidroxi-4-(5-naftalen-1-ilmetilfuran-2-il)-4-oxo-2-butenico

20 RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 3,93(3H, s), 4,53(2H, s), 6,05(1H, d, J=3,6Hz), 6,88(1H, s), 7,22(1H, d, J=3,6Hz), 7,36-7,55(1H, m), 7,80-7,97(3H, m).

Éster metílico del ácido 2-hidroxi-4-[5-(2-isopropoxibencil)furan-2-il]-4-oxo-2-butenico

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 1,29(6H, d, J=6,1Hz), 3,93(3H, s), 4,06(2H, s), 4,57(1H, sep, J=6,1Hz), 6,17(1H, d, J=3,9Hz), 6,85-6,92(3H, m), 7,15-7,28(3H, m).

Éster metílico del ácido 2-hidroxi-4-[5-(3-isopropoxibencil)furan-2-il]-4-oxo-2-butenico

25 RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 1,33(6H, d, J=6,0Hz), 3,93(3H, s), 4,03(2H, s), 4,54(1H, sep, J=6,0Hz), 6,22(1H, d, J=3,6Hz), 6,76-6,82(3H, m), 6,88(1H, s), 7,20-7,26(1H, m), 7,27(1H, d, J=3,6Hz).

Éster metílico del ácido 4-[5-(4-fluoro-2-metoxibencil)furan-2-il]-2-hidroxi-4-oxo-2-butenico

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 3,82(3H, s), 3,93(3H, s), 4,02(2H, s), 6,14(1H, d, J=3,3Hz), 6,60-6,66(2H, m), 6,88(1H, s), 7,07-7,14 (1H, m), 7,26(1H, d, J=3,3Hz).

30 Éster metílico del ácido 4-[5-(4-fluoro-3-metoxibencil)furan-2-il]-2-hidroxi-4-oxo-2-butenico

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 3,88(3H, s), 3,93(3H, s), 4,03(2H, s), 6,22(1H, d, J=3,5Hz), 6,77(1H, ddd, J=8,3, 4,1, 1,9Hz), 6,84-6,88(1H, m), 6,87(1H, s), 7,03(1H, dd, J=11,1, 8,3Hz), 7,28(1H, d, J=3,5Hz).

Éster metílico del ácido 4-[5-(4-fluoro-2-isopropoxibencil)furan-2-il]-2-hidroxi-4-oxo-2-butenico

35 RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 1,30(6H, d, J=6,0Hz), 3,93(3H, s), 4,00(2H, s), 4,50(1H, sep, J=6,0Hz), 6,15(1H, d, J=3,5Hz), 6,55-6,62(2H, m), 6,87(1H, s), 7,08-7,14(1H, m), 7,26(1H, d, J=3,5Hz).

Éster metílico del ácido 4-(5-bencilfuran-2-il)-2-hidroxi-4-oxo-2-butenico

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 3,93(3H, s), 4,08(2H, s), 6,20(1H, d, J=3,6Hz), 6,88(1H, s), 7,23-7,37(5H, m).

40 (A-141) Según el método del ejemplo A-19 anteriormente mencionado, se sintetizó 3-hidroxi-1-isopropil-4-[5-(2-metoxibencil)furan-2-carbonil]-1,5-dihidropirrol-2-ona (168 mg, rendimiento: 47%) a partir del compuesto A-140 anteriormente mencionado (316 mg, 1,00 mmoles).

Punto de fusión: 123-124°C

Análisis elemental como C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>

Calc. (%) C, 67,59; H, 5,96; N, 3,94.

Hallado (%) C, 67,36; H, 5,94; N, 3,88.

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 1,24(6H, d, J=6,8Hz), 3,81(3H, s), 4,09(2H, s), 4,15(2H, s), 4,55(1H, sep, J=6,8Hz), 6,30(1H, d, J=3,6Hz), 6,89-6,98(2H, m), 7,19-7,34(3H, m).

5 Se sintetizaron los siguientes compuestos mediante el método anteriormente mencionado.

(A-141-a) 4-(5-Benzo[1,3]dioxil-4-ilmetilfuran-2-carbonil)-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 130-132°C

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 1,25(6H, d, J=6,8Hz), 4,06(2H, s), 4,20(2H, s), 4,56(1H, sep, J=6,8Hz), 5,96(2H, s), 6,36(1H, d, J=3,6Hz), 6,72-6,87(3H, m), 7,34(1H, d, J=3,6Hz).

10 (A-141-b) 4-(5-Benzo[1,3]dioxil-4-ilmetilfuran-2-carbonil)-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 169-170°C

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 3,14(3H, s), 4,06(2H, s), 4,23(2H, s), 5,97(2H, s), 6,34(1H, d, J=3,6Hz), 6,68-6,74(1H, m), 6,77-6,87(2H, m), 7,33(1H, d, J=3,6Hz).

(A-141-c) 3-Hidroxi-1-isopropil-4-(5-naftalen-1-ilmetilfuran-2-carbonil)-1,5-dihidropirrol-2-ona

15 Punto de fusión: 165-166,5°C

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 1,14(6H, d, J=6,8Hz), 3,92(2H, s), 4,47(1H, sep, J=6,8Hz), 4,55(2H, s), 6,37(1H, d, J=3,8Hz), 7,33(1H, d, J=3,8Hz), 7,43-7,56(4H, m), 7,83-7,96(3H, m).

(A-141-d) 3-Hidroxi-4-[5-(2-isopropoxibencil)furan-2-carbonil]-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona

20 RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 1,22(6H, d, J=3,6Hz), 1,24(6H, d, J=3,3Hz), 4,06(2H, s), 4,11(2H, s), 4,50-4,61(2H, m), 6,32(1H, d, J=3,5Hz), 6,87-6,95(2H, m), 7,21-7,30(2H, m), 7,34(1H, d, J=3,5Hz).

(A-141-e) 3-Hidroxi-4-[5-(3-isopropoxibencil)furan-2-carbonil]-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 98-99°C

Análisis elemental como C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>

Calc. (%) C, 68,91; H, 6,57; N, 3,65.

25 Hallado (%) C, 68,74; H, 6,49; N, 3,65

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 1,24(6H, d, J=6,9Hz), 1,32(6H, d, J=6,0Hz), 4,04(2H, s), 4,18(2H, s), 4,48-4,63(2H, m), 6,35(1H, d, J=3,8Hz), 6,77-6,84(3H, m), 7,22-7,29(1H, m), 7,33(1H, d, J=3,8Hz).

(A-141-f) 4-[5-(4-Fluoro-2-metoxibencil)furan-2-carbonil]-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 112-113°C

30 Análisis elemental como C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>FNO<sub>5</sub>

Calc. (%) C, 64,34; H, 5,40; N, 3,75; F, 5,09.

Hallado (%) C, 64,24; H, 5,45; N, 3,69; F, 4,97.

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 1,25(6H, d, J=6,8Hz), 3,80(3H, s), 4,04(2H, s), 4,15(2H, s), 4,56(1H, sep, J=6,8Hz), 6,28(1H, d, J=3,8Hz), 6,62-6,70(2H, m), 7,13-7,19(1H, m), 7,33(1H, d, J=3,8Hz).

35 (A-141-g) 4-[5-(4-Fluoro-2-metoxibencil)furan-2-carbonil]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 134-135°C

Análisis elemental como C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>FNO<sub>5</sub>

Calc. (%) C, 62,61; H, 4,67; N, 4,06; F, 5,50.

Hallado (%) C, 62,36; H, 4,64; N, 3,73; F, 5,43.

## ES 2 383 262 T3

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 3,13(3H, s), 3,82(3H, s), 4,04(2H, s), 4,18(2H, s), 6,25(1H, d, J=3,6Hz), 6,63-6,70(2H, m), 7,10-7,16 (1H, m), 7,32(1H, d, J=3,6Hz).

(A-141-h) 4-[5-(4-Fluoro-3-metoxibencil)furan-2-carbonil]-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 160-161°C

5 Análisis elemental como C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>FNO<sub>5</sub>

Calc. (%) C, 64,34; H, 5,40; N, 3,75; F, 5,09.

Hallado (%) C, 64,12; H, 5,42; N, 3,68; F, 5,04.

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 1,24(6H, d, J=6,7Hz), 3,87(3H, s), 4,06(2H, s), 4,15(2H, s), 4,55(1H, sep, J=6,7Hz), 6,33(1H, d, J=3,6Hz), 6,77-6,85(2H, m), 7,06(1H, dd, J=11,1, 8,1Hz), 7,33(1H, d, J=3,6Hz).

10 (A-141-i) 4-[5-(4-Fluoro-3-metoxibencil)furan-2-carbonil]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 164-166°C

Análisis elemental como C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>FNO<sub>5</sub>

Calc. (%) C, 62,61; H, 4,67; N, 4,06; F, 5,50.

Hallado (%) C, 62,36; H, 4,61; N, 3,87; F, 5,38.

15 RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 3,13(3H, s), 3,89(3H, s), 4,05(2H, s), 4,21(2H, s), 6,30(1H, d, J=3,6Hz), 6,78(1H, ddd, J=8,2, 4,1, 2,2Hz), 6,84(1H, dd, J=8,0, 2,2Hz), 7,06(1H, dd, J=11,1, 8,2Hz), 7,32(1H, d, J=3,6Hz).

(A-141-j) 4-[5-(4-Fluoro-2-isopropoxibencil)furan-2-carbonil]-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 98-100°C.

Análisis elemental como C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>FNO<sub>5</sub>

20 Calc. (%) C, 65,82; H, 6,03; N, 3,49; F, 4,73.

Hallado (%) C, 65,68; H, 5,98; N, 3,49; F, 4,65.

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 1,23(6H, d, J=6,9Hz), 1,25(6H, d, J=6,3Hz), 4,02(2H, s), 4,11(2H, s), 4,42-4,62(2H, m), 6,29(1H, d, J=3,6Hz), 6,60-6,67(2H, m), 7,14-7,20(1H, m), 7,34(1H, d, J=3,6Hz).

(A-141-k) 4-[5-(4-Fluoro-2-isopropoxibencil)furan-2-carbonil]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona

25 Punto de fusión: 126-129°C

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 1,26(6H, d, J=6,1Hz), 3,12(3H, s), 4,01(2H, s), 4,15(2H, s), 4,49(1H, sep, J=6,1Hz), 6,26(1H, d, J=3,3Hz), 6,60-6,67(2H, m), 7,11-7,17(1H, m), 7,32(1H, d, J=3,3Hz).

(A-141-l) 4-(5-Bencilfuran-2-carbonil)-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 162-163°C

30 Análisis elemental como C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>

Calc. (%) C, 70,14; H, 5,89; N, 4,31.

Hallado (%) C, 70,11; H, 5,81; N, 4,31.

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 1,23(6H, d, J=6,8Hz), 4,10(2H, s), 4,14(2H, s), 4,55(1H, sep, J=6,8Hz), 6,34-6,36(1H, m), 7,25-7,31 (2H, m), 7,32-7,40(3H, m).

35 (A-141-m) 4-(5-Bencilfuran-2-carbonil)-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona

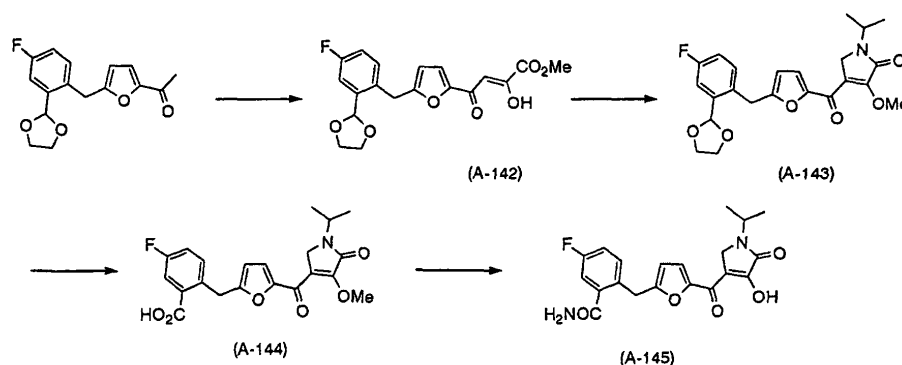
Punto de fusión: 116-118°C

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 3,12(3H, s), 4,10(2H, s), 4,18(2H, s), 6,32(1H, d, J=3,6Hz), 7,24-7,29(2H, m), 7,31-7,41(3H, m).

Compuesto A-145

5-Fluoro-2-[5-(4-hidroxi-1-isopropil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carbonil)furan-2-ilmetil]benzamida





(A-142) Según el método del ejemplo A-18 anteriormente mencionado, se sintetizó un producto bruto (2,78 g) de éster metílico del ácido 4-[5-(2-[1,3]dioxolan-2-il-4-fluorobencil)furán-2-il]-2-hidroxi-4-oxo-2-butenóico a partir del compuesto anteriormente mencionado; 1-[5-(2-[1,3]dioxolan-2-il-4-fluorobencil)furán-2-il]etano (2,03 g, 7,00 mmoles).

- 5 RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 3,93(3H, s), 4,02-4,15(4H, m), 4,21(2H, s), 5,92(1H, s), 6,12(1H, d, J=3,6Hz), 6,88(1H, s), 7,03 (1H, td, J=8,3, 2,8Hz), 7,18(1H, dd, J=8,3, 5,6Hz), 7,26(1H, d, J=3,6Hz), 7,34(1H, dd, J=9,8, 2,8Hz).

Se sintetizó el siguiente compuesto mediante el método anteriormente mencionado.

Metilo del ácido 4-[5-(2-[1,3]dioxolan-2-ilbencil)furán-2-il]-2-hidroxi-4-oxo-2-butenóico

- 10 RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 3,93(3H, s), 4,00-4,17(4H, m), 4,26(2H, s), 5,94(1H, s), 6,12(1H, d, J=3,8Hz), 6,89(1H, s), 7,18-7,22 (1H, m), 7,26(1H, d, J=3,8Hz), 7,31-7,35(2H, m), 7,58-7,62(1H, m).

- 15 (A-143) A una disolución en alcohol metílico (3 ml)-éter (10 ml) de un producto bruto (1,51 g) de 4-[5-(2-[1,3]dioxolan-2-il-4-fluorobencil)furán-2-carbonil]-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona que se produjo a partir del compuesto A-142 anteriormente mencionado (1,39 g), se le añadió una disolución en éter de diazometano a 0°C hasta que la espuma desapareció. Según el método del ejemplo A-19 anteriormente mencionado, se agitó la mezcla de reacción durante 10 minutos, que luego se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo=1/1) dando 4-[5-(2-[1,3]dioxolan-2-il-4-fluorobencil)furán-2-carbonil]-1-isopropil-3-metoxi-1,5-dihidropirrol-2-ona (880 mg, rendimiento: 59% (a partir de 2-9)).

- 20 RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 1,23(6H, d, J=6,8Hz), 4,00-4,15(4H, m), 4,07(2H, s), 4,16(3H, s), 4,21(2H, s), 4,45(1H, sep, J=6,8Hz), 5,91(1H, s), 6,09(1H, dd, J=3,6, 0,9Hz), 7,02(1H, td, J=8,3, 2,7Hz), 7,20(1H, dd, J=8,3, 5,4Hz), 7,30-7,37 (1H, m), 7,33(1H, d, J=3,6Hz).

Se sintetizó el siguiente compuesto mediante el método anteriormente mencionado.

4-[5-(2-[1,3]Dioxolan-2-ilbencil)furán-2-carbonil]-1-isopropil-3-metoxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

- 25 RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 1,22(6H, d, J=6,7Hz), 3,99-4,16(4H, m), 4,08(2H, s), 4,15(3H, s), 4,26(2H, s), 4,45(1H, sep, J=6,7Hz), 5,93(1H, s), 6,10(1H, d, J=3,9Hz), 7,22-7,27(1H, m), 7,31-7,36(3H, m), 7,59-7,63(1H, m)

- 30 (A-144) A una disolución en tetrahidrofurano (10 ml)-alcohol metílico (10 ml) del compuesto A-143 anteriormente mencionado (880 mg, 2,05 mmoles), se le añadió ácido clorhídrico 2 N (1,0 ml) a 50°C, entonces se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas, a la que se le añadió una disolución acuosa de bicarbonato de sodio saturada con enfriamiento. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se lavó, se secó y se evaporó a presión reducida dando un producto bruto (764 mg, rendimiento: 97%) de 5-fluoro-2-[5-(1-isopropil-4-metoxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carbonil)furán-2-ilmetil]benzaldehído, que se disolvió en dioxano (10 ml)-alcohol metílico (5 ml), entonces se añadió a la misma 2-metil-2-butenó (2,1 ml, 19,8 mmoles). Se añadió clorito de sodio (538 mg, 5,94 mmoles) a la mezcla de reacción a 0°C, a la que se le añadió una disolución acuosa (10 ml) de dihidrogenofosfato de sodio dihidratado (929 mg, 5,94 mmoles) durante 5 minutos. Se agitó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 1 hora, entonces se añadió ácido clorhídrico 2 N y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto, se secó y se evaporó a presión reducida dando ácido 5-fluoro-2-[5-(1-isopropil-4-metoxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carbonil)furán-2-ilmetil]benzoico (609 mg, rendimiento: 77%).

- 35 RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 1,23(6H, d, J=6,7Hz), 4,08(2H, s), 4,11(3H, s), 4,46(1H, sep, J=6,7Hz), 4,52(2H, s), 6,15(1H, d, J=3,3Hz), 7,20-7,27(1H, m), 7,30-7,36(2H, m), 7,78(1H, dd, J=9,3, 2,7Hz).

Se sintetizó el siguiente compuesto mediante el método anteriormente mencionado.

- 40 Ácido 2-[5-(1-isopropil-4-metoxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carbonil)furán-2-ilmetil]benzoico

RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,23(6H, d, J=6,8Hz), 4,03-4,16(4H, m), 4,08(2H, s), 4,10(3H, s), 4,45(1H, sep, J=6,8Hz), 4,56(2H, s), 6,15(1H, d, J=3,6Hz), 7,32(1H, d, J=3,6Hz), 7,34-7,42(2H, m), 7,54(1H, td, J=7,5, 1,5Hz), 8,11(1H, dd, J=7,2, 1,2Hz).

- (A-145) A una disolución en N,N-dimetilformamida (5 ml) del compuesto A-144 anteriormente mencionado (300 mg, 0,748 mmoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (215 mg, 1,12 mmoles), 1-hidroxi-1H-benzotriazol monohidratado (127 mg, 0,898 mmoles) y cloruro de amonio (60 mg, 1,12 mmoles), se le añadió trietilamina (0,16 ml, 1,12 mmoles) a 0°C, entonces se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico 2 N a la disolución, que se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto, se secó y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/alcohol metílico=40/1) dando 5-fluoro-2-[5-(1-isopropil-4-metoxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carbonil)furan-2-ilmetil]benzamida (82 mg, rendimiento: 27%) a partir del cual se produjo el compuesto (82 mg, 0,205 mmoles), 5-fluoro-2-[5-(4-hidroxi-1-isopropil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carbonil)furan-2-ilmetil]benzamida (39 mg, rendimiento: 49%) según el método sintético del compuesto (16).

Punto de fusión: 215-218°C

Análisis elemental como C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

- 15 Calc. (%) C, 62,17; H, 4,96; N, 7,25; F, 4,92.

Hallado (%) C, 62,14; H, 5,03; N, 7,18; F, 4,92.

RMN(DMSO)δ: 1,19(6H, d, J=6,6Hz), 4,10(2H, s), 4,25(1H, sep, J=6,6Hz), 4,31(2H, s), 6,29(1H, d, J=3,5Hz), 7,23-7,31(2H, m), 7,35-7,40(2H, m), 7,52(1H, s), 7,55(1H, d, J=3,5Hz), 7,90(1H, s).

Se sintetizó el siguiente compuesto mediante el método anteriormente mencionado.

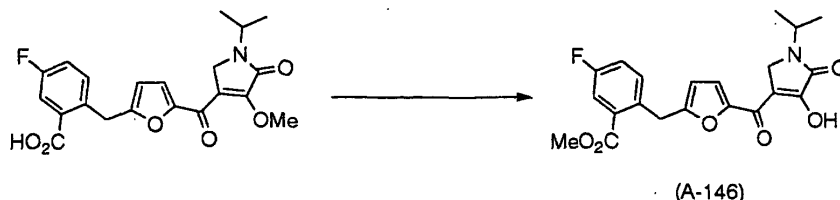
- 20 2-[5-(4-Hidroxi-1-isopropil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carbonil)furan-2-ilmetil]benzamida

Punto de fusión: 195-197°C

RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,26(6H, d, J=7,0Hz), 4,20(2H, s), 4,41(2H, s), 4,56(1H, sep, J=7,0Hz), 5,60(1H, s a), 5,83(1H, s a), 6,35(1H, d, J=3,9Hz), 7,31-7,39(3H, m), 7,43-7,50(1H, m), 7,53-7,58(1H, m).

Compuesto A-146

- 25 Metilo del ácido 5-fluoro-2-[5-(4-hidroxi-1-isopropil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carbonil)furan-2-ilmetil]benzoico



- (A-146) A una disolución en alcohol metílico (2 ml)-éter (4 ml) del compuesto anteriormente mencionado, ácido 5-fluoro-2-[5-(1-isopropil-4-metoxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxil)furan-2-ilmetil]benzoico, se le añadió una disolución en éter de diazometano a 0°C, hasta que la espuma desapareció. Se agitó la mezcla de reacción durante 10 minutos, que luego se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo=2/1-1/1) dando éster metílico del ácido 5-fluoro-2-[5-(1-isopropil-4-metoxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carbonil)furan-2-ilmetil]benzoico (187 mg, rendimiento: 60%) a partir del cual se produjo el compuesto (187 mg, 0,451 mmoles), éster metílico del ácido 5-fluoro-2-[5-(4-hidroxi-1-isopropil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carbonil)furan-2-ilmetil]benzoico (121 mg, rendimiento: 70%) según el método sintético del compuesto (16).

- 35 Punto de fusión: 110-111°C

Análisis elemental como C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>FNO<sub>6</sub>

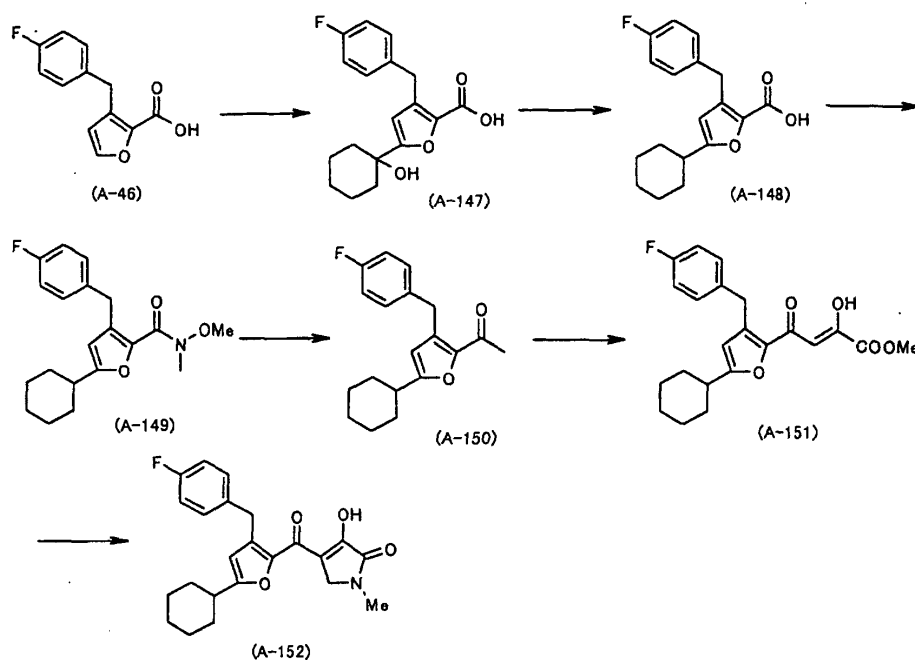
Calc. (%) C, 62,84; H, 5,02; N, 3,49; F, 4,73.

Hallado (%) C, 62,99; H, 5,15; N, 3,43; F, 4,66.

- 40 RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,25(6H, d, J=6,8Hz), 3,87(3H, s), 4,14(2H, s), 4,50(2H, s), 4,56(1H, sep, J=6,8Hz), 6,30(1H, d, J=3,4Hz), 7,20-7,29(1H, m), 7,31-7,37(1H, m), 7,33(1H, d, J=3,4Hz), 7,72(1H, dd, J=9,1, 2,7Hz).

Compuesto A-152

4-[5-Ciclohexil-3-(4-fluorobencil)furan-2-carbonil]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona



(A-147) A una disolución en tetrahidrofurano (14 ml) de diisopropilamina (1,54 ml, 11 mmoles) con enfriamiento con nieve carbónica, se le añadió n-butil-litio 1,58 M (7,0 ml, 11 mmoles), entonces se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos, a la que se le añadió gota a gota una disolución en tetrahidrofurano (7 ml) del compuesto A-46 anteriormente mencionado (1,10 g, 5,0 mmoles) durante 10 minutos. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora, a la que luego se le añadió ciclohexanona (0,62 ml, 6,0 mmoles) y se agitó durante 30 minutos. Se añadió ácido clorhídrico 2 N a la mezcla de reacción, que luego se extrajo 2 veces con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con ácido clorhídrico 2 N y salmuera, sucesivamente, entonces se secó con sulfato de sodio anhidro, que se evaporó dando un producto bruto (1,8 g) de ácido 3-(4-fluorobencil)-5-(1-hidrox ciclohexil)-2-furoico.

5 (A-148) Según el método de A-35, se sintetizó un producto bruto (1,6 g) de ácido 5-ciclohexil-3-(4-fluorobencil)-2-furoico a partir del producto bruto A-147 anteriormente mencionado.

(A-149) Según el método de A-36, se sintetizó metoximetilamida del ácido 5-ciclohexil-3-(4-fluorobencil)-2-furoico (1,05 g, rendimiento total de 3 procedimientos: 61%) a partir del producto A-148 anteriormente mencionado.

15 RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 1,1-2,1(10H, m), 2,5-2,6(1H, m), 3,32(3H, s), 3,84(3H, s), 4,08(2H, s), 5,83(1H, d, J=0,9Hz), 6,93-6,98(2H, m), 7,21-7,25(2H, m).

(A-150) Según el método de A-37, se sintetizó 1-[5-ciclohexil-3-(4-fluorobencil)furan-2-il]etanona (860 mg, rendimiento: 99%) a partir del compuesto A-149 anteriormente mencionado (1,0 g, 2,9 mmoles).

RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 1,2-2,1(10H, m), 2,46(3H, s), 2,5-2,7(1H, m), 4,13(2H, s), 5,89(1H, s), 6,93-6,98(2H, m), 7,18-7,22(2H, m).

20 (A-151) Según el método de A-18, se sintetizó éster metílico del ácido 4-[5-ciclohexil-3-(4-fluorobencil)furan-2-il]-2-hidroxi-4-oxo-2-butenoico (709 mg, rendimiento: 65%) a partir del compuesto A-150 anteriormente mencionado (850 mg, 2,83 mmoles).

RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 1,1-2,1(10H, m), 2,64(1H, m), 3,94(3H, s), 4,20(2H, s), 5,97(1H, s), 6,95-7,01(2H, m), 6,98(1H, s), 7,19-7,24(2H, m).

25 (A-152) Según el método de A-19, se sintetizó 4-[5-ciclohexil-3-(4-fluorobencil)furan-2-carbonil]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona (102 mg, rendimiento: 34%) a partir del compuesto A-151 anteriormente mencionado (290 mg, 0,75 mmoles).

Punto de fusión: 175-176°C

Análisis elemental como C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>FNO<sub>4</sub>

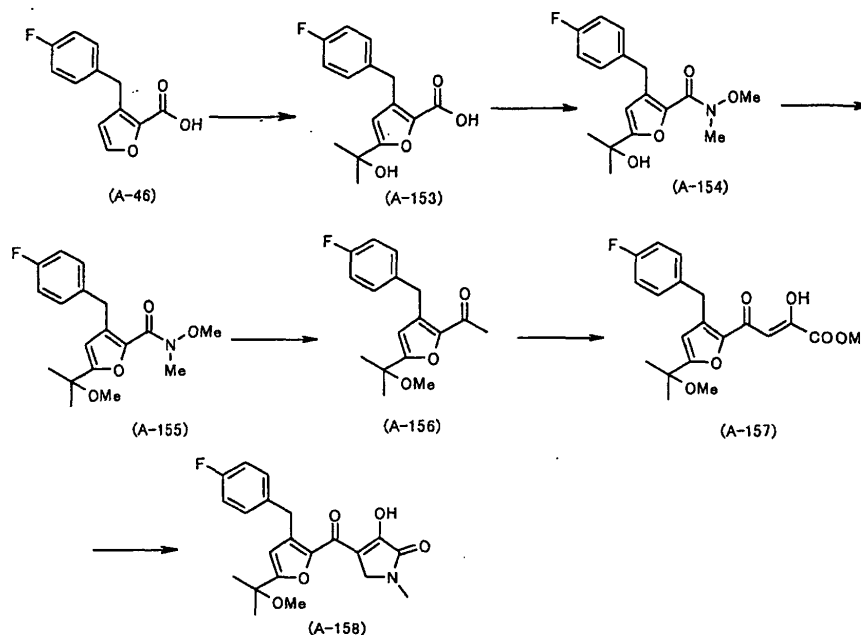
30 Calc. (%) C, 69,51; H, 6,09; N, 3,52; F, 4,78.

Hallado (%) C, 69,45; H, 6,11; N, 3,57; F, 4,69.

RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 1,20-2,05(10H, m), 2,65(1H, m), 3,20(3H, s), 4,22(2H, s), 4,42(2H, s), 6,02(1H, s), 6,96-7,02(2H, m), 7,21-7,25(2H, m).

Compuesto A-158

5 4-[3-(4-Fluorobencil)-5-(1-metoxi-1-metiletil)furan-2-carbonil]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona



10 (A-153) A una disolución en tetrahidrofurano (28 ml) de diisopropilamina (3,1 ml, 22 mmoles) con enfriamiento con nieve carbónica, se le añadió n-butil-litio 1,58 M (14 ml, 22 mmoles), entonces se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos, a la que se le añadió gota a gota una disolución en tetrahidrofurano (7 ml) del compuesto A-46 anteriormente mencionado (2,2 g, 10 mmoles) durante 10 minutos. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora, a la que luego se le añadió acetona (1 ml) y se agitó durante 30 minutos. Se añadió ácido clorhídrico 2 N a la mezcla de reacción, que luego se extrajo 2 veces con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con ácido clorhídrico 2 N y salmuera, sucesivamente, entonces se secó con sulfato de sodio anhidro, que se evaporó dando un producto bruto (3,07 g) de ácido 3-(4-fluorobencil)-5-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-furoico.

15 (A-154) Según el método de A-36, se sintetizó metoximetilamida del ácido 3-(4-fluorobencil)-5-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-furoico (1,97 g, rendimiento total de 2 procedimientos: 61%) a partir del producto bruto A-153 anteriormente mencionado.

RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 1,56(6H, s), 3,31(3H, s), 3,84(3H, s), 4,07(2H, s), 6,06(1H, s), 6,93-6,99(2H, m), 7,21-7,25(2H, m).

20 (A-155) A una disolución en N,N-dimetilformamida (8 ml) del compuesto A-154 anteriormente mencionado (964 mg, 3,0 mmoles), se le añadieron sucesivamente hidruro de sodio al 60% (144 mg, 3,6 mmoles) y yodometano (0,28 ml, 4,5 mmoles) con enfriamiento con hielo, entonces se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas, a la que se le añadió sucesivamente agua y ácido clorhídrico 2 N. Se extrajo la mezcla de reacción 2 veces con acetato de etilo, entonces se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, sucesivamente, que se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó la mezcla de reacción, entonces se trató el producto bruto con cromatografía en columna de gel de sílice dando metoximetilamida del ácido 3-(4-fluorobencil)-5-(1-metoxi-1-metiletil)-2-furoico (774 mg, rendimiento: 77%).

25 RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 1,50(6H, s), 3,07 (3H, s), 3,32(3H, s), 3,87(3H, s), 4,09(2H, s), 6,09(1H, s), 6,94-7,00(2H, m), 7,21-7,26(2H, m).

30 (A-156) Según el método de A-37, se sintetizó 1-[3-(4-fluorobencil)-5-(1-metoxi-1-metiletil)furan-2-il]etanona (624 mg, rendimiento: 95%) a partir de A-155 anteriormente mencionado (760 mg, 2,27 mmoles).

RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 1,52(6H, s), 2,51(3H, s), 3,10(3H, s), 4,15(2H, s), 6,15(1H, s), 6,94-7,00(2H, m), 7,18-7,23(2H, m).

(A-157) Según el método de A-18, se sintetizó un producto bruto (822 mg) de éster metílico del ácido 4-[3-(4-fluorobencil)-5-(1-metoxi-1-metiletil)furan-2-il]-2-hidroxi-4-oxo-2-butenoico a partir del compuesto A-156 anteriormente mencionado (620 mg, 2,10 mmoles).

5 RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 1,54(6H, s), 3,11(3H, s), 3,94(3H, s), 4,22(2H, s), 6,22(1H, s), 6,97-7,02(2H, m), 7,01(1H, s), 7,20-7,24(2H, m).

(A-158) Según el método de A-19, se sintetizó 4-[3-(4-fluorobencil)-5-(1-metoxi-1-metiletil)furan-2-carbonil]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona (143 mg, rendimiento: 34%) a partir del producto bruto A-157 anteriormente mencionado (410 mg, 1,09 mmoles).

Punto de fusión: 144-145°C

10 Análisis elemental como C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>FNO<sub>5</sub>

Calc. (%) C, 65,11; H, 5,72; N, 3,62; F, 4,90.

Hallado (%) C, 65,00; H, 5,63; N, 3,62; F, 4,67.

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 1,54(6H, s), 3,09(3H, s), 3,19(3H, s), 4,24(2H, s), 4,45(2H, d, J=0,6Hz), 6,25(1H, s), 6,97-7,03(2H, m), 7,21-7,26(2H, m).

15 Se sintetizó 1-etil-4-[3-(4-fluorobencil)-5-(1-metoxi-1-metiletil)furan-2-carbonil]-3-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona (187 mg, rendimiento: 47%) a partir del producto bruto A-157 anteriormente mencionado (376 mg, 1,0 mmoles).

Punto de fusión: 146-148°C

Análisis elemental como C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>FNO<sub>5</sub>

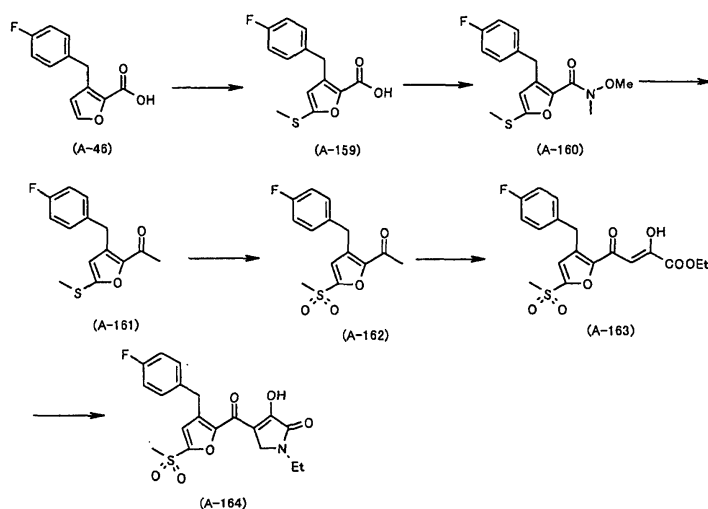
Calc. (%) C, 65,82; H, 6,03; N, 3,49; F, 4,73.

20 Hallado (%) C, 65,78; H, 6,00; N, 3,45; F, 4,55

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 1,27(3H, t, J=7,2Hz), 1,54(6H, s), 3,09(3H, s), 3,65(2H, q, J=7,2Hz), 4,24(2H, s), 4,45(2H, s), 6,24(1H, s), 6,97-7,02(2H, m), 7,21-7,25(2H, m).

Compuesto A-164

1-Etil-4-[3-(4-fluorobencil)-5-metanosulfonilfuran-2-carbonil]-3-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona



25

(A-159) A una disolución en tetrahidrofurano (30 ml) de diisopropilamina (3,4 ml, 24 mmoles) con enfriamiento con nieve carbónica, se le añadió n-butil-litio 1,58 M (15 ml, 24 mmoles), entonces se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos, a la que se le añadió gota a gota una disolución en tetrahidrofurano (10 ml) del compuesto A-46 anteriormente mencionado (2,2 g, 10 mmoles) durante 10 minutos. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora, a la que luego se le añadió disulfuro de dimetilo (0,9 ml, 10 mmoles) y se agitó durante 30 minutos. Se añadió ácido clorhídrico 2 N a la mezcla de reacción, que luego se extrajo 2 veces con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con ácido clorhídrico 2 N y salmuera, sucesivamente, entonces se secó con sulfato de sodio anhidro, que se evaporó dando un producto bruto (2,82 g) de ácido 3-(4-fluorobencil)-5-metilsulfanil-2-furoico.

30

(A-160) Según el método de A-36, se sintetizó metoximetilamida del ácido 3-(4-fluorobencil)-5-metilsulfanil-2-furoico (3,14 g) a partir del producto bruto A-159 anteriormente mencionado.

(A-161) Según el método de A-37, se sintetizó 1-[3-(4-fluorobencil)-5-metilsulfanilfuran-2-il]etanona (2,44 g) a partir del producto bruto A-160 anteriormente mencionado.

- 5 (A-162) A una disolución en cloruro de metileno (6 ml) del producto bruto A-161 anteriormente mencionado (1,06 g, 4 mmoles) con enfriamiento con hielo, se le añadió gota a gota una disolución en cloruro de metileno (8 ml) de ácido m-cloroperbenzoico al 80% (1,73 g, 8 mmoles) durante 10 minutos, entonces se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos, a la que se le añadió ácido m-cloroperbenzoico al 80% (863 mg, 4 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas, entonces se separó el cristal por filtración. Se evaporó el filtrado, entonces se disolvió el residuo en acetato de etilo, que se lavó 3 veces con disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio saturada y 1 vez con salmuera, que entonces se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó la mezcla de reacción dando un producto bruto, que se trató con cromatografía en columna de gel de sílice dando 1-[3-(4-fluorobencil)-5-metanosulfonilfuran-2-il]etanona (942 mg, rendimiento total de 4 procedimientos: 64%).

RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 2,59(3H, s), 3,19(3H, s), 4,17(2H, s), 6,95(1H, s), 6,97-7,03(2H, m), 7,17-7,21(2H, m).

- 15 (A-163) Según el método de A-18, se sintetizó un producto bruto (213 mg) de éster etílico del ácido 4-[3-(4-fluorobencil)-5-metanosulfonilfuran-2-il]-2-hidroxi-4-oxo-2-butenico a partir del compuesto A-162 anteriormente mencionado (148 mg, 0,5 mmoles).

RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 1,42(3H, t, J=7,1Hz), 3,21(3H, s), 4,25(2H, s), 4,43(2H, q, J=7,2Hz), 6,99-7,05(2H, m), 6,99(1H, s), 7,05(1H, s), 7,18-7,23(2H, m).

- 20 (A-164) Según el método de A-19, se sintetizó 1-etil-4-[3-(4-fluorobencil)-5-metanosulfonilfuran-2-carbonil]-3-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona (69 mg, rendimiento: 34%) a partir del producto bruto A-163 anteriormente mencionado (213 mg, 0,5 mmoles).

Punto de fusión: 154-157°C

Análisis elemental como C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>FNO<sub>6</sub>S

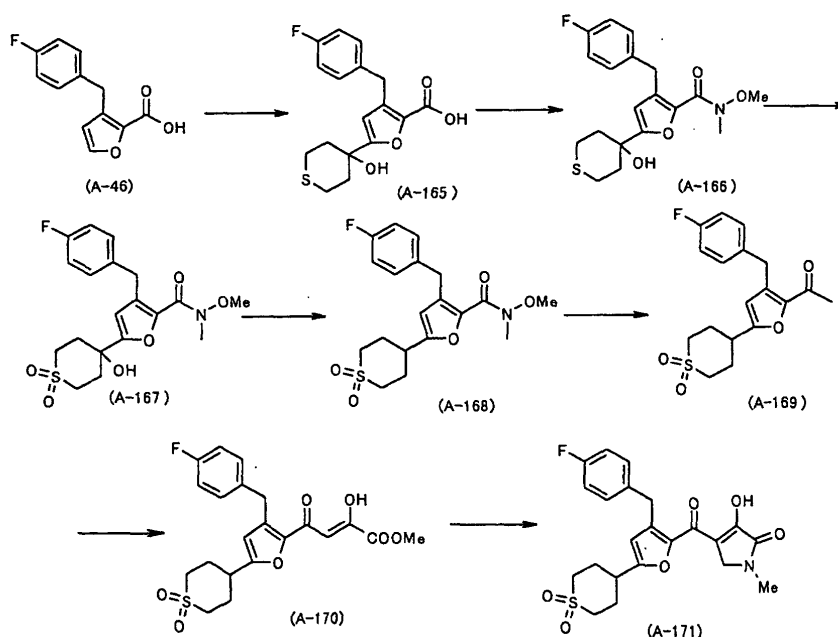
- 25 Calc. (%) C, 56,01; H, 4,45; N, 3,44; F, 4,66; S, 7,87.

Hallado (%) C, 55,77; H, 4,36; N, 3,39; F, 4,43; S, 7,69.

RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 1,28(3H, t, J=7,1Hz), 3,19(3H, s), 3,65(2H, q, J=7,2Hz), 4,27(2H, s), 4,48(2H, s), 7,00-7,05(2H, m), 7,02(1H, s), 7,20-7,25(2H, m).

Compuesto A-171

- 30 4-[3-(4-Fluorobencil)-5-(1,1-dioxotetrahidropirran-4-il)furan-2-carbonil]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona



- 5 (A-165) A una disolución en tetrahidrofurano (30 ml) de diisopropilamina (3,08 ml, 22 mmoles) con enfriamiento con nieve carbónica, se le añadió n-butil-litio 1,57 M (14 ml, 22 mmoles), entonces se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos, a la que se le añadió gota a gota una disolución en tetrahidrofurano (10 ml) del compuesto A-46 anteriormente mencionado (2,2 g, 10 mmoles) durante 10 minutos. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora, a la que luego se le añadió tetrahidrotiopiran-4-ona (1,39 g, 12 mmoles) y se agitó durante 30 minutos. Se añadió ácido clorhídrico 2 N a la mezcla de reacción, que entonces se extrajo 2 veces con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con ácido clorhídrico 2 N y salmuera, sucesivamente, entonces se secó con sulfato de sodio anhidro, que se evaporó dando un producto bruto (3,95 g) de ácido 3-(4-fluorobencil)-5-(4-hidroxitetrahidrotiopiran-4-il)-2-furoico.
- 10 (A-166) Según el método de A-36, se sintetizó metoximetilamida del ácido 3-(4-fluorobencil)-5-(4-hidroxitetrahidrotiopiran-4-il)-2-furoico (2,97 g, rendimiento total de 2 procedimientos: 78%) a partir del compuesto A-165 anteriormente mencionado.
- RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 2,15-2,19(4H, m), 2,43-2,51(2H, m), 3,00-3,09(2H, m), 3,31(3H, s), 3,83(3H, s), 4:07(2H, s), 6,07 (1H, s), 6,93-6,99(2H, m), 7,19-7,24(2H, m).
- 15 (A-167) A una disolución en cloruro de metileno (20 ml) del producto bruto A-166 anteriormente mencionado (2,86 g, 7,54 mmoles) con enfriamiento con hielo, se le añadió gota a gota una disolución en cloruro de metileno (20 ml) de ácido m-cloroperbenzoico al 80% (3,11 g, 18 mmoles) durante 15 minutos, entonces se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas, a la que se le añadió ácido m-cloroperbenzoico al 80% (650 mg, 3,77 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora, entonces se separó el cristal por filtración. Se evaporó el filtrado, entonces se disolvió el residuo en acetato de etilo, que se lavó 3 veces con disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio saturada y 1 vez con salmuera, que entonces se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó la mezcla de reacción dando un producto bruto, que se cristalizó en diisopropil éter-acetona dando metoximetilamida del ácido 3-(4-fluorobencil)-5-(4-hidroxil-1,1-dioxotetrahidrotiopiran-4-il)-2-furoico (2,63 g, rendimiento: 85%).
- 20 RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 2,30-2,37(2H, m), 2,51-2,61(2H, m), 2,88-2,94(2H, m), 3,30(3H, s), 3,46(2H, dt, J=3,3, 13,5Hz), 3,81(3H, s), 4,03(2H, s), 6,12(1H, s), 6,94-6,99(2H, m), 7,17-7,22(2H, m).
- 25 (A-168) Según el método de A-35, se sintetizó metoximetilamida del ácido 3-(4-fluorobencil)-5-(1,1-dioxotetrahidrotiopiran-4-il)-2-furoico (1,53 g, rendimiento: 97%) a partir del compuesto A-167 anteriormente mencionado (1,65 g, 4,0 mmoles).
- RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 2,29-2,43(4H, m), 2,90-3,16(5H, m), 3,32(3H, s), 3,81(3H, s), 4,07(2H, s), 5,95(1H, s), 6,94-7,00 (2H, m), 7,19-7,24(2H, m).
- 30 (A-169) Según el método de A-37, se sintetizó 1-[3-(4-fluorobencil)-5-(1,1-dioxotetrahidrotiopiran-4-il)furano-2-il]etanona (1,14 g, rendimiento: 92%) a partir del compuesto A-168 anteriormente mencionado (1,40 g, 3,54 mmoles).
- RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 2,31-2,43(4H, m), 2,47(3H, s), 2,91-3,17(5H, m), 4,13(2H, s), 6,00(1H, s), 6,94-7,00(2H, m), 7,16-7,21(2H, m).
- 35 (A-170) Según el método de A-18, se sintetizó éster etílico del ácido 4-[3-(4-fluorobencil)-5-(1,1-dioxotetrahidrotiopiran-4-il)furano-2-il]-2-hidroxil-4-oxo-2-butenoico (286 mg, rendimiento: 66%) a partir del compuesto A-169 anteriormente mencionado (350 mg, 1,0 mmol).
- RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 2,28-2,48(4H, m), 2,94-3,18(5H, m), 3,95(3H, s), 4,20(2H, s), 6,07(1H, s), 6,94(1H, s), 6,97-7,02 (2H, m), 7,18-7,23(2H, m).
- 40 (A-171) Según el método de A-19, se sintetizó 4-[3-(4-fluorobencil)-5-(1,1-dioxotetrahidrotiopiran-4-il)furano-2-carbonil]-3-hidroxil-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona (69 mg, rendimiento: 34%) a partir del compuesto A-170 anteriormente mencionado (175 mg, 0,4 mmoles).
- Punto de fusión: 200-203°C
- Análisis elemental como C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>FNO<sub>6</sub>S
- Calc. (%) C, 59,05; H, 4,96; N, 3,13; F, 4,25; S, 7,17.
- 45 Hallado (%) C, 58,67; H, 4,85; N, 2,95; F, 4,06; S, 7,05.
- RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 2,29-2,45(4H, m), 2,93-3,15(5H, m), 3,20(3H, s), 4,23(2H, s), 4,40(2H, s), 6,12(1H, s), 6,97-7,03 (2H, m), 7,19-7,24(2H, m).
- Según el mismo método, se sintetizó 1-etil-4-[3-(4-fluorobencil)-5-(1,1-dioxotetrahidrotiopiran-4-il)furano-2-carbonil]-3-hidroxil-1,5-dihidropirrol-2-ona (55 mg, rendimiento: 52%) a partir del compuesto A-170 anteriormente mencionado (100 mg, 0,23 mmoles).
- 50 Punto de fusión: 213-216°C

Análisis elemental como  $C_{23}H_{24}FNO_6S \cdot 0,2H_2O$

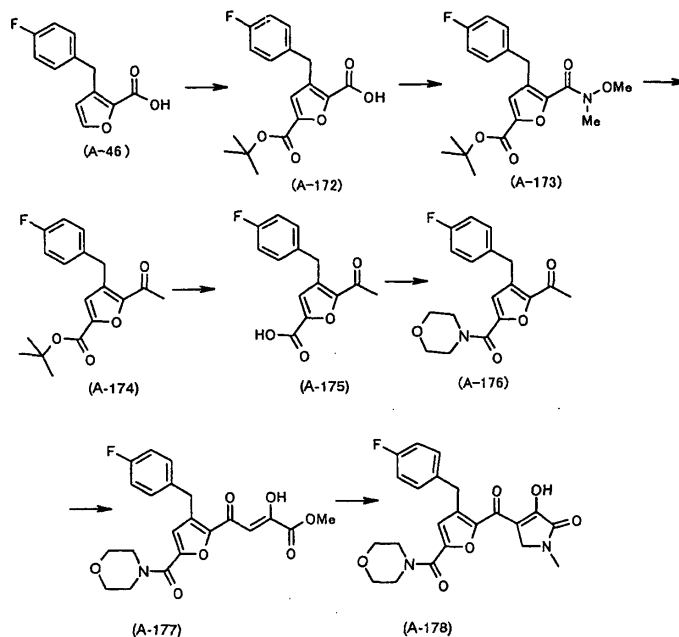
Calc. (%) C, 59,39; H, 5,29; N, 3,01; F, 4,08; S, 6,89.

Hallado (%) C, 59,22; H, 5,20; N, 2,91; F, 3,95; S, 6,76.

5 RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 1,29(3H, t, J=7,2Hz), 2,35-2,43(4H, m), 2,95-3,19(5H, m), 3,65(2H, q, J=7,2Hz), 4,23(2H, s), 4,40 (2H, s), 6,12(1H, s), 6,97-7,03(2H, m), 7,19-7,24(2H, m).

Compuesto A-178

4-[3-(4-Fluorobencil)-5-(morfolin-4-carbonil)furan-2-carbonil]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona



10 (A-172) A una disolución en tetrahidrofurano (75 ml) de diisopropilamina (8,41 ml, 60 mmoles) en gas nitrógeno con enfriamiento con acetona-nieve carbónica (-70°C), se le añadió gota a gota una disolución (1,58 M) de n-butil-litio-hexano (38 ml, 60 mmoles) (preparación LDA) durante 20 minutos, entonces se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos, a la que se le añadió gota a gota una disolución en tetrahidrofurano (35 ml) de ácido 3-(4-fluorobencil)furan-2-carboxílico (A-46) (5,505 g, 25 mmoles) durante 20 minutos. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora, entonces se añadió gota a gota una disolución en tetrahidrofurano (25 ml) de éster di-*t*-butílico del ácido carbónico (19,3 g, 88,4 mmoles) durante 15 minutos, que se agitó durante 1,5 horas. Se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos con enfriamiento con hielo, entonces se añadió gota a gota agua (100 ml) y se agitó durante 20 minutos. Se extrajo la mezcla de reacción con dietil éter (300 ml)-agua (200 ml), entonces se extrajo la fase de éter 4 veces con hidróxido de sodio 2 N (15 ml) y agua (50 ml). Se enfrió la fase alcalina con hielo, a la que se le añadió ácido clorhídrico 2 N (105 ml), que entonces se extrajo con acetato de etilo (300 ml), se lavó con agua (100 ml) y se secó con sulfato de magnesio. Se evaporó la mezcla de reacción a presión reducida dando un producto bruto de éster 5-*tert*-butílico del ácido 3-(4-fluorobencil)furan-2,5-dicarboxílico (A-172) (7,70 g, rendimiento: 96,1%).

25 (A-173) Se suspendió una mezcla de éster 5-*tert*-butílico del ácido 3-(4-fluorobencil)furan-2,5-dicarboxílico (A-172) (7,70 g, 24,04 mmoles), N,O-dimetilhidroxilamina del ácido clorhídrico (2,93 g, 30 mmoles) y hidroxibenzotriazol (4,05 g, 30 mmoles) en diclorometano (250 ml) a temperatura ambiente, a la que se le añadieron trietilamina (4,25 ml, 30,5 mmoles) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida del ácido clorhídrico (5,75 g, 30 mmoles), sucesivamente. Se agitó la mezcla de reacción, entonces se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente, a la que se le añadió acetato de etilo, entonces se evaporó el diclorometano a presión reducida. A la disolución de acetato de etilo, se le añadieron agua helada y disolución acuosa de bicarbonato de sodio saturada (80 ml), y se extrajo la mezcla, se lavó y se secó con sulfato de magnesio. Se evaporó la mezcla de reacción a presión reducida, entonces se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetona=19:1) dando éster *tert*-butílico del ácido 4-(4-fluorobencil)-5-(metoximetilcarbamoil)furan-2-carboxílico (3,901 g, rendimiento: 44,6%) a partir del eluyente n-hexano.

Punto de fusión: 103-107°C

35 RMN(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1,55(9H, s), 3,33(3H, s), 3,93(3H, s), 4,09(2H, s), 6,83(1H, s), 6,94-7,01(2H, m), 7,20-7,25(2H, m).



(A-174) A una disolución en tetrahidrofurano (40 ml) del compuesto A-173 anteriormente mencionado (3,80 g, 10,46 mmoles) en gas nitrógeno con enfriamiento con acetona-nieve carbónica (-30°C), se le añadió gota a gota disolución (1 M) en tetrahidrofurano de bromuro de metilmagnesio (15,7 ml, 15,7 mmoles) durante 10 minutos, entonces se agitó la mezcla de reacción durante 40 minutos, a la que se le añadió gota a gota disolución (1 M) en tetrahidrofurano de bromuro de metilmagnesio (18,8 ml, 18,8 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante 1,5 horas, entonces se vertió la mezcla de reacción en agua helada, a la que se le añadió acetato de etilo y ácido clorhídrico 2 N (17,3 ml, 34,5 mmoles), entonces se extrajo. Se lavó el extracto con agua, entonces se secó con sulfato de magnesio, que se evaporó a presión reducida. Se añadió n-hexano (8 ml) al residuo cristalino (3,375 g) con enfriamiento con hielo dando un polvo incoloro cristalino de éster terc-butílico del ácido 5-acetil-4-(4-fluorobencil)furan-2-carboxílico (2,906 g, rendimiento: 87,3%). Se purificó el filtrado con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetona=24:1) dando A-174 (200 mg, rendimiento: 6,0%) que se trató de manera similar con n-hexano.

Punto de fusión: 102-103°C

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 1,56(9H, s), 2,58(3H, s), 4,16(2H, s), 6,83(1H, s), 6,95-7,01(2H, m), 7,16-7,21(2H, m).

(A-175) A una disolución en diclorometano (20 ml) del compuesto A-174 anteriormente mencionado (1,273 g, 4,0 mmoles) a temperatura ambiente, se le añadió ácido trifluoroacético (12 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 1,5 horas, entonces se evaporó a presión reducida. Se añadió tolueno al residuo y se evaporó. Se realizó esta operación 2 veces. Se añadió N-hexano al residuo cristalino dando un polvo incoloro de ácido 5-acetil-4-(4-fluorobencil)furan-2-carboxílico (1,004 g, rendimiento: 95,7%).

Punto de fusión: 143-144°C

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 2,61(3H, s), 4,18(2H, s), 6,96-7,02(2H, m), 7,07(1H, s), 7,17-7,22(2H, m).

(A-176) A una suspensión en diclorometano (10 ml) del compuesto A-175 anteriormente mencionado (262 mg, 1,0 mmol) e hidroxibenzotriazol (162 mg, 1,2 mmoles) a temperatura ambiente, se le añadieron morfolina (0,105 ml, 1,2 mmoles) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida del ácido clorhídrico (230 mg, 1,2 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas, entonces se evaporó a presión reducida. Se añadieron agua helada y acetato de etilo al residuo (776 mg), que se lavó con ácido clorhídrico 2 N (0,5 ml, 1 mmol), disolución acuosa de bicarbonato de sodio saturada y agua, sucesivamente. Se secó la mezcla de reacción con sulfato de magnesio, entonces se evaporó a presión reducida dando un aceite verde amarillento de 1-[3-(4-fluorobencil)-5-(morfolin-4-carbonil)furan-2-il]etanona (343 mg, 103%).

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 2,53(3H, s), 3,70-3,85(8H, m), 4,16(2H, s), 6,81(1H, s), 6,94-7,00(2H, m), 7,17-7,22(2H, m).

Se sintetizó dietilamida del ácido 5-acetil-4-(4-fluorobencil)furan-2-carboxílico (rendimiento: 91,8%), mediante el método anteriormente mencionado.

Punto de fusión: 74-75°C

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 1,15-1,40(6H, m), 2,53(3H, s), 3,40-3,65(4H, m), 4,16(2H, s), 6,85(1H, s), 6,94-6,99(2H, m), 7,18-7,22(2H, m).

(A-177) Según el método de A-18, se sintetizó un cristal amarillo de éster metílico del ácido 4-[3-(4-fluorobencil)-5-(morfolin-4-carbonil)furan-2-il]-2-hidroxi-4-oxo-2-butenoico (407 mg, rendimiento: 97,6%) a partir del compuesto A-176 anteriormente mencionado (343 mg, 1,0 mmol).

Punto de fusión: 143-146°C

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 3,73-3,83(8H, m), 3,95(3H, s), 4,23(2H, s), 6,84(1H, s), 6,97-7,03(3H, m), 7,18-7,25(2H, m).

Se sintetizó un cristal en polvo amarillo de éster metílico del ácido 4-[5-dietilcarbamoilo-3-(4-fluorobencil)furan-2-il]-2-hidroxi-4-oxo-2-butenoico (rendimiento: 93,1%), mediante el método anteriormente mencionado.

Punto de fusión: 128-130°C

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 1,15-1,45(6H, m), 3,45-3,65(4H, m), 3,94(3H, s), 4,23(2H, s), 6,91(1H, s), 6,96-7,03(3H, m), 7,19-7,24(2H, m).

(A-178) Según el método de A-19, se sintetizó un cristal amarillo de 4-[3-(4-fluorobencil)-5-(morfolin-4-carbonil)furan-2-carbonil]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona (237 mg, rendimiento: 57,5%) a partir del compuesto A-177 anteriormente mencionado (401 mg, 0,961 mmoles).

Punto de fusión: 209-211°C (dec)

Análisis elemental como C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>

Calc. (%) C, 61,68; H, 4,94; N, 6,54; F, 4,43.

Hallado (%) C, 61,33; H, 4,92; N, 6,36; F, 4,34.

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,19(3H, s), 3,75(8H, sa), 4,27(2H, s), 4,47(2H, s), 6,69(1H, s), 6,98-7,03(2H, m), 7,20-7,25(2H, m).

5 (A-178-a) Se sintetizó un cristal prismático ocre de dietilamida del ácido 4-(4-fluorobencil)-5-(4-hidroxi-1-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carbonil)furan-2-carboxílico (rendimiento: 36,5%), mediante el método anteriormente mencionado.

Punto de fusión: 122-123°C

Análisis elemental como C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

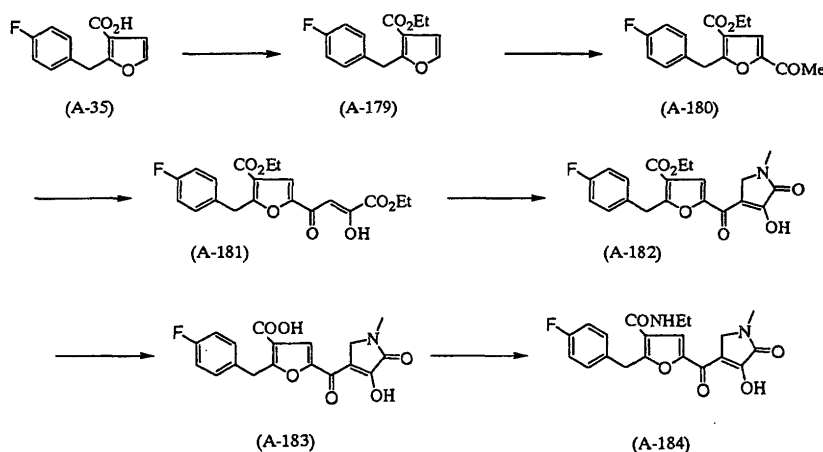
Calc. (%) C, 63,76; H, 5,59; N, 6,76; F, 4,58.

10 Hallado (%) C, 63,63; H, 5,58; N, 6,61; F, 4,44

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,25(6H, t, J=6,9Hz), 3,18(3H, s), 3,53(4H, q, J=6,9Hz), 4,27(2H, s), 4,51(2H, s), 6,64(1H, s), 6,97-7,03(2H, m), 7,20-7,27(2H, m).

Compuesto A-184

Etilamida del ácido 2-(4-fluorobencil)-5-(4-hidroxi-1-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carbonil)furan-3-carboxílico



15 (A-179) A una disolución en etanol (40 ml) del compuesto A-35 anteriormente mencionado (3,55 g, 16,1 mmoles), se le añadió ácido sulfúrico conc. (0,1 ml), entonces se realizó la deshidratación durante 9 horas a reflujo. Se dejó reposar la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente, entonces se evaporó. Se disolvió el residuo en acetato de etilo, que se lavó con disolución de hidrogenocarbonato de sodio saturada, se secó y se evaporó a presión reducida dando un producto bruto de éster etílico del ácido 2-(4-fluorobencil)furan-3-carboxílico (4,18 g, rendimiento: 100%).

20 RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,35(3H, t, J=7,2Hz), 4,31(2H, q, J=7,2Hz), 4,32(2H, s), 6,67(1H, d, J=2,1Hz), 6,94-7,00(2H, m), 7,22-7,27(3H, m).

25 (A-180) Se añadió cloruro de aluminio (11,2 g, 84 mmoles) al cloruro de metileno (30 ml), entonces se añadió al mismo una disolución de cloruro de metileno (5 ml) del compuesto A-179 anteriormente mencionado (4,18 g, 16,8 mmoles) con enfriamiento con hielo. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos, a la que se le añadió cloruro de acetilo (6,6 g, 84 mmoles), que luego se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se vertió la mezcla de reacción en agua helada, que se extrajo con cloruro de metileno, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio saturada, sucesivamente. Se secó la mezcla de reacción, que luego se evaporó a presión reducida dando un producto bruto de éster etílico del ácido 5-acetil-2-(4-fluorobencil)furan-3-carboxílico (4,54 g, rendimiento: 93%).

30 RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,37(3H, t, J=7,2Hz), 2,44(3H, s), 4,35(2H, q, J=7,2Hz), 4,38(2H, s), 6,94-7,00(2H, m), 7,26-7,31 (2H, m), 7,41(1H, s).

35 (A-181) Según el método del ejemplo A-18, se sintetizó éster etílico del ácido 5-(3-etoxicarbonil-3-hidroxiacrililoil)-2-(4-fluorobencil)furan-3-carboxílico (1,1 g, rendimiento: 82%) a partir del compuesto A-180 anteriormente mencionado (1,0 g, 3,44 mmoles).

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 1,38(3H, t, J=7,2Hz), 1,41(3H, t, J=7,2Hz), 4,35(2H, q, J=7,2Hz), 4,39(2H, q, J=7,2Hz), 4,41(2H, s), 6,84(1H, s), 6,97-7,03(2H, m), 7,26-7,31(2H, m), 7,57(1H, s).

- 5 (A-182) Según el método del ejemplo A-19, se sintetizó éster etílico del ácido 2-(4-fluorobencil)-5-(4-hidroxi-1-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carbonil)furan-3-carboxílico (850 mg, rendimiento: 86%) a partir del compuesto A-181 anteriormente mencionado (1,0 g, 2,56 mmoles).

Punto de fusión: 172-173°C

Análisis elemental como C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>FNO<sub>6</sub>

Calc. (%) C, 62,01; H, 4,68; N, 3,62; F, 4,90.

Hallado (%) C, 61,95; H, 4,45; N, 3,60; F, 4,73.

- 10 RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 1,40(3H, t, J=7,2Hz), 3,10(3H, s), 4,02(2H, s), 4,38(2H, q, J=7,2Hz), 4,45(2H, s), 7,03-7,10(2H, m), 7,26-7,31(2H, m), 7,61(1H, s).

- 15 (A-183) A una disolución en dioxano (20 ml) del compuesto A-182 anteriormente mencionado (500 mg, 1,29 mmoles), se le añadió una disolución de hidróxido de litio 1 N (3 ml) a 50°C durante 30 minutos, entonces se concentró la mezcla de reacción, se diluyó con agua, que se acidificó con ácido clorhídrico. Se extrajo la mezcla de reacción con cloroformo, se lavó, se secó y se evaporó a presión reducida dando un producto bruto (420 mg, rendimiento: 91%), que se cristalizó en alcohol metílico dando ácido 2-(4-fluorobencil)-5-(4-hidroxi-1-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carbonil)furan-3-carboxílico.

Punto de fusión: 255-258°C(descomp.)

Análisis elemental como C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>FNO<sub>6</sub>

- 20 Calc. (%) C, 60,17; H, 3,93; N, 3,90; F, 5,29.

Hallado (%) C, 59,86; H, 3,86; N, 3,80; F, 5,04.

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,99(3H, s), 4,09(2H, s), 4,42(2H, s), 7,13-7,19(2H, m), 7,29-7,34(2H, m), 7,85(1H, s), 13,22 (1H, sa).

- 25 (A-184) A una disolución en DMF (5 ml) del compuesto A-183 anteriormente mencionado (359 mg, 1 mmol), se le añadieron HOBt (13,5 mg, 0,1 mmoles) y WSCD (575 mg, 3 mmoles) en etilamina (2 mol/l en THF, 1,5 ml, 3 mmoles) con enfriamiento con hielo. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 horas, entonces se añadió agua para detener la reacción, que se extrajo con cloroformo, se lavó con agua, se secó y se evaporó a presión reducida. Se recristalizó el residuo cristalino en alcohol isopropílico dando etilamida del ácido 2-(4-fluorobencil)-5-(4-hidroxi-1-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carbonil)furan-3-carboxílico (91 mg, rendimiento: 24%).

- 30

Punto de fusión: 169-170°C

Análisis elemental como C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>O<sub>5</sub>FN<sub>2</sub>

Calc. (%) C: 62,17 H: 4,96 F: 4,92 N: 7,25

Hallado (%) C: 62,05 H: 4,89 F: 4,75 N: 7,22

- 35 <sup>1</sup>H-RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 1,26(3H, t, J=7,2Hz), 3,10(3H, s), 3,40-3,53(2H, m), 4,01(2H, s), 4,49(2H, s), 5,93(1H, sa), 7,03-7,08(2H, m), 7,25-7,33(2H, m), 7,41(1H, s).

Se sintetizó el siguiente compuesto mediante el método anteriormente mencionado.

(A-184-a) Bencilamida del ácido 2-(4-fluorobencil)-5-(4-hidroxi-1-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carbonil)furan-3-carboxílico

- 40 Punto de fusión: 181-184°C

Análisis elemental como C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>O<sub>5</sub>FN<sub>2</sub>

Calc. (%) C: 66,96 H: 4,72 F: 4,24 N: 6,25

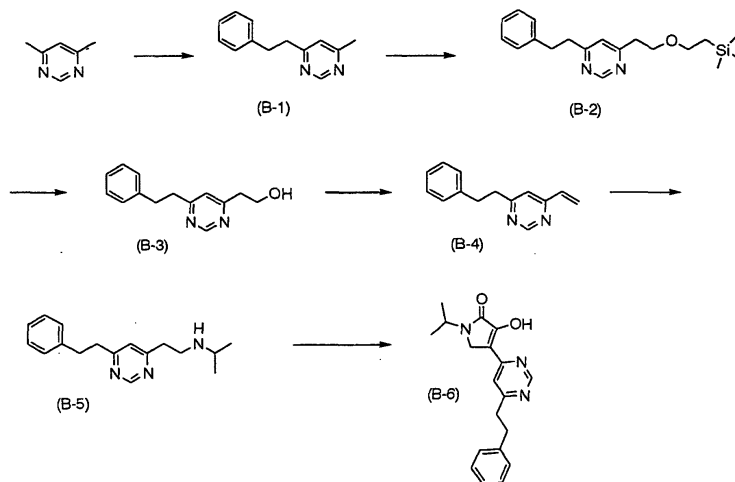
Hallado (%) C: 66,63 H: 4,64 F: 4,06 N: 6,12

- 45 <sup>1</sup>H-RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 3,9(3H, s), 4,00(2H, s), 4,51(2H, s), 4,62(2H, d, J=5,5Hz), 6,28(1H, sa), 7,02-7,08(2H, m), 7,26-7,42(8H, m).

## Compuestos de grupo B

## Compuesto B-6

## 3-Hidroxi-1-isopropil-4-(6-fenetilpirimidin-4-il)-1,5-dihidropirrol-2-ona



- 5 (B-1) Según el método de la referencia (documento WO01/17968), se sintetizó 4-metil-6-fenetilpirimidina.

(B-2) A una disolución en THF (100 ml) del compuesto B-1 anteriormente mencionado (19,8 g, 100 mmoles) a  $-78^{\circ}\text{C}$ , se le añadió gota a gota una disolución de n-butil-litio (100 mmoles), luego se añadió a la misma una disolución en THF (50 ml) de cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (16,7 g, 100 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos, a la que se le añadió una disolución acuosa de cloruro de amonio, entonces se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto, se secó y se evaporó dando una mezcla 9:1 (32,7 g, rendimiento: 100%) de 4-fenetil-6-[2-(2-trimetilsilaniletoksi)etil]pirimidina y 4-metil-6-[2-fenil-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)etil]pirimidina.

(4-Fenetil-6-[2-(2-trimetilsilaniletoksi)etil]pirimidina)

RMN( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -0,03(9H, s), 0,89(2H, dd,  $J=8,0$ , 8,0Hz), 2,95(2H, t,  $J=6,5$ Hz), 3,04(4H, s), 3,50(2H, dd,  $J=8,0$ , 8,0Hz), 3,75(2H, t,  $J=6,5$ Hz), 7,03(1H, d,  $J=1,2$ Hz), 7,18-7,31(5H, m), 9,05(1H, d,  $J=1,2$ Hz).

- 15 (B-3) A una disolución en 1,4-dioxano (50 ml) del compuesto B-2 anteriormente mencionado (32,7 g, 100 mmoles), se le añadió una disolución acuosa de ácido clorhídrico 5 N (100 ml), entonces se agitó la mezcla de reacción a  $60^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora, a la que se le añadió carbonato de sodio hasta que la disolución se volvió alcalina, entonces se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto, se secó y se evaporó dando un producto de mezcla bruta (23,6 g) de 2-(6-fenetilpirimidin-4-il)etanol y 2-(6-metilpirimidin-4-il)-3-fenilpropan-1-ol.

20 RMN( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,94(2H, t,  $J=5,5$ Hz), 3,06(4H, s), 4,00(2H, t,  $J=5,5$ Hz), 6,97(1H, d,  $J=1,2$ Hz), 7,16-7,31(5H, m), 9,05(1H, d,  $J=1,2$ Hz).

- 25 (B-4) A una disolución en cloroformo (100 ml) del producto bruto B-3 anteriormente mencionado (23,6 g), se le añadió piridina (15,8 g, 200 mmoles), a la que se le añadió anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico (28,2 g, 100 mmoles) con enfriamiento con hielo. Se agitó la mezcla de reacción durante 10 minutos, entonces se añadió a la misma una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (100 ml) y se evaporó el cloroformo a presión reducida. Se añadió 1,4-dioxano (50 ml) al residuo, entonces se añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio 5 N (50 ml) con enfriamiento con hielo. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos, que se extrajo con dietil éter. Se lavó el extracto, se secó y se evaporó a presión reducida, entonces se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano - acetato de etilo=5:1-1:1) dando 4-fenetil-6-vinilpirimidina (3,7 g, rendimiento: 18%).

30 RMN( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,07(4H, s), 5,67(1H, dd,  $J=10,7$ , 1,2Hz), 6,42(1H, dd,  $J=17,4$ , 1,2Hz), 6,68(1H, dd,  $J=10,4$ , 17,4Hz), 7,03(1H, d,  $J=1,2$ Hz), 7,17-7,32(5H, m), 9,09(1H, d,  $J=1,2$ Hz).

- 35 (B-5) A una disolución en etanol (3 ml) del compuesto B-4 anteriormente mencionado (316 mg, 1,5 mmoles), se le añadieron ácido acético (90 mg, 1,5 mmoles) e isopropilamina (266 mg, 4,5 mmoles), entonces se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante 3 horas. Se añadió a la misma disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, entonces se extrajo con cloroformo. Se lavó el extracto, se secó y se evaporó a presión reducida, entonces se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:alcohol metílico= 9:1) dando isopropil[2-(6-fenetilpirimidin-4-il)etil]amina (309 mg, rendimiento: 76%).

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 1,07(6H, d, J=6,3Hz), 2,85-3,06(9H, m), 6,96(1H, d, J=1,2Hz), 7,16-7,31(5H, m), 9,05(1H, d, J=1,2Hz).

Se sintetizaron los siguientes compuestos mediante el método anteriormente mencionado.

Metil[2-(6-fenetilpirimidin-4-il)etil]amina

5 RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 2,45(3H, s), 2,86-3,04(4H, m), 3,06(4H, s), 6,94(1H, d, J=1,2Hz), 7,16-7,31(5H, m), 9,05(1H, d, J=1,2Hz).

Bencil[2-(6-fenetilpirimidin-4-il)etil]amina

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 2,90-3,05(8H, m), 3,84(2H, s), 6,93(1H, d, J=0,9Hz), 7,15-7,33(5H, m), 9,03(1H, d, J=1,3Hz).

(1-Etilpropil)-[2-(6-fenetilpirimidin-4-il)etil]amina

10 RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 0,87(6H, t, J=7,5Hz), 1,45(4H, dq, J=7,6, 7,0Hz), 2,44(1H, tt, J=6,1, 5,8Hz), 2,89-3,06(8H, m), 6,99(1H, d, J=1,2Hz), 7,17-7,31(5H, m), 9,04(1H, d, J=1,2Hz).

Ciclohexil[2-(6-fenetilpirimidin-4-il)etil]amina

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 1,07-1,28(6H, m), 1,60-1,91(4H, m), 2,48(1H, m), 2,90(2H, t, J=6,7Hz), 3,01-3,06(6H, m), 6,96 (1H, d, J=1,2Hz), 7,16-7,31(5H, m), 9,05(1H, d, J=1,2Hz).

15 [2-(6-Fenetilpirimidin-4-il)etil]fenilamina

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 2,97-3,05(6H, m), 3,53(2H, t, J=6,4Hz), 6,65(2H, d, J=7,3Hz), 6,75(1H, t, J=7,3Hz), 6,92(1H, d, J=0,9Hz), 7,14-7,30(7H, m), 9,08(1H, d, J=1,2Hz).

Terc-butil[2-(6-fenetilpirimidin-4-il)etil]amina

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 1,19(9H, s), 2,99-3,06(8H, m), 6,97(1H, d, J=1,2Hz), 7,16-7,31(5H, m), 9,04(1H, d, J=1,2Hz).

20 O-terc-butil-N-[2-(6-fenetilpirimidin-4-il)etil]hidroxilamina

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 1,20(9H, s), 2,95(2H, s a), 3,04(4H, s), 3,27(2H, s a), 6,99(1H, d, J=1,2Hz), 7,16-7,31(5H, m), 9,04(1H, d, J=1,2Hz).

25 (B-6) A una disolución en etanol (1,5 ml) del compuesto B-5 anteriormente mencionado (269 mg, 1 mmol), se le añadieron éster dietílico del ácido oxálico (175 mg, 1,2 mmoles) y etóxido de sodio (4,5 mmol, disolución en etanol al 20%), entonces se calentó la mezcla de reacción a 60°C durante 5 horas. Se añadió disolución acuosa de cloruro de amonio a la disolución, que se extrajo con cloroformo. Se lavó el extracto, se secó y se evaporó a presión reducida. Se lavó el cristal precipitado con alcohol metílico, que se secó a presión reducida dando 3-hidroxi-1-isopropil-4-(6-fenetilpirimidin-4-il)-1,5-dihidropirrol-2-ona (209 mg, rendimiento: 65%).

Punto de fusión: 229-231°C

30 Análisis elemental como C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 0,2H<sub>2</sub>O

Calc. (%) C, 69,79; H, 6,60; N, 12,85.

Hallado (%) C, 69,85; H, 6,46; N, 12,83.

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 1,28(6H, d, J=6,7Hz), 3,09(4H, s), 4,05(2H, s), 4,57(1H, qq, J=6,9, 6,7Hz), 6,93(1H, s), 7,18-7,32 (5H, m), 9,02(1H, s).

35 Se sintetizaron los siguientes compuestos mediante el método anteriormente mencionado.

(B-6-a) 3-Hidroxi-1-metil-4-(6-fenetilpirimidin-4-il)-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 211-213°C

Análisis elemental como C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Calc. (%) C, 69,14; H, 5,80; N, 14,23.

40 Hallado (%) C, 69,09; H, 5,61; N, 14,23.

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 3,09(4H, s), 3,16(3H, s), 4,07(2H, s), 6,79(1H, s), 7,16-7,29(5H, m), 9,01(1H, s).

(B-6-b) 1-Bencil-3-hidroxi-4-(6-fenetilpirimidin-4-il)-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 222-223°C

Análisis elemental como  $C_{23}H_{21}N_3O_2 \cdot 0,3H_2O$

Calc. (%) C, 73,31; H, 5,78; N, 11,15.

Hallado (%) C, 73,37; H, 5,49; N, 11,19.

- 5 RMN( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 3,05(4H, s), 3,93(3H, s), 4,73(2H, s), 6,70(1H, s), 7,13-7,39(10H, m), 9,00(1H, s).

(B-6-c) 1-(1-Etilpropil)-3-hidroxi-4-(6-fenetilpirimidin-4-il)-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 182-183°C

Análisis elemental como  $C_{21}H_{25}N_3O_2$

Calc. (%) C, 71,77; H, 7,17; N, 11,96.

- 10 Hallado (%) C, 71,69; H, 7,13; N, 11,90.

RMN( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0,88(6H, t,  $J=7,3$ Hz), 1,48-1,74(4H, m), 3,10(4H, s), 3,96(2H, s), 4,10(1H, m), 6,94(1H, s), 7,19-7,33(5H, m), 9,06(1H, s).

(B-6-d) 1-Ciclohexil-3-hidroxi-4-(6-fenetilpirimidin-4-il)-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 248-250°C

- 15 Análisis elemental como  $C_{22}H_{25}N_3O_2 \cdot 0,1H_2O$

Calc. (%) C, 72,34; H, 6,95; N, 11,50.

Hallado (%) C, 72,28; H, 6,92; N, 11,55.

RMN( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,41-1,51(4H, m), 1,71-1,88(6H, m), 3,10(4H, s), 4,07(2H, s), 4,15(1H, m), 6,92(1H, s), 7,18-7,32(5H, m), 9,03(1H, s).

- 20 (B-6-e) 1-Hidroxi-4-(6-fenetilpirimidin-4-il)-1-fenil-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 253-255°C

Análisis elemental como  $C_{22}H_{19}N_3O_2 \cdot 0,1H_2O$

Calc. (%) C, 73,56; H, 5,39; N, 11,70.

Hallado (%) C, 73,37; H, 5,16; N, 11,65.

- 25 RMN( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 3,13(4H, s), 4,56(2H, s), 6,98(1H, s), 7,18-7,33(6H, m), 7,44(2H, t,  $J=7,6$ Hz), 7,81(2H, d,  $J=7,6$ Hz), 9,08(1H, s).

(B-6-f) 1-Terc-butil-3-hidroxi-4-(6-fenetilpirimidin-4-il)-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 199-200°C

Análisis elemental como  $C_{20}H_{23}N_3O_2$

- 30 Calc. (%) C, 71,19; H, 6,87; N, 12,45.

Hallado (%) C, 70,84; H, 6,81; N, 12,30.

RMN( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,53(9H, s), 3,09(4H, s), 4,16(2H, s), 7,03(1H, s), 7,19-7,32(5H, m), 9,03(1H, s).

(B-6-g) 1-Terc-butoxi-3-hidroxi-4-(6-fenetilpirimidin-4-il)-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 230-232°C

- 35 Análisis elemental como  $C_{20}H_{23}N_3O_2 \cdot 0,1H_2O$

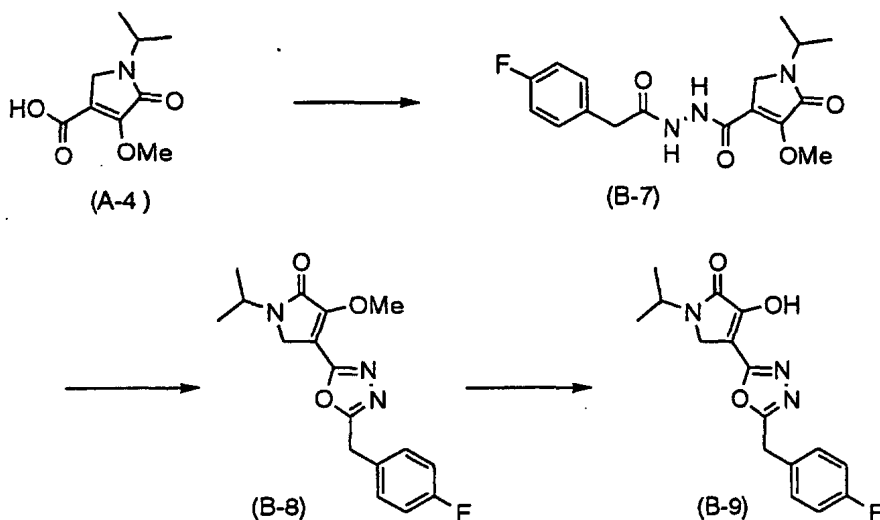
Calc. (%) C, 67,62; H, 6,58; N, 11,83.

Hallado (%) C, 67,51; H, 6,42; N, 11,83.

RMN( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,39(9H, s), 3,10(4H, s), 4,27(2H, s), 6,76(1H, s), 7,17-7,32(5H, m), 9,02(1H, s).

## Compuesto B-9

4-[5-(4-Fluorobencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona



5 (B-7) A una disolución en THF (10 ml) de ácido 4-hidroxi-1-isopropil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxílico A-4 (995 mg, 5 mmoles), se le añadieron hidrazida del ácido (4-fluorofenil)acético (924 mg, 5,5 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (67 mg, 0,5 mmoles) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (931 mg, 6 mmoles), entonces se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas. Se detuvo la reacción con agua, que se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto, se secó y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=1:4-0:1) dando N'-[2-(4-fluorofenil)acetil]hidrazida del ácido 1-isopropil-4-metoxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxílico (1,46 g, rendimiento: 84%).

Punto de fusión: 157-158°C

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,21(6H, d, J=6,9Hz), 3,63(2H, s), 3,94(2H, s), 4,36-4,45(4H, m), 7,00-7,08(2H, m), 7,26-7,32(2H, m), 8,38(1H, s), 9,26(1H, s).

15 (B-8) A una disolución en cloruro de metileno (3 ml) de trifetilfosfina (629 mg, 2,4 mmoles), se le añadió gota a gota bromo (2,4 mmol, disolución en cloruro de metileno 1 M) con enfriamiento con hielo, entonces se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos, a la que se le añadieron trietilamina (506 mg, 5 mmoles) y el compuesto B-7 anteriormente mencionado (699 mg, 2 mmoles) a temperatura ambiente, sucesivamente. Se calentó la mezcla de reacción, entonces se detuvo la reacción con agua, que se extrajo con cloroformo. Se lavó el extracto, se secó y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=1:1-1:3) dando 4-[5-(4-fluorobencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1-isopropil-3-metoxi-1,5-dihidropirrol-2-ona (595 mg, rendimiento: 90%).

20 RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,24(6H, d, J=6,7Hz), 4,16(2H, s), 4,22(2H, s), 4,30(3H, s), 4,46(1H, qq, J=6,7Hz), 7,00-7,08(2H, m), 7,27-7,34(2H, m).

25 (B-9) A una disolución en acetonitrilo (5 ml) del compuesto B-8 anteriormente mencionado (550 mg, 1,66 mmoles), se le añadió yoduro de sodio (1,99 g, 13,3 mmoles), a la que se le añadió clorotrimetilsilano (1,44 g, 13,3 mmoles) con enfriamiento con hielo. Se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante 2 horas, a la que se le añadieron agua y disolución acuosa de sulfito de sodio al 10% (2 ml), sucesivamente. Se lavó el cristal precipitado con agua y acetato de etilo, sucesivamente, entonces se secó a presión reducida dando 4-[5-(4-fluorobencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona(441 mg, rendimiento: 84%).

30 Punto de fusión: 204-206°C

Análisis elemental como C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

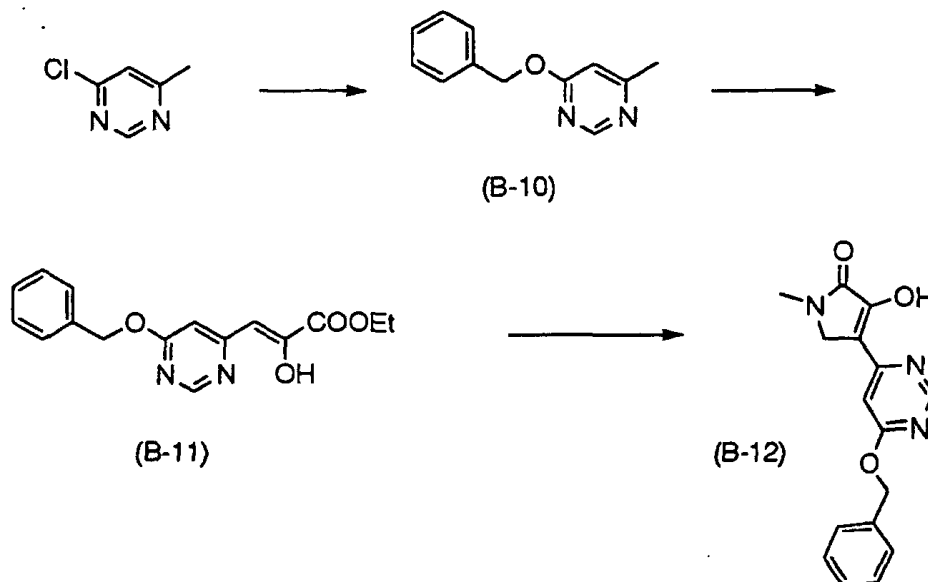
Calc. (%) C, 60,56; H, 5,08; N, 13,24; F, 5,99.

Hallado (%) C, 60,43; H, 4,93; N, 13,14; F, 5,93.

35 RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,28(6H, d, J=6,7Hz), 4,22(2H, s), 4,24(2H, s), 4,50(1H, qq, J=6,7Hz), 6,99-7,07(2H, m), 7,26-7,34(2H, m).

Compuesto B-12

4-(6-Benciloxipirimidin-4-il)-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona



(B-10) A una disolución en dimetilformamida (5 ml) de hidruro de sodio (192 mg, 8 mmoles), se le añadió una disolución en dimetilformamida (3 ml) de alcohol bencílico durante 30 minutos, a la que se le añadió durante 10 minutos 4-cloro-6-metilpirimidina (1,03 g, 8 mmoles) que se sintetizó según el método de la referencia (documento WO01/17968). Se extinguió la reacción añadiendo disolución acuosa de cloruro de amonio, entonces se extrajo la mezcla de reacción con dietil éter. Se lavó el extracto, se secó y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=3:1-2:1) dando 4-benciloxi-6-metilpirimidina (1,49 g, rendimiento: 93%).

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,45(3H, s), 5,42(2H, s), 6,64(1H, s), 7,36-7,43(5H, m), 8,69(1H, s).

(B-11) A una disolución en tetrahidrofurano (10 ml) del compuesto B-10 anteriormente mencionado (601 mg, 3 mmoles), se le añadieron éster dietílico del ácido oxálico (2,2 g, 15 mmoles) y terc-butóxido de potasio (672 mg, 6 mmoles) a 60°C durante 30 minutos, sucesivamente. Se extinguió la reacción añadiendo disolución acuosa de cloruro de amonio, entonces se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto, se secó y se evaporó a presión reducida. Se lavó el cristal precipitado con n-hexano, entonces se secó a presión reducida dando éster etílico del ácido 3-(6-benciloxipirimidin-4-il)-2-hidroxiaacrílico (694 mg, rendimiento: 77%).

Punto de fusión: 136-137°C

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,39(3H, t, J=7,2Hz), 4,36(2H, q, J=7,2Hz), 5,46(2H, s), 6,42(1H, s), 6,57(1H, s), 7,35-7,46(5H, m), 8,69(1H, s).

(B-12) A una disolución en dioxano (1 ml) del compuesto B-11 anteriormente mencionado (100 mg, 0,33 mmoles), se le añadieron paraformaldehído (50 mg, 1,65 mmoles) y metilamina (0,66 mmoles, disolución en etanol al 30%) a temperatura ambiente durante 1 hora, sucesivamente. Se extinguió la reacción añadiendo disolución acuosa de cloruro de amonio, entonces se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo. Se lavó el extracto, se secó y se evaporó a presión reducida. Se lavó el cristal precipitado con dietil éter, entonces se secó a presión reducida dando 4-(6-benciloxipirimidin-4-il)-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona (83 mg, rendimiento: 85%).

Punto de fusión: 203-204°C

Análisis elemental como C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 0,1H<sub>2</sub>O

Calc. (%) C, 64,25; H, 5,12; N, 14,05.

Hallado (%) C, 64,09; H, 4,94; N, 13,99.

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,15(3H, s), 4,07(2H, s), 5,47(2H, s), 6,47(1H, s), 7,30-7,48(5H, m), 8,72(1H, s).

Se sintetizaron los siguientes compuestos mediante el método anteriormente mencionado.



(B-12-a) 4-(6-Benciloxipirimidin-4-il)-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 177-178°C

Análisis elemental como  $C_{18}H_{19}N_3O_3 \cdot 0,1H_2O$

Calc. (%) C: 66,08 H: 5,92 N: 12,84

5 Hallado (%) C: 65,99 H: 5,80 N: 12,68

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 1,26(6H, d, J=6,7Hz), 4,04(2H, s), 4,56(1H, sept), 5,47(2H, s), 6,55(1H, s), 7,30-7,47(5H, m), 8,72(1H, s).

(B-12-b) 4-[6-(4-Fluorobenciloxi)pirimidin-4-il]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona

10 H-RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 3,15(s,3H), 4,08(s,2H), 5,43(s,2H), 6,47(d,1H, J=1,2Hz), 7,05-7,15(m, 2H), 7,40-7,50(m,2H), 8,71(d, 1H, J=1,2Hz).

Punto de fusión: 232-234°C

Análisis elemental como  $C_{16}H_{14}N_3O_3F$

Calc. (%) C: 60,95 H: 4,48 N: 13,33 F: 6,03

Hallado (%) C: 60,89 H: 4,36 N: 13,27 F: 6,14

15 (B-12-c) 4-[6-(4-Fluorobenciloxi)pirimidin-4-il]-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona

H-RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 1,26(d,6H,J=6,9Hz), 4,05(s,2H), 4,55(m, 1H), 5,43(s,2H), 6,50(d, 1H, J=1,2Hz), 7,05-7,15(m, 2H), 7,40-7,50(m,2H), 8,71(d, 1H, J=1,2Hz).

Punto de fusión: 191°C

Análisis elemental como  $C_{18}H_{18}N_3O_3F \cdot 0,3H_2O$

20 Calc. (%) C: 61,99 H: 5,38 N: 12,05 F: 5,45

Hallado (%) C: 61,87 H: 5,11 N: 12,05 F: 5,35

(B-12-d) 4-[6-(2-Fluorobenciloxi)pirimidin-4-il]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona

H-RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 3,15(s,3H), 4,07(s,2H), 5,53(s,2H), 6,48(d,1H, J=1,2Hz), 7,10-7,20(m, 2H), 7,34(m,1H), 7,48(m, 1H), 8,72(d, 1H, J=1,2Hz).

25 Punto de fusión: 215-217°C

Análisis elemental como  $C_{16}H_{14}N_3O_3F \cdot 0,3H_2O$

Calc. (%) C: 59,92 H: 4,59 N: 13,10 F: 5,92

Hallado (%) C: 60,10 H: 4,51 N: 13,05 F: 5,64

(B-12-e) 4-[6-(2-Fluorobenciloxi)pirimidin-4-il]-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona

30 H-RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 1,26(d,6H,J=6,9Hz), 4,06(s,2H), 4,55(m,1H), 5,54(s,2H), 6,63(d,1H, J=1,2Hz), 7,05-7,20(m, 2H), 7,35(m,1H), 7,48(m,1H), 8,72(d, 1H, J=1,2Hz).

Punto de fusión: 170-171°C

Análisis elemental como  $C_{18}H_{18}N_3O_3F$

Calc. (%) C: 62,97 H: 5,28 N: 12,24 F: 5,53

35 Hallado (%) C: 62,94 H: 5,33 N: 12,21 F: 5,31

(B-12-f) 3-Hidroxi-4-[6-(3-isopropilbenciloxi)pirimidin-4-il]-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona

H-RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 1,27(d,6H,J=6,6Hz), 2,93(m,1H), 3,15(s,3H), 4,08(s,2H), 5,45(s,2H), 6,48(d,1H, J=1,2Hz), 7,20-7,36(m, 4H), 8,73(d, 1H, J=1,2Hz).

Punto de fusión: 149-150°C

Análisis elemental como C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Calc. (%) C: 67,24 H: 6,24 N: 12,38

Hallado (%) C: 67,17 H: 6,08 N: 12,38

(B-12-g) 3-Hidroxi-4-[6-(3-isopropilbenciloxi)pirimidin-4-il]-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona

- 5 H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,26(d,6H,J=6,6Hz), 1,27(d,6H,J=6,9Hz), 2,93(m,1H), 4,05(s,3H), 4,56(m,1H), 5,45(s,2H), 6,58(d,1H, J=1,2Hz), 7,20-7,36(m, 4H), 8,73(d, 1H, J=1,2Hz).

Punto de fusión: 191°C

Análisis elemental como C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Calc. (%) C: 68,64 H: 6,86 N: 11,44

- 10 Hallado (%) C: 68,63 H: 6,64 N: 11,38

(B-12-h) 1-Etil-4-[6-(4-fluorobenciloxi)pirimidin-4-il]-3-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,24(t,3H,J=7,2Hz), 3,61(q,2H,J=7,2H), 4,10(s,2H), 5,43(s,2H), 6,57(d,1H, J=1,2Hz), 7,05-7,11 (m, 2H), 7,40-7,46(m,2H), 8,70(d, 1H, J=1,2Hz).

Punto de fusión: 171-173°C

- 15 Análisis elemental como C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>F

Calc. (%) C: 62,00 H: 4,90 N: 12,76 F: 5,77

Hallado (%) C: 61,97 H: 4,83 N: 12,69 F: 5,77

(B-12-i) 4-[6-(4-Fluorobenciloxi)pirimidin-4-il]-3-hidroxi-1-propil-1,5-dihidropirrol-2-ona

- 20 H-RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,95(t,3H,J=7,5Hz), 1,65(m,2H), 3,51(t,2H,J=7,5H), 4,08(s,2H), 5,43(s,2H), 6,52(d,1H, J=1,2Hz), 7,05-7,11(m, 2H), 7,40-7,45(m,2H), 8,71(d, 1H, J=1,2Hz).

Punto de fusión: 159-160°C

Análisis elemental como C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>F

Calc. (%) C: 62,97 H: 5,28 N: 12,24 F: 5,53

Hallado (%) C: 63,00 H: 5,24 N: 12,21 F: 5,65

- 25 (B-12-j) 4-[6-(4-Fluorobenciloxi)pirimidin-4-il]-3-hidroxi-1-(2-hidroxietil)-1,5-dihidropirrol-2-ona

H-RMN(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 3,50(m,2H), 3,59(m,2H), 4,29(s,2H), 4,85(sa,2H), 5,42(s,2H), 7,19-7,28(m, 3H), 7,50-7,58 (m,2H), 8,75(m, 1H).

Punto de fusión: 178-180°C

Análisis elemental como C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>F

- 30 Calc. (%) C: 59,13 H: 4,67 N: 12,17 F: 5,50

Hallado (%) C: 59,07 H: 4,64 N: 12,07 F: 5,55

(B-12-k) 4-[6-(4-Fluorobenciloxi)pirimidin-4-il]-3-hidroxi-1-(2-metoxietil)-1,5-dihidropirrol-2-ona

H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 3,35(s,3H), 3,59(t,2H,J=4,8Hz), 3,72(t,2H,J=4,8Hz), 4,23(s,2H), 5,43(s,2H), 6,48(d,1H, J=1,2Hz), 7,05-7,11(m, 2H), 7,40-7,46(m,2H), 8,71(d, 1H, J=1,2Hz).

- 35 Punto de fusión: 153-154°C

Análisis elemental como C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>F

Calc. (%) C: 60,16 H: 5,05 N: 11,69 F: 5,29

Hallado (%) C: 60,17 H: 5,01 N: 11,64 F: 5,37

(B-12-l) 4-[6-(4-Fluorobenciloxi)pirimidin-4-il]-3-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

H-RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4,11(s,2H), 5,42(s,2H), 7,18-7,28(m, 3H), 7,50-7,56(m, 2H), 8,73(s,1H), 8,76(m, 1H).

Punto de fusión: 194-196°C

Análisis elemental como C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>F

Calc. (%) C: 59,80 H: 4,01 N: 13,95 F: 6,31

5 Hallado (%) C: 59,53 H: 4,00 N: 13,83 F: 6,21

(B-12-m) 4-[6-(4-Fluorobenciloxi)pirimidin-4-il]-3-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-1,5-dihidropirrol-2-ona

H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 3,80(s,3H), 3,91(s,2H), 4,66(s,2H), 5,40(s,2H), 6,38(d,1H, J=1,2Hz), 6,87 y 7,20(ABq, 2Hx2, J=8,4Hz), 7,02-7,09(m, 2H), 7,37-7,41(m,2H), 8,69(d, 1H, J=1,2Hz).

Punto de fusión: 227-228°C

10 Análisis elemental como C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>F·0,1H<sub>2</sub>O

Calc. (%) C: 65,27 H: 4,81 N: 9,93 F: 4,49

Hallado (%) C: 65,06 H: 4,52 N: 9,94 F: 4,43

(B-12-n) 1-Alil-4-[6-(4-fluorobenciloxi)pirimidin-4-il]-3-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona

15 H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 4,05(s,2H), 4,16(m,2H), 5,20-5,23(m,1H), 5,26(m,1H), 5,43(s,2H), 5,75-5,90(m,1H), 6,48(d,1H, J=1,2Hz), 7,04-7,10(m, 2H), 7,37-7,44(m,2H), 8,71(d, 1H, J=1,2Hz).

Punto de fusión: 167-168°C

Análisis elemental como C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>F

Calc. (%) C: 63,34 H: 4,72 N: 12,31 F: 5,57

Hallado (%) C: 63,43 H: 4,59 N: 12,37 F: 5,62

20 (B-12-o) 3-Hidroxi-4-[6-(2-isopropilbenciloxi)-pirimidin-4-il]-l-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 240-241°C

Análisis elemental como C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

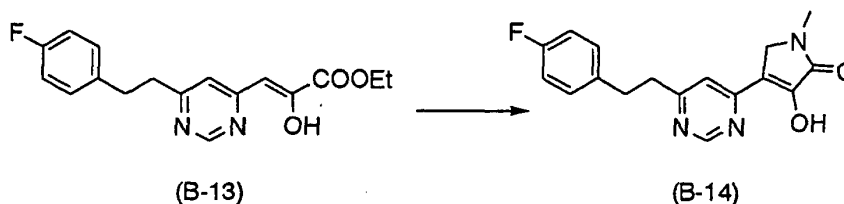
Calc. (%) C, 67,24; H, 6,24; N, 12,38.

Hallado (%) C, 67,03; H, 6,07; N, 12,31.

25 RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,28(6H, d, J=6,7Hz), 3,15(3H, s), 3,22(1H, m), 4,08(2H, s), 5,52(2H, s), 6,42(1H, s), 7,19-7,23 (1H, m), 7,37-7,42(3H, m), 8,73(1H, s).

Compuesto B-14

4-{6-[2-(4-Fluorofenil)etil]pirimidin-4-il}-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona



30 (B-13) Según el método de la referencia (documento WO01/17968), se sintetizó éster etílico del ácido 3-{6-[2-(4-fluorofenil)etil]pirimidin-4-il}-2-hidroxiacrílico.

Punto de fusión: 139-141°C

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,39(3H, t, J=7,3Hz), 3,04(4H, s), 4,37(2H, q, J=7,3Hz), 6,39(1H, s), 6,86(1H, s), 6,93-6,99(2H, m), 7,10-7,18(2H, m), 8,95(1H, s).

(B-14) A una disolución en dioxano (2 ml) del compuesto B-13 anteriormente mencionado (100 mg, 0,33 mmoles), se le añadieron paraformaldehído (20 mg, 0,66 mmoles) y metilamina (0,66 mmoles, disolución en etanol al 30%), sucesivamente a temperatura ambiente durante 2 horas. Se extinguió la reacción con disolución acuosa de cloruro de amonio, entonces se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo. Se lavó el extracto, se secó y se evaporó a presión reducida. Se lavó el cristal precipitado con alcohol metílico y se secó a presión reducida dando 4-{6-[2-(4-fluorofenil)etil]pirimidin-4-il}-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona (72 mg, rendimiento: 72%).

Punto de fusión: 225-228°C

Análisis elemental como C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Calc. (%) C, 65,17; H, 5,15; N, 13,41; F, 6,06.

10 Hallado (%) C, 65,03; H, 5,31; N, 13,37; F, 5,93.

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,06(3H, s), 3,16(2H, s), 4,08(2H, s), 6,78(1H, s), 6,94-7,00(2H, m), 7,10-7,15(2H, m), 9,01(1H, d, J=1,2Hz).

Se sintetizó el siguiente compuesto mediante el método anteriormente mencionado.

(B-14-a) 4-{6-[2-(4-Fluorofenil)etil]pirimidin-4-il}-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona

15 Punto de fusión: 225-228°C

Análisis elemental como C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

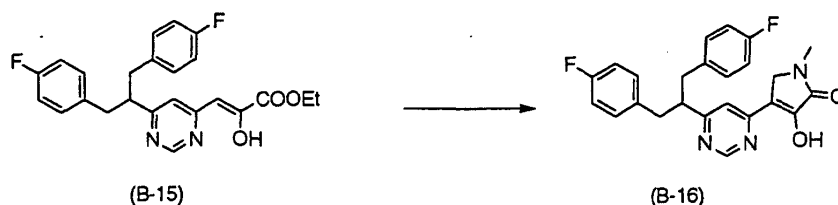
Calc. (%) C, 66,85; H, 5,91; N, 12,31; F, 5,57.

Hallado (%) C, 66,61; H, 6,10; N, 12,25; F, 5,43.

20 RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,28(6H, d, J=6,7Hz), 3,06(4H, s), 4,05(2H, s), 4,57(1H, sept), 6,89(1H, d, J=1,2Hz), 6,91-6,99 (2H, m), 7,00-7,16(2H, m), 9,02(1H, d, H=1,2Hz).

Compuesto 16 (no abarcado por la presente invención)

4-{6-[1-(4-Fluorobencil)-2-(4-fluorofenil)etil]pirimidin-4-il}-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona



25 (B-15) Según el método de la referencia (documento WO01/17968), se sintetizó éster etílico del ácido 3-{6-[1-(4-fluorobencil)-2-(4-fluorofenil)etil]pirimidin-4-il}-2-hidroxiacrílico.

Punto de fusión: 132-133°C

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,36(3H, t, J=7,0Hz), 2,95-3,15(5H, m), 4,33(2H, q, J=7,0Hz), 6,22(1H, s), 6,42(1H, d, J=1,4Hz), 6,85-7,00(8H, m), 8,97(1H, s).

30 (B-16) A una disolución en dioxano (2 ml) del compuesto B-15 anteriormente mencionado (100 mg, 0,24 mmoles), se le añadieron paraformaldehído (14 mg, 0,48 mmoles) y metilamina (0,48 mmoles, disolución en etanol al 30%) sucesivamente a temperatura ambiente durante 2 horas. Se extinguió la reacción con disolución acuosa de cloruro de amonio, entonces se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo. Se lavó el extracto, se secó y se evaporó a presión reducida. Se lavó el cristal precipitado con dietil éter, que se secó dando 4-{6-[1-(4-fluorobencil)-2-(4-fluorofenil)etil]pirimidin-4-il}-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona (60 mg, rendimiento: 59%).

35 Punto de fusión: 162-164°C

Análisis elemental como C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 0,2H<sub>2</sub>O

Calc. (%) C, 67,82; H, 5,07; N, 9,89; F, 8,94.

Hallado (%) C, 67,82; H, 5,09; N, 9,87; F, 8,79.

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,99-3,15(8H, m), 3,89(2H, s), 6,28(1H, s), 6,85-6,99(8H, m), 9,04(1H, s).

Se sintetizó el siguiente compuesto mediante el método anteriormente mencionado.

(B-16-a) 4-{6-[1-(4-Fluorobencil)-2-(4-fluorofenil)etil]pirimidin-4-il}-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona

5 Punto de fusión: 181-183°C

Análisis elemental como C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

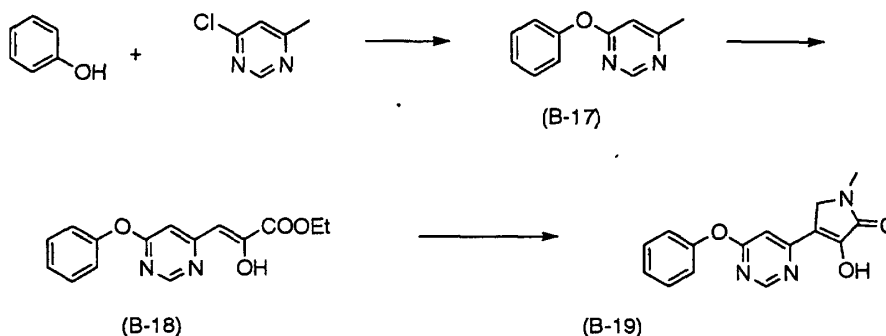
Calc. (%): C, 69,47; H, 5,61; N, 9,35; F, 8,45.

Hallado (%): C, 69,49; H, 5,65; N, 9,32; F, 8,32.

10 RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,23(6H, d, J=6,7Hz), 3,00-3,20(5H, m), 3,87(2H, s), 4,53(1H, sept), 6,42(1H, s), 6,86-7,00(8H, m), 9,05(1H, s).

Compuesto B-19

3-Hidroxi-1-metil-4-(6-fenoxipirimidin-4-il)-1,5-dihidropirrol-2-ona



(B-17) Según el método sintético de (B-10), se sintetizó 4-metil-6-fenoxipirimidina.

15 RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,50(3H, s), 6,72(1H, s), 7,13-7,17(2H, m), 7,25-7,31(1H, m), 7,42-7,47(2H, m), 8,68(1H, s).

(B-18) Según el método sintético de (B-11), se sintetizó éster etílico del ácido 2-hidroxi-3-(6-fenoxipirimidin-4-il)acrílico a partir del compuesto (B-17) anteriormente mencionado.

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,40(3H, t, J=7,0Hz), 4,37(2H, q, J=7,0Hz), 6,46(1H, s), 6,64(1H, s), 7,14-7,18(2H, m), 7,29-7,34 (1H, m), 7,44-7,49(2H, m), 8,69(1H, s).

20 (B-19) Según el método sintético de (B-12), se sintetizó 3-hidroxi-1-metil-4-(6-fenoxipirimidin-4-il)-1,5-dihidropirrol-2-ona a partir del compuesto (B-18) anteriormente mencionado.

Punto de fusión: 235-236°C

Análisis elemental como C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 0,3H<sub>2</sub>O

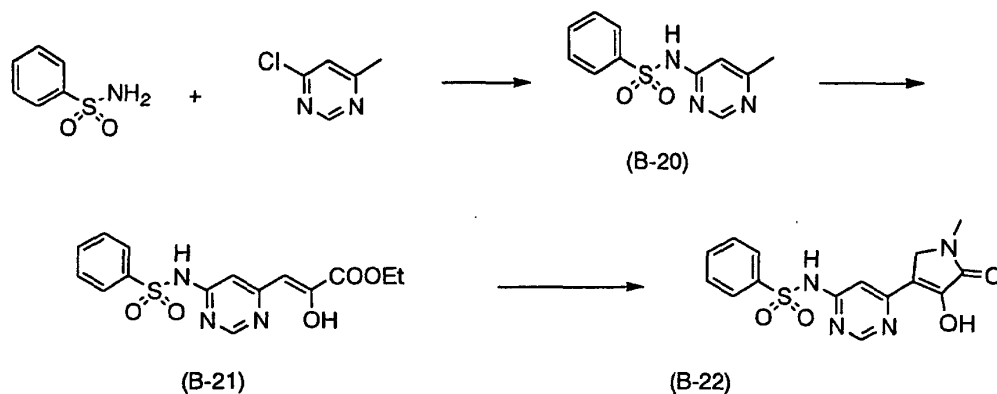
Calc. (%) C, 62,41; H, 4,75; N, 14,56.

25 Hallado (%) C, 62,48; H, 4,41; N, 14,49.

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,02(3H, s), 4,20(2H, s), 7,21-7,32(3H, m), 7,39(1H, d, J=1,0Hz), 7,44-7,49(2H, m), 8,67(1H, d, J=1,0Hz).

Compuesto B-22

N-[6-(4-Hidroxi-1-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)pirimidin-4-il]-bencenosulfonamida



(B-20) A una disolución en DMSO (2 ml) de 4-cloro-6-metilpirimidina (128 mg, 1 mmol) que se sintetizó según el método de la referencia (documento WO01/17968), se le añadieron bencenosulfonamida (236 mg, 1,5 mmoles) y carbonato de potasio (207 mg, 1,5 mmoles), sucesivamente. Se calentó la mezcla de reacción a 120°C durante 3 horas. Se extinguió la reacción con disolución acuosa de cloruro de amonio, entonces se extrajo la mezcla de reacción con cloroformo. Se secó el extracto y se evaporó a presión reducida. Se lavó el cristal precipitado con acetato de etilo y dietil éter, sucesivamente, que se secó dando N-(6-metilpirimidin-4-il)bencenosulfonamida (151 mg, rendimiento: 61%).

Punto de fusión: 188-189°

10 RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,45(3H, s), 7,11(1H, s), 7,45-7,63(3H, m), 7,92-7,95(2H, m), 8,71(1H, s).

(B-21) Según el método sintético de (B-11), se sintetizó éster etílico del ácido 3-(6-bencenosulfonilaminopirimidin-4-il)-2-hidroxiacrílico a partir del compuesto (B-20) anteriormente mencionado.

Punto de fusión: 205-208°C

15 RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,40(3H, t, J=7,0Hz), 4,37(2H, q, J=7,0Hz), 6,44(1H, s), 7,08(1H, s), 7,52-7,67(3H, m), 7,93-8,00 (2H, m), 8,84(1H, s), 10,82(1H, sa), 13,81(1H, sa), 8,69(1H, s).

(B-22) Según el método sintético de (B-12), se sintetizó N-[6-(4-hidroxi-1-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-4-il]-bencenosulfonamida a partir del compuesto (B-21) anteriormente mencionado.

Punto de fusión: >300°C

Análisis elemental como C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S 0,9H<sub>2</sub>O

20 Calc. (%) C, 49,69; H, 4,39; N, 15,45; S, 8,84.

Hallado (%) C, 49,67; H, 4,17; N, 15,32; S, 8,82.

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,00(3H, s), 4,12(2H, s), 7,54, 7,65(3H, m), 7,69(1H, s), 7,90(2H, m), 8,53(1H, s).

Se sintetizó el siguiente compuesto mediante el método anteriormente mencionado.

(B-22-a) N-[6-(4-Hidroxi-1-isopropil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)pirimidin-4-il]bencenosulfonamida

25 Punto de fusión: 255-260°C

Análisis elemental como C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S 0,5H<sub>2</sub>O

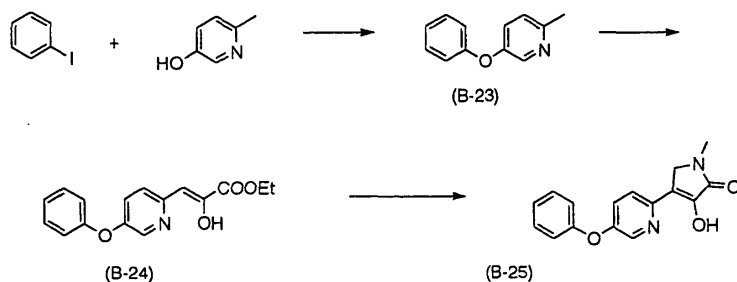
Calc. (%) C, 53,25; H, 4,99; N, 14,61; S, 8,36.

Hallado (%) C, 53,55; H, 4,72; N, 14,61; S, 8,09.

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,18(6H, d, J=6,7Hz), 4,05(2H, s), 4,25(1H, m), 7,52-7,62(4H, m), 7,89-7,92(2H, m), 8,48(1H, s).

30 Compuesto B-25

3-Hidroxi-1-metil-4-(5-fenoxipiridin-2-il)-1,5-dihidropirrol-2-ona



(B-23) Según el método de la referencia (J. Am. Chem. Soc. 1997,119(43), 10539-10540), se sintetizó 2-metil-5-fenoxipiridina usando 6-metilpiridin-3-ol y yodobenceno.

5 RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,54(3H, s), 6,67-7,01(2H, m), 7,09-7,15(2H, m), 7,21-7,24(1H, m), 7,31-7,38(2H, m), 8,30(1H, d, J=2,7Hz).

Se sintetizó el siguiente compuesto mediante el método anteriormente mencionado.

5-(4-Fluorofenoxi)-2-metilpiridina

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,54(3H, s), 6,94-7,07(4H, m), 7,11(1H, d, J=8,4Hz), 7,18(1H, dd, J=2,8, 5,6Hz), 8,26(1H, d, J=2,8Hz).

10 (B-24) Según el método de la referencia (documento WO01/17968), se sintetizó éster etílico del ácido 2-hidroxi-3-(5-fenoxipiridin-2-il)acrílico usando el compuesto B-23 anteriormente mencionado.

Punto de fusión: 73-75°C

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,39(3H, t, J=7,0Hz), 4,36(2H, q, J=7,0Hz), 6,58(1H, s), 7,04-7,08(2H, m), 7,17-7,22(2H, m), 7,35-7,43(3H, m), 8,24(1H, d, J=2,7Hz).

15 Se sintetizó el siguiente compuesto mediante el método anteriormente mencionado.

Éster etílico del ácido 3-[5-(4-fluorofenoxi)piridin-2-il]-2-hidroxiacrílico

Punto de fusión: 99-101°C

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,39(3H, t, J=7,0Hz), 4,36(2H, q, J=7,0Hz), 6,58(1H, s), 7,01-7,13(4H, m), 7,21(1H, d, J=8,9Hz), 7,33(1H, dd, J=2,7, 8,5Hz), 8,22(1H, d, J=2,7Hz).

20 (B-25) Según el método sintético de (B-12), se sintetizó 3-hidroxi-1-metil-4-(5-fenoxipiridin-2-il)-1,5-dihidropirrol-2-ona a partir del compuesto (B-24) anteriormente mencionado.

Punto de fusión: 200-202°C

Análisis elemental como C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 0,2H<sub>2</sub>O

Calc. (%) C, 67,22; H, 5,08; N, 9,80.

25 Hallado (%) C, 67,22; H, 4,97; N, 9,74.

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,15(3H, s), 4,15(2H, s), 7,03-7,07(2H, m), 7,15-7,22(2H, m), 7,36-7,43(3H, m), 8,32(1H, d, J=2,3Hz).

Se sintetizaron los siguientes compuestos mediante el método anteriormente mencionado.

(B-25-a) 3-Hidroxi-1-isopropil-4-(5-fenoxipiridin-2-il)-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 181-183°C

30 Análisis elemental como C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 0,2H<sub>2</sub>O

Calc. (%) C, 68,86; H, 5,91; N, 8,92.

Hallado (%) C, 68,65; H, 5,65; N, 8,89.

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,27(6H, d, J=6,7Hz), 4,12(2H, s), 4,57(1H, sept), 7,02-7,07(2H, m), 7,17-7,28(2H, m), 7,37-7,43 (3H, m), 8,32(1H, dd, J=0,6, 2,7Hz).

(B-25-b) 4-[5-(4-Fluorofenoxi)piridin-2-il]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 229-230°C

Análisis elemental como C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

Calc. (%) C, 64,00; H, 4,36; N, 9,33; F, 6,33.

5 Hallado (%) C, 63,90; H, 4,27; N, 9,32; F, 6,13.

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 3,15(3H, s), 4,16(2H, s), 7,01-7,13(4H, m), 7,19(1H, d, J=8,9Hz), 7,35(1H, dd, J=2,7, 8,5Hz), 8,30 (1H, d, J=2,7Hz).

(B-25-c) 4-[5-(4-Fluorofenoxi)piridin-2-il]-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 178-179°C

10 Análisis elemental como C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

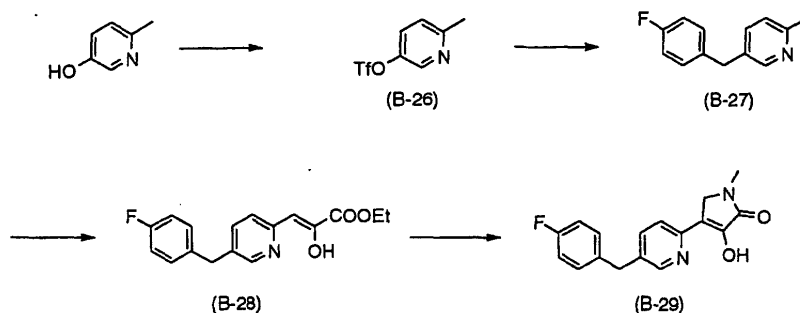
Calc. (%) C, 65,84; H, 5,22; N, 8,49; F, 5,79.

Hallado (%) C, 65,63; H, 5,14; N, 8,49; F, 5,58.

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 1,28(6H, d, J=7,0Hz), 4,12(2H, s), 4,56(1H, sept), 7,00-7,13(4H, m), 7,27(1H, d, J=8,9Hz), 7,35 (1H, dd, J=2,7, 8,8Hz), 8,30(1H, dd, J=0,6, 2,7Hz).

15 Compuesto B-29

4-[5-(4-Fluorobencil)-piridin-2-il]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona



20 (B-26) A una disolución en cloruro de metileno (100 ml) de 5-hidroxi-2-metilpiridina (10,9 g, 100 mmoles) y piridina (12,2 ml, 150 mmoles), se le añadió gota a gota anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico (18,5 ml, 120 mmoles) con enfriamiento con hielo, entonces se agitó la mezcla de reacción durante 1,5 horas, a la que se le añadieron alcohol metílico (2 ml) y disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio saturada (150 ml), sucesivamente. Entonces se extrajo la mezcla de reacción con cloruro de metileno. Se lavó el extracto, se secó y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=9:1-4:1) dando 2-metil-5-(trifluorometanosulfonilo)piridina (23,0 g, rendimiento: 95%).

25 (B-27) A una disolución en tetrahidrofurano (130 ml) del compuesto B-26 anteriormente mencionado (10,4 g, 43,2 mmoles), se le añadieron bromuro de 4-fluorobencilzinc en tetrahidrofurano (65 mmoles) sintetizado según el método de la referencia (J. Org. Chem., 1994, 59, p. 2671) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (2,4 g), entonces se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante 5 horas. Se evaporó la mezcla de reacción a presión reducida, a la que se le añadieron agua y acetato de etilo, entonces se filtró el producto insoluble con celite. Se extrajo el filtrado con acetato de etilo, entonces se lavó con agua. Se extrajo la disolución de acetato de etilo con ácido clorhídrico 1 N, entonces se alcalinizó el extracto de ácido clorhídrico con disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N. Se extrajo la disolución alcalina con acetato de etilo, entonces se lavó, se secó y se evaporó. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=2:1) dando 5-(4-fluorobencil)-2-metilpiridina (5,42 g, rendimiento: 62%).

35 RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 2,53 (3H, s), 3,91 (2H, s), 6,96 (2H, similar a t, J=8,7Hz), 7,06-7,15 (3H, m), 7,34 (1H, dd, J=8,1Hz, 1,5Hz), 7,36 (1H, d, J=1,5Hz).



(B-28) A una disolución en tetrahidrofurano (30 ml) del compuesto B-27 anteriormente mencionado (2,88 g, 14,3 mmoles), se le añadió gota a gota disolución de n-butil-litio (15,7 mmoles) a  $-78^{\circ}\text{C}$ , y se añadió a la misma éster dietílico del ácido oxálico (6,27 g, 42,9 mmoles), entonces se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos, luego se agitó a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos. Se extinguió la reacción con disolución acuosa de cloruro de amonio, se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto, se secó y se evaporó a presión reducida. Se lavó el cristal precipitado con n-hexano, que se secó dando éster etílico del ácido 3-[5-(4-fluorobencil)piridin-2-il]-2-hidroxiacrílico (2,72 g, rendimiento: 63%).

Punto de fusión:  $94-96^{\circ}\text{C}$

Análisis elemental como  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FNO}_3$

10 Calc. (%) C, 67,76; H, 5,35; N, 4,65; F, 6,31.

Hallado (%) C, 67,83; H, 5,21; N, 4,63; F, 6,13.

RMN( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,39(3H, t,  $J=7,1\text{Hz}$ ), 3,96(2H, s), 4,36(2H, q,  $J=7,1\text{Hz}$ ), 6,56(1H, s), 6,98-7,04(2H, m), 7,11-7,18 (3H, m), 7,51(1H, dd,  $J=2,0, 8,3\text{Hz}$ ), 8,29(1H, d,  $J=2,0\text{Hz}$ ).

15 (B-29) A una disolución en dioxano (7,5 ml) del compuesto B-28 anteriormente mencionado (151 mg, 0,50 mmoles), se le añadieron paraformaldehído (40 mg, 1,0 mmoles) y metilamina (1,0 mmoles, disolución en alcohol metílico al 40%), sucesivamente, entonces se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporó el disolvente a vacío y se añadieron a la misma una disolución acuosa de cloruro de amonio, agua y cloroformo, seguido por filtración. Se lavó el filtrado, se secó y se evaporó a vacío. Se recrystalizó el cristal precipitado en alcohol 2-propílico y se secó a vacío dando 4-[5-(4-fluorobencil)-piridin-2-il]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona (55 mg, rendimiento: 37%).

Punto de fusión:  $204-206^{\circ}\text{C}$

Análisis elemental como  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_2$

Calc. (%) C, 68,45; H, 5,07; N, 9,39; F, 6,37.

Hallado (%) C, 68,14; H, 5,14; N, 9,09; F, 6,00.

25 RMN( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,14(3H, s), 3,97(2H, s), 4,12(2H, s), 6,98-7,16(5H, m), 7,53(1H, dd,  $J=2,1, 8,2\text{Hz}$ ), 8,37(1H, d,  $J=1,5\text{Hz}$ ).

Se prepararon los siguientes compuestos tal como anteriormente.

(B-29-a) 4-[5-(4-Fluorobencil)-piridin-2-il]-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidro-pirrol-2-ona

Punto de fusión:  $162-164^{\circ}\text{C}$

30 Análisis elemental como  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_2$

Calc. (%) C, 69,92; H, 5,87; N, 8,58; F, 5,82.

Hallado (%) C, 69,77; H, 5,81; N, 8,57; F, 5,58.

RMN( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,27(6H, d,  $J=6,7\text{Hz}$ ), 3,98(2H, s), 4,08(2H, s), 4,57(1H, sept,  $J=6,7\text{Hz}$ ), 6,98-7,16(5H, m), 7,53 (1H, dd,  $J=2,4, 8,2\text{Hz}$ ), 8,37-8,38 (1H, m).

35 (B-29-b) 4-[5-(4-Fluorobencil)-piridin-2-il]-3-hidroxi-(2-hidroxietil)-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión:  $202-204^{\circ}\text{C}$

Análisis elemental como  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_3$

Calc. (%) C, 65,84; H, 5,22; N, 8,53; F, 5,79.

Hallado (%) C, 60,49; H, 4,89; N, 7,66; F, 5,09.

40 RMN( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,70(2H, t,  $J=5,1\text{Hz}$ ), 3,90(2H, t,  $J=5,0\text{Hz}$ ), 3,98(2H, s), 4,27(2H, s), 6,98-7,04(3H, m), 7,11-7,16 (2H, m), 7,53(1H, dd,  $J=1,9, 8,9\text{Hz}$ ), 8,37(1H, d,  $J=1,9\text{Hz}$ ).

(B-29-c) 4-[5-(4-Fluorobencil)-piridin-2-il]-3-hidroxi-(2-metoxietil)-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión:  $202-204^{\circ}\text{C}$

Análisis elemental como  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_3$

Calc. (%) C, 67,02; H, 6,47; N, 7,82; F, 5,30.

Hallado (%) C, 66,23; H, 5,52; N, 8,02; F, 5,33.

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 3,35(3H, s), 3,60(2H, t, J=4,9Hz), 3,73(2H, t, J=4,9Hz), 3,97(2H, s), 4,26(2H, s), 6,98-7,05(3H, m), 7,11-7,15(2H, m), 7,52(1H, dd, J=2,3, 8,1Hz), 8,37(1H, d, J=1,4Hz).

5 (B-29-d) 4-[5-(4-Fluorobencil)-piridin-2-il]-3-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 164-166°C

Análisis elemental como C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

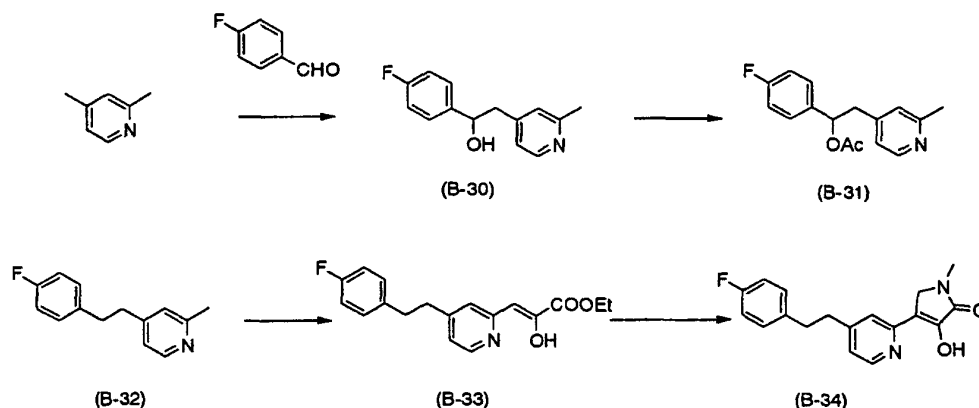
Calc. (%) C, 71,27; H, 5,23; N, 6,93; F, 4,70.

Hallado (%) C, 70,28; H, 5,15; N, 6,93; F, 4,38.

10 RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 3,79(3H, s), 3,94(2H, s), 3,96(2H, s), 4,66(2H, s), 6,85-6,89(2H, m), 6,96-7,02(3H, m), 7,08-7,13 (2H, m), 7,20-7,25(2H, m), 7,46(1H, dd, J=2,2, 8,0Hz), 8,34(1H, d, J=2,3Hz).

Compuesto B-34

4-[4-[2-(4-fluorofenil)etil]piridin-2-il]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona



15 (B-30) A una disolución de diisopropilamina (5,06 g, 50 mmoles) en THF (20 ml), se le añadió una disolución de n-butillitio (50 mmoles) a 0°C. Tras agitar durante 5 minutos, se añadió gota a gota a la misma una disolución de 2,4-dimetilpiridina (5,35 g, 50 mmoles) en THF (10 ml) a -78°C. Se agitó la mezcla a -78°C durante 30 minutos, se calentó hasta 10°C y se añadió a la misma 4-fluorobenzaldehído (6,8 g, 55 mmoles), mediante lo cual la temperatura aumentó hasta 35°C. Tras agitar durante 10 minutos, se añadió una disolución acuosa de cloruro de amonio para  
20 terminar la reacción, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó el extracto, se secó y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo dando 1-(4-fluorofenil)-2-(2-metilpiridin-4-il)etanol (6,2 g, rendimiento: 54%).

(B-31) A una disolución del compuesto B-30 anteriormente mencionado (6,15 g, 26,6 mmoles), trietilamina (4,03 g, 39,9 mmoles) y dimetilaminopiridina (200 mg, 1,6 mmoles) en THF (20 ml), se le añadió gota a gota anhídrido acético (4,07 g, 36 mmoles) con enfriamiento con hielo. Tras agitar durante 45 minutos, se añadió agua helada para  
25 terminar la reacción, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó el extracto, se secó y se evaporó a presión reducida, dando éster 1-(4-fluorofenil)-2-(2-metilpiridin-4-il)etilico del ácido acético (7,25 g, rendimiento: 99%).

(B-32) A una disolución del compuesto B-31 anteriormente mencionado (7,25 g, 26,5 mmoles) en etanol (250 ml), se le añadieron trietilamina (5,37 g, 53 mmoles) y paladio sobre carbono al 10% (1 g) y se agitó la mezcla bajo  
30 atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Tras retirar el paladio sobre carbono, se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) dando 4-[2-(4-fluorofenil)etil]-2-metilpiridina (5,23 g, rendimiento: 92%).

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 2,52(3H, s), 2,90-3,00(4H, m), 6,88(1H, dd, J=5,5, 1,2Hz), 6,90-7,00(3H, m), 7,04-7,14(2H, m), 8,37(1H, d, J=5,1Hz).

35 (B-33) A una disolución de isopropilamina (1,01 g, 10 mmoles) en THF (10 ml), se le añadió una disolución de n-butillitio (10 mmoles) con enfriamiento con hielo. Tras agitar la mezcla durante 5 minutos, se añadió gota a gota una disolución de B-32 (2,15 g, 10 mmoles) en THF (5 ml) a -78°C, entonces se agitó la mezcla durante 20 minutos y se añadió gota a gota éster dietílico del ácido oxálico (5,84 g, 40 mmoles) con agitación durante 45 minutos. Se agitó

además la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, entonces se añadió una disolución acuosa de cloruro de amonio para terminar la reacción, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó el extracto, se secó y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) dando éster etílico del ácido 3-{4-[2-(4-fluorofenil)etil]piridin-2-il}-2-hidroxiacrílico (224 mg, rendimiento: 11%).

5 Punto de fusión: 129-130°C

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,39(3H, t, J=6,9Hz), 2,92(4H, s), 4,36(2H, q, J=6,9), 6,48(1H, s), 5,47(2H, s), 6,90-7,04(3H, m), 7,04-7,14(2H, m), 8,25(1H, d, J=5,1Hz).

Análisis elemental como C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>NFO<sub>3</sub>

Calc. (%) C, 68,56; H, 5,75; N, 4,44; F, 6,02.

10 Hallado (%) C, 68,85; H, 5,55; N, 4,57; F, 5,93.

(B-34) A una disolución del compuesto B-33 anteriormente mencionado (200 mg, 0,635 mmoles) y paraformaldehído al 95% (52 mg, 1,73 mmoles) en dioxano (3 ml), se le añadió una disolución en etanol de metilamina al 30% (250 µl) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 2 horas 30 minutos. Se añadió a la misma una disolución acuosa de cloruro de amonio para terminar la reacción, que se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto, se secó y se evaporó a presión reducida. Se lavó el cristal precipitado con dietil éter dando 4-{4-[2-(4-fluorofenil)etil]piridin-2-il}-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona (108 mg, rendimiento: 55%) .

Punto de fusión: 167-168°C

RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 2,92(4H, s), 3,15(3H, s), 4,07(2H, s), 6,74(1H, s), 6,93(1H, dd, J=5,7, 2,1Hz), 6,98(2H, t, J=8,4Hz), 7,08-7,14(2H, m), 8,33(1H, d, J=6,7Hz).

20 Análisis elemental como C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>FO<sub>2</sub>

Calc. (%) C, 69,22; H, 5,49; N, 8,97; F, 6,08.

Hallado (%) C, 69,08; H, 5,39; N, 8,58; F, 6,00.

Se preparó el siguiente compuesto tal como anteriormente.

(B-34-a) 4-{4-[2-(4-fluorofenil)etil]piridin-2-il}-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona

25 Punto de fusión: 167-168°C

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,27(6H, d, J=6,6Hz), 2,93(4H, s), 4,03(2H, s), 4,58(1H, m), 6,82(1H, s), 6,93(1H, dd, J=6,0, 1,5Hz), 6,98(2H, t, J=8,7Hz), 7,05-7,14(2H, m), 8,35(1H, d, J=6,0Hz).

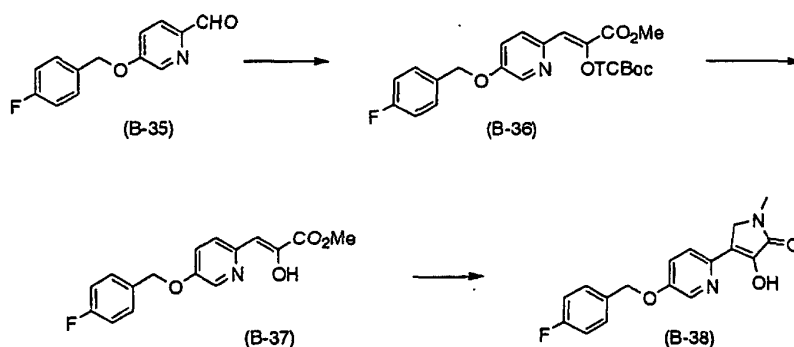
Análisis elemental como C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>FO<sub>2</sub>

Calc. (%) C, 70,57; H, 6,22; N, 8,23; F, 5,58.

30 Hallado (%) C, 70,10; H, 6,10; N, 8,11; F, 5,50

Compuesto B-38

4-[5-(4-Fluorobenciloxi)-piridin-2-il]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona



(B-35) Según la referencia (J. Med. Chem.20, 1258, 1977), se sintetizó 5-(4-fluorobenciloxi)-piridin-2-carbaldehído.

5 (B-36) A una disolución en THF (50 ml) que contenía éster metílico del ácido (dimetoxifosforil)-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletotoxicarbonilo)acético (1,91 g, 4,76 mmoles) preparado según la referencia (Tetrahedron Lett. 25, 3529, 1984), se le añadió bis(trimetilsilil)amina de litio (disolución en THF 1 M, 5,62 mmoles) a -78°C y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadió a la misma lentamente el compuesto B-35 anteriormente mencionado (1 g, 4,3 mmoles) y se agitó la mezcla durante 15 minutos, se calentó hasta 0°C y se agitó adicionalmente durante 30 minutos. Se añadió una disolución acuosa de cloruro de amonio para terminar la reacción, que se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto, se secó y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo-hexano=1:1) dando éster metílico del ácido 3-[5-(4-fluorobenciloxi)-piridin-2-il]-2-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletotoxicarbonilo)-acrílico (1,096 g, 50%).

10 (B-37) A una disolución del compuesto B-36 anteriormente mencionado (1,2 g, 2,36 mmoles) en alcohol metílico (25 ml), se le añadió metóxido de sodio al 28% (910 mg, 4,72 mmoles) a 0°C y la mezcla estuvo a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una disolución acuosa de cloruro de amonio para terminar la reacción, que se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto, se secó y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) dando éster metílico del ácido 3-[5-(4-fluorobenciloxi)-piridin-2-il]-2-hidroxiacrílico (233 mg, rendimiento: 32%).

Punto de fusión: 131-132°C

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 3,89(3H, s), 5,10(2H, s), 6,56(1H, s), 7,10(2H, t, J=8,4Hz), 7,18(1H, d, J=8,4Hz), 7,33(1H, dd, J=8,4,2,7Hz), 7,36-7,45(2H, m), 8,13(1H, d, J=2,7Hz).

Análisis elemental como C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>NFO<sub>4</sub>

20 Calc. (%) C, 60,36; H, 4,65; N, 4,62; F, 6,26.

Hallado (%) C, 60,63; H, 4,57; N, 4,66; F, 6,06.

25 (B-38) A una disolución del compuesto B-37 anteriormente mencionado (150 mg, 0,495 mmoles) y paraformaldehído al 95% (40 mg, 1,33 mmoles) en dioxano (5 ml), se le añadió una disolución de etanol - metilamina al 30% (150 μl) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió una disolución acuosa de cloruro de amonio para terminar la reacción, seguido por extracción con acetato de etilo agitado. Se lavó el extracto, se secó y se evaporó a presión reducida. Se lavó el cristal precipitado con dietil éter dando 4-[5-(4-fluorobenciloxi)-piridin-2-il]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona (70 mg, rendimiento: 45%).

Punto de fusión: 210-211°C

30 RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 3,14(3H, s), 4,11(2H, s), 5,10(2H, s), 7,10(2H, t, J=8,7Hz), 7,11(1H, d, J=8,4Hz), 7,32(1H, dd, J=9,0, 3,0Hz), 7,41(2H, dd, J=8,7, 5,4Hz), 8,29(1H, d, J=3,0Hz).

Análisis elemental como C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>FO<sub>3</sub>

Calc. (%) C, 64,96; H, 4,81; N, 8,91; F, 6,04.

Hallado (%) C, 64,68; H, 4,77; N, 8,78; F, 5,81.

Se preparó el siguiente compuesto tal como anteriormente.

35 (B-38-a) 4-[5-(4-Fluorobenciloxi)-piridin-2-il]-3-hidroxi-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 195-196°C

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 1,26(6H, d, J=6,6), 4,09(2H, s), 4,56(1H, m), 5,10(2H, s), 7,10(2H, t, J=8,7Hz), 7,20(1H, d, J=8,7Hz), 7,32(1H, dd, J=8,7, 3,0Hz), 7,41(2H, dd, J=8,4, 5,4Hz), 8,30(1H, d, J=3,0Hz).

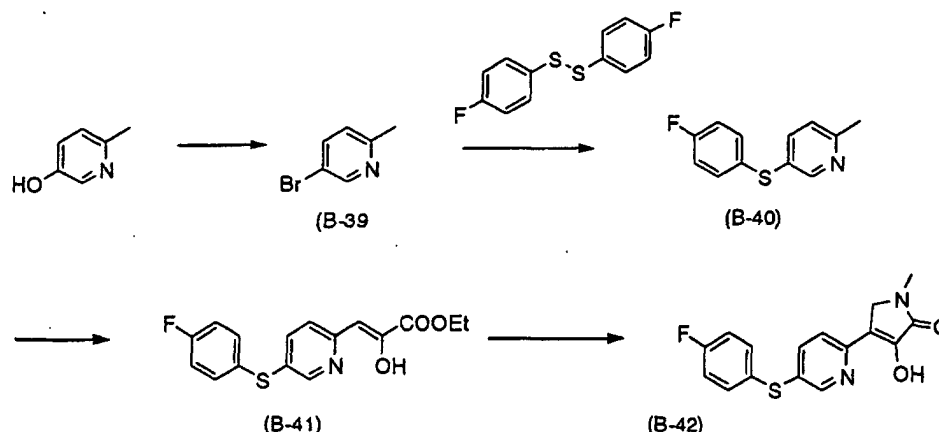
Análisis elemental como C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>FO<sub>3</sub>

40 Calc. (%) C, 66,66; H, 5,59; N, 8,18; F, 5,55.

Hallado (%) C, 66,46; H, 5,61; N, 8,20; F, 5,54.

Compuesto B-42

4-[5-(4-Fluorofenilsulfanil)-piridin-2-il]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona



(B-39) Usando 6-metilpiridin-3-ol, con referencia a J. Org. Chem. 1967, 32, 1607, se sintetizó 5-bromo-2-metilpiridina.

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 2,51(3H, s), 7,05(1H, d, J=8,3Hz), 7,68(1H, d, J=2,5, 8,3Hz), 8,55(1H, d, J=2,3Hz).

- 5 (B-40) A una disolución del compuesto B-39 anteriormente mencionado (6,0 g, 35 mmoles) en tetrahidrofurano (100 ml), se le añadió n-butil-litio (35 mmoles) a -78°C, entonces se añadió a la misma disulfuro de 4-fluorofenilo (8,9 g, 35 mmoles) sintetizado según Tetrahedron Lett. 1990, 31, 5007 y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadió agua para terminar la reacción, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó el extracto, se secó y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo=6:1) dando 5-(4-fluorofenilsulfanyl)-2-metilpiridina (2,8 g, rendimiento: 34%).

10 RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 2,54(3H, s), 6,98-7,04(2H, m), 7,09(1H, d, J=8,1Hz), 7,31-7,36(2H, m), 7,49(1H, dd, J=2,3, 8,1Hz), 8,46(1H, d, 2,3Hz).

(B-41) Usando el compuesto B-40 anteriormente mencionado, según el método de (B-11), se sintetizó éster etílico del ácido 3-[5-(4-fluorofenilsulfanyl)-piridin-2-il]-2-hidroxiacrílico.

- 15 Punto de fusión: 96-98°C

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 1,39(3H, t, J=7,0Hz), 4,36(2H, q, J=7,0Hz), 6,54(1H, s), 7,06-7,13(3H, m), 7,42-7,46(2H, m), 7,55(1H, dd, J=2,4, 8,5Hz), 8,32(1H, d, J=2,4Hz).

(B-42) Usando el compuesto B-41 anteriormente mencionado, según el método de (B-12), se sintetizó 4-[5-(4-fluorofenilsulfanyl)-piridin-2-il]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona.

- 20 Punto de fusión: 210-212°C

Análisis elemental como C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S

Calc. (%) C, 60,75; H, 4,14; N, 8,86; F, 6,01; S, 10,14.

Hallado (%) C, 60,44; H, 4,01; N, 8,66; F, 5,75; S, 9,97.

- 25 RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 1,14(3H, s), 4,11(2H, s), 7,02-7,11(3H, m), 7,41-7,46(2H, m), 7,58(1H, dd, J=2,3, 8,2Hz), 8,38(1H, d, J=1,6Hz).

Se preparó el siguiente compuesto tal como anteriormente.

(B-42-a) 4-[5-(4-Fluorofenilsulfanyl)-piridin-2-il]-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 163-164°C

Análisis elemental como C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S

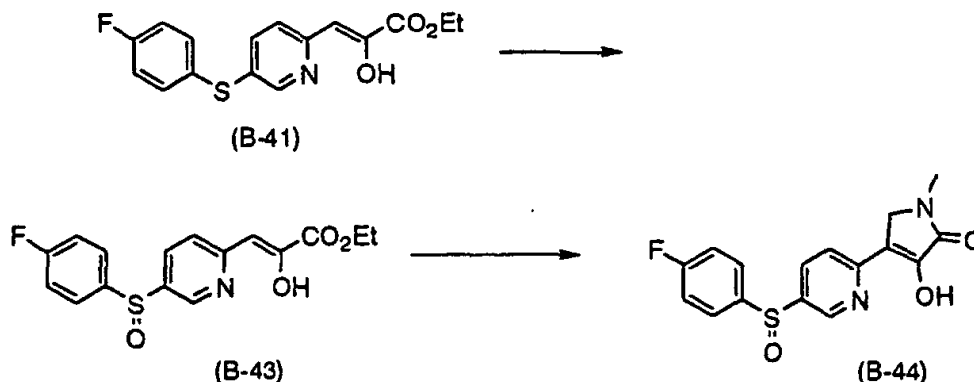
- 30 Calc. (%) C, 62,77; H, 4,98; N, 8,13; F, 5,52; S, 9,31.

Hallado (%) C, 62,62; H, 4,74; N, 7,98; F, 5,28; S, 9,10.

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,27(6H, d, J=6,9Hz), 4,08(2H, s), 4,56(1H, sept), 7,05-7,11(2H, m), 7,13(1H, dd, J=0,6, 8,3Hz), 7,39-7,45(2H, m), 7,59(1H, dd, J=2,3, 8,4Hz), 8,38(1H, dd, J=0,6, 2,3Hz).

Compuesto B-44

4-[5-(4-Fluorobencenosulfinil)-piridin-2-il]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona



5

(B-43) A una disolución de B-41 (640 mg, 2 mmoles) en cloroformo (6 ml), se le añadió mCPBA (690 mg, 4 mmoles) con enfriamiento con hielo. Tras agitación durante 30 minutos, se añadió una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio saturada para terminar la reacción, que se extrajo con cloroformo. Se lavó el extracto y se secó, entonces se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=4:1) dando éster etílico del ácido 3-[5-(4-fluorobencenosulfinil)-piridin-2-il]-2-hidroxiacrílico (400 mg, rendimiento: 60%).

10

Punto de fusión: 148-150°C

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,39(3H, t, J=7,2Hz), 4,36(2H, q, J=7,2Hz), 6,58(1H, s), 7,20-7,26(2H, m), 7,29(1H, d, J=8,4Hz), 7,66-7,71(2H, m), 7,93(1H, dd, J=2,3, 8,4Hz), 8,64(1H, d, J=2,3Hz).

15 (B-44) Usando el compuesto B-43 anteriormente mencionado, según el método de B-12, se sintetizó 4-[5-(4-fluorobencenosulfinil)-piridin-2-il]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona.

Punto de fusión: 228-230°C

Análisis elemental como C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S

Calc. (%): C, 57,82; H, 3,94; N, 8,43; F, 5,72; S, 9,65.

20 Hallado (%): C, 57,56; H, 3,74; N, 8,20; F, 5,52; S, 9,49.

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,16(3H, s), 4,16(2H, s), 7,19-7,26(2H, m), 7,30(1H, dd, J=0,9, 8,5Hz), 7,66-7,71(2H, m), 8,02 (1H, dd, J=2,4, 8,5Hz), 8,67(1H, dd, J=0,9, 2,4Hz).

Se preparó el siguiente compuesto tal como anteriormente.

(B-44-a) 4-[5-(4-Fluorobencenosulfinil)-piridin-2-il]-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona

25 Punto de fusión: 205-207°C

Análisis elemental como C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S

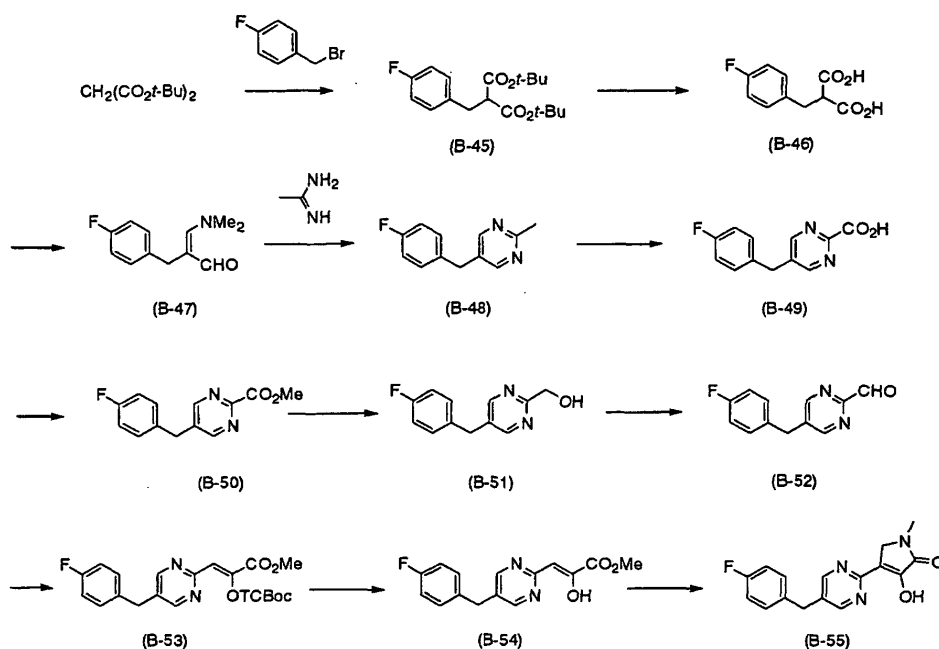
Calc. (%) C, 59,99; H, 4,75; N, 7,77; F, 5,27; S, 8,90.

Hallado (%) C, 59,75; H, 4,57; N, 7,58; F, 5,08; S, 8,84.

30 RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,27(6H, d, J=7,0Hz), 4,12(2H, s), 4,56(1H, sept), 7,19-7,26(2H, m), 7,38(1H, d, J=8,5Hz), 7,65-7,71(2H, m), 8,01(1H, dd, J=2,4, 8,5Hz), 8,67(1H, dd, J=0,9, 2,4Hz).

Compuesto B-55

4-[5-(4-Fluorobencil)-pirimidin-2-il]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona



(B-45) Según J.Org.Chem. vol. 64, n.º 3, (1999), p992, experimental(25), usando bromuro de 4-fluorobencilo y malonato de di-t-butilo, se sintetizó éster t-butílico del ácido 2-(4-fluorobencil)-malónico.

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,41(18H, s), 3,09(2H, d, J=7,9Hz), 3,42(1H, t, J=7,9Hz), 6,93-6,98(2H, m), 7,15-7,19(2H, m).

- 5 (B-46) A una disolución del compuesto B-45 anteriormente mencionado (16,4 g, 50,6 mmoles) en diclorometano (15 ml), se le añadió ácido trifluoroacético (15 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se recristalizó el residuo en etiléter y n-hexano dando ácido 2-(4-fluorobencil)malónico (8,90 g, rendimiento: 83%).

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,13(2H, d, J=7,6Hz), 3,60(1H, t, J=7,8Hz), 6,95-7,01(2H, m), 7,22-7,27(2H, m).

- 10 (B-47) Según Collection Czechoslov. Chem. Commun. vol. 32 (1967), págs. 3792-3793, usando el compuesto B-46 anteriormente mencionado, se sintetizó 3-dimetilamino-2-(4-fluorobencil)-propenal.

- 15 (B-48) A una disolución del compuesto B-47 anteriormente mencionado (1,42 g, 7,5 mmoles) y clorhidrato de acetamida (1,42 g, 15 mmoles) en alcohol metílico (5 ml), se le añadió una disolución de metilato de sodio en alcohol metílico (15 ml) y se sometió a reflujo la mezcla durante 4 horas. Se añadió a la misma una disolución acuosa de cloruro de amonio, que se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó, entonces se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=1:2-1:3) dando 5-(4-fluorobencil)-2-metilpirimidina (956 mg, rendimiento: 69%).

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,71(3H, s), 3,90(2H, s), 6,97-7,03(2H, m), 7,12-7,15(2H, m), 8,46(2H, s).

- 20 (B-49) A una disolución del compuesto B-48 anteriormente mencionado (3,01 g, 15 mmoles) en piridina (22 ml), se le añadió dióxido de selenio (11,0 g, 99 mmoles) y se sometió a reflujo la mezcla durante 17,5 horas. Se añadieron a la misma cloroformo y agua, seguido por filtración con celite. Se lavó el filtrado y se secó, entonces se evaporó el disolvente dando ácido 5-(4-fluorobencil)-pirimidin-2-carboxílico bruto (3,57 g).

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,07(2H, s), 6,99-7,06(2H, m), 7,13-7,18(2H, m), 8,83(2H, s).

- 25 (B-50) A una disolución del producto B-49 bruto anteriormente mencionado (3,57 g) en tetrahidrofurano (43 ml), se le añadió una disolución de diazometano en etiléter (30 mmoles) y se agitó la mezcla a 0°C durante 10 minutos. Se calentó la disolución hasta temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos. Se añadió a la misma ácido acético con enfriamiento con hielo, que se neutralizó con una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, entonces se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó, entonces se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo=2:3) dando éster metílico del ácido 5-(4-fluorobencil)-pirimidin-2-carboxílico (1,98 g, rendimiento: 54%).

- 30

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,05(2H, s), 4,07(3H, s), 7,01-7,06(2H, m), 7,12-7,17(2H, m), 8,75(2H, s).

(B-51) A una disolución del compuesto B-50 anteriormente mencionado (1,98 g, 8,04 mmoles) en tetrahidrofurano (26 ml) y t-butanol (13 ml), se le añadió a -30°C borohidruro de sodio (338 mg, 8,04 mmoles), entonces se calentó la

- mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Se añadió una disolución acuosa de cloruro de amonio para terminar la reacción, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó, entonces se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo=1:2) dando alcohol [5-(4-fluorobencil)-pirimidin-2-il]-metílico (470 mg, rendimiento: 27%).
- 5 RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 4,05(2H, s), 4,07(3H, s), 7,01-7,06(2H, m), 7,12-7,17(2H, m), 8,75(2H, s).
- (B-52) A una disolución de cloruro de oxalilo (281 ul, 3,23 mmoles) en cloruro de metileno (5 ml), se le añadió gota a gota una disolución de dimetilsulfóxido (457 ul, 6,45 mmoles) en cloruro de metileno (1 ml) a -78°C con agitación durante 10 minutos. Se añadió gota a gota a la misma una disolución del compuesto B-51 anteriormente mencionado (470 mg, 2,15 mmoles) en cloruro de metileno (1,5 ml) con agitación durante 30 minutos. Se añadió gota a gota a la mezcla trietilamina (1,79 ml, 12,9 mmoles), que se calentó hasta 0°C y se agitó durante 30 minutos. Se diluyó la disolución con cloroformo, se lavó y se secó, entonces se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo=1:2) dando 5-(4-fluorobencil)-pirimidin-2-carbaldehído (337 mg, rendimiento: 72%).
- 10 RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 4,08(2H, s), 7,01-7,07(2H, m), 7,15-7,20(2H, m), 8,81(2H, s), 10,09(1H, s)
- (B-53) A una disolución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1,87 ml), se le añadió gota a gota a -78°C una disolución de tetrahidrofurano (2 ml) que contenía éster metílico del ácido (dimetoxifosforil)-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletotoxicarbonilo)-acético (688 mg, 1,71 mmoles) preparada según Tetrahedron Lett. 25,3529,1984, y se agitó la mezcla durante 10 minutos. Se añadió a la misma una disolución del compuesto B-52 anteriormente mencionado (337 mg, 1,56 mmoles) en tetrahidrofurano (2 ml) y se agitó la mezcla durante 5 minutos, que se calentó hasta 0°C y se agitó durante 30 minutos. Se añadió una disolución acuosa de cloruro de amonio para terminar la reacción, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó el extracto, se secó y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo=2:1) dando éster metílico del ácido 3-[5-(4-fluorobencil)-pirimidin-2-il]-2-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletotoxicarbonilo)-acrílico (500 mg, rendimiento: 66%).
- 20 RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 1,98(6H, s), 3,76(2H, s), 3,94(3H, s), 6,88(1H, s), 6,99-7,04(2H, m), 7,10-7,16(2H, m), 8,52(2H, s).
- (B-54) A una disolución del compuesto B-53 anteriormente mencionado (380 mg, 0,77 mmoles) en alcohol metílico (12 ml), se le añadió una disolución de metilato de sodio en metanol (376 ul) con enfriamiento con hielo, que se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Se añadió gota a gota trietilamina (1,79 ml, 12,9 mmoles) y se calentó la mezcla hasta 0°C y se agitó durante 30 minutos. Se añadió una disolución acuosa de cloruro de amonio para terminar la reacción, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó el extracto, se secó y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se lavó el cristal precipitado con diisopropiléter y se secó a presión reducida dando éster metílico del ácido 3-[5-(4-fluorobencil)-pirimidin-2-il]-2-hidroxiacrílico (129 mg, rendimiento: 58%).
- 30 Punto de fusión: 132-134°C
- Análisis elemental como C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>
- Calc. (%) C, 62,50; H, 4,55; N, 9,72; F, 6,59.
- Hallado (%) C, 60,81; H, 4,55; N, 9,69; F, 6,42.
- RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 3,91(3H, s), 3,97(2H, s), 6,75(1H, s), 7,01-7,06(2H, m), 7,13-7,18(2H, m), 8,54(2H, s).
- 40 (B-55) Según el método de (B-12), se obtuvo 4-[5-(4-fluorobencil)-pirimidin-2-il]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona.
- Punto de fusión: 163-165°C
- Análisis elemental como C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>
- Calc. (%) C, 64,21; H, 4,71; N, 14,04; F, 6,35.
- 45 Hallado (%) C, 63,05; H, 4,82; N, 13,48; F, 6,07.
- RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 3,16(3H, s), 3,97(2H, s), 4,22(2H, s), 7,01-7,06(2H, m), 7,13-7,18(2H, m), 8,53(2H, s).
- Se preparó el siguiente compuesto tal como anteriormente.
- (B-55-a) 4-[5-(4-Fluorobencil)-pirimidin-2-il]-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona
- Punto de fusión: 155-157°C



Análisis elemental como  $C_{18}H_{18}FN_3O_2$

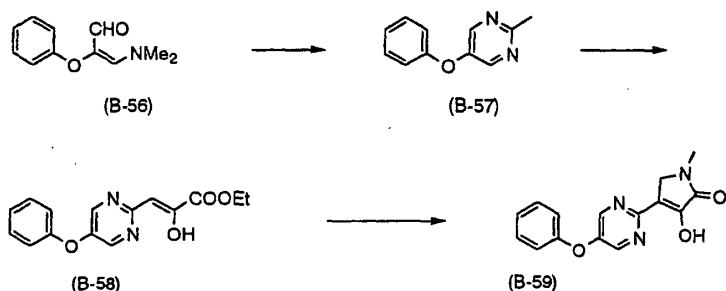
Calc. (%) C, 66,04; H, 5,54; N, 12,84; F, 5,80.

Hallado (%) C, 65,09; H, 5,44; N, 12,35; F, 5,67.

5 RMN( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,27(6H, d,  $J=6,7$ Hz), 3,97(2H, s), 4,19(2H, s), 4,58(1H, sept,  $J=6,9$ Hz), 7,01-7,06(2H, m), 7,13-7,17(2H, m), 8,53(2H, s).

Compuesto B-59

3-Hidroxi-1-metil-4-(5-fenoxipirimidin-2-il)-1,5-dihidropirrol-2-ona



(B-56) Según J. Med. Chem. 1980, 23, 1016, se sintetizó 3-dimetilamino-2-fenoxiprenal.

10 RMN( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 3,10(6H, s), 6,57(1H, s), 6,93-6,99(3H, m), 7,24-7,30(2H, m), 8,83(1H, s).

Se preparó el siguiente compuesto tal como anteriormente.

3-Dimetilamino-2-(4-fluorofenoxi)-propenal

RMN( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 3,11(6H, s), 6,57(1H, s), 6,86-6,98(4H, m), 8,81(1H, s).

15 (B-57) A una disolución del compuesto B-56 anteriormente mencionado (17,9 g, 97 mmoles) y clorhidrato de acetoamidina (17,7 g, 187 mmoles) en alcohol metílico (200 ml), se le añadió metóxido de sodio (562 mmoles) y se sometió a reflujo la mezcla durante 3 horas. Se añadió a la misma cloruro de amonio (20 g) se añadió a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se evaporó el disolvente a presión reducida y al residuo se le añadió cloroformo (200 ml), entonces se eliminaron por filtración los productos insolubles. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) dando 2-metil-5-fenoxipirimidina (13,2 g, rendimiento: 76%).

20

RMN( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2,73(3H, s), 7,01-7,05(2H, m), 7,16-7,21(1H, m), 7,36-7,42(2H, m), 8,40(2H, s).

Se preparó el siguiente compuesto tal como anteriormente.

5-(4-Fluorofenoxi)-2-metilpirimidina

RMN( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2,72(3H, s), 6,99-7,12(4H, m), 8,37(2H, s).

25 (B-58) Usando el compuesto B-57 anteriormente mencionado, según el método de (B-11), se sintetizó éster etílico del ácido 2-hidroxi-3-(5-fenoxipirimidin-2-il)-acrílico.

Punto de fusión: 52-53°C

RMN( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,39(3H, t,  $J=7,3$ Hz), 4,37(2H, q,  $J=7,3$ Hz), 6,78(1H, s), 7,07-7,11(2H, m), 7,24-7,28(1H, m), 7,41-7,46(2H, m), 8,47(2H, s).

30 Se preparó el siguiente compuesto tal como anteriormente.

Éster etílico del ácido 3-[5-(4-fluorofenoxi)-pirimidin-2-il]-2-hidroxi-acrílico.

Punto de fusión: 92-93°C

RMN( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,39(3H, t,  $J=7,3$ Hz), 4,37(2H, q,  $J=7,3$ Hz), 6,78(1H, s), 7,05-7,16(4H, m), 8,44(2H, s).

35 (B-59) Usando el compuesto B-58 anteriormente mencionado, según (B-12), se sintetizó 3-hidroxi-1-metil-4-(5-fenoxipirimidin-2-il)-1,5-dihidropirrol-2-ona.

Punto de fusión: 207-208°C

Análisis elemental como C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Calc. (%) C, 63,60; H, 4,63; N, 14,83.

Hallado (%) C, 63,53; H, 4,47; N, 14,82.

- 5 RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,17(3H, s), 4,23(2H, s), 7,07-7,10(2H, m), 7,22-7,27(1H, m), 7,41-7,46(2H, m), 8,47(2H, s).

Se preparó el siguiente compuesto tal como anteriormente.

(B-59-a) 3-Hidroxil-isopropil-4-(5-fenoxipirimidin-2-il)-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 164-165°C

Análisis elemental como C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 0,2H<sub>2</sub>O

- 10 Calc. (%) C, 64,83; H, 5,57; N, 13,34.

Hallado (%) C, 64,98; H, 5,48; N, 13,22.

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,28(6H, d, J=7,0Hz), 4,20(2H, s), 4,59(1H, sept), 7,05-7,10(2H, m), 7,22-7,27(1H, m), 7,40-7,47 (2H, m), 8,47(2H, s).

(B-59-b) 4-[5-(4-Fluorofenoxi)-pirimidin-2-il]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona

- 15 Punto de fusión: 230-232°C

Análisis elemental como C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Calc. (%) C, 59,80; H, 4,01; N, 13,95; F, 6,31.

Hallado (%) C, 59,60; H, 3,89; N, 13,81; F, 6,05.

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,17(3H, s), 4,22(2H, s), 7,04-7,16(4H, m), 8,44(2H, s).

- 20 (B-59-c) 4-[5-(4-Fluorofenoxi)-pirimidin-2-il]-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 165-166°C

Análisis elemental como C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

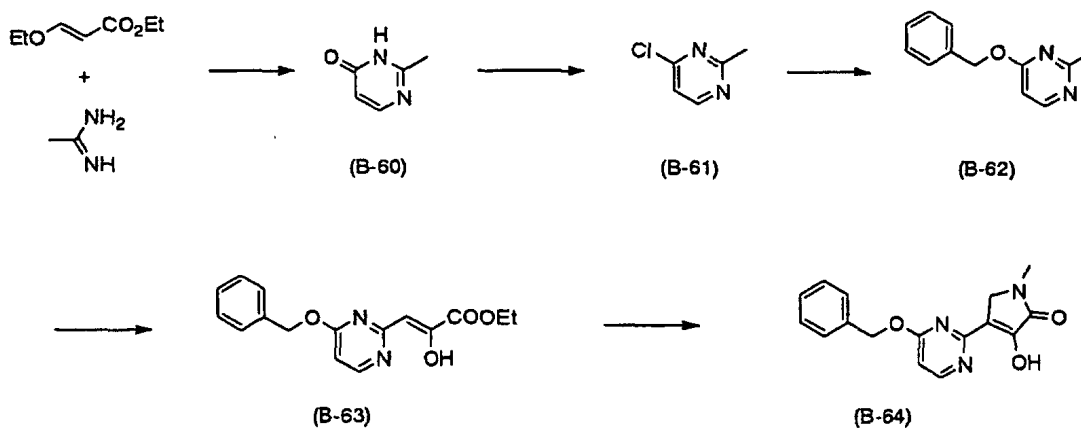
Calc. (%) C, 62,00; H, 4,90; N, 12,76; F, 5,77.

Hallado (%) C, 62,00; H, 4,91; N, 12,71; F, 5,51.

- 25 RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,28(6H, d, J=7,0Hz), 4,19(2H, s), 4,59(1H, m), 7,04-7,16(4H, m), 8,45(2H, s).

Compuesto B-64

4-(4-Benciloxipirimidin-2-il)-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona



(B-60) A una disolución de éster etílico del ácido 3-etoxiacrílico (12,95 g, 89,82 mmoles) y clorhidrato de acetoamidina (25,44 g, 269,1 mmoles) en etanol (130 ml) se le añadió carbonato de potasio (37,23 g, 269,4 mmoles) y se sometió a reflujo la mezcla durante 2,5 horas. Tras filtrar, se evaporó el disolvente a presión reducida y se lavaron los cristales precipitados con cloroformo y se secaron a presión reducida dando 2-metil-3H-pirimidin-4-ona bruta.

(B-61) Al compuesto B-60 bruto anteriormente mencionado, se le añadió oxiclورو de fósforo (60 ml) y se agitó la mezcla a 80°C durante 1,5 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida y al residuo se le añadió hielo (120 g), entonces se neutralizó la mezcla con una disolución acuosa de hidróxido de sodio 5 N y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó, entonces se evaporó el disolvente a presión reducida. Se diluyó el residuo con acetato de etilo y dietil éter, y se añadió a la misma una disolución de acetato de etilo-ácido clorhídrico 4 N (20 ml). Se lavaron los cristales precipitados con acetato de etilo y se secaron a presión reducida dando clorhidrato de 4-cloro-2-metilpirimidina (8,08 g, rendimiento: 55%).

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,62(3H, s), 7,55(1H, d, J=5,7Hz), 8,69(1H, d, J=5,7Hz).

(B-62) A una disolución de hidruro de sodio (973 mg, 24,3 mmoles) en dimetilformamida (10 ml), se le añadió alcohol bencílico (2,50 ml, 24,2 mmoles) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió a la misma el compuesto B-61 anteriormente mencionado (2,02 g, 12,2 mmoles) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua para terminar la reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto, se secó y se evaporó a presión reducida, entonces se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=5:1) dando 4-benciloxi-2-metilpirimidina (2,45 g, rendimiento:100%).

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 2,64(3H, s), 5,42(2H, s), 6,58(1H, d, J=5,9Hz), 7,29-7,48(5H, m), 8,33(1H, d, J=5,9Hz).

Se preparó el siguiente compuesto tal como anteriormente.

4-(4-Fluorobenciloxi)-2-metilpirimidina

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 2,63(3H, s), 5,38(2H, s), 6,57(1H, d, J=5,7Hz), 7,07(2H, m), 7,43(2H, m), 8,34(1H, d, J=5,7Hz).

(B-63) A una disolución del compuesto B-62 anteriormente mencionado (1,00 g, 4,99 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml), se le añadieron éster dietílico del ácido oxálico (3,40 ml, 25,0 mmoles) y terc-butóxido de potasio (1,12 g, 9,98 mmoles) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla a 50°C durante 45 minutos. Se añadió una disolución acuosa de cloruro de amonio para terminar la reacción, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó, entonces se evaporó el disolvente a presión reducida. Se recrystalizaron los cristales precipitados en acetato de etilo / n-hexano dando éster etílico del ácido 3-(4-benciloxipirimidin-2-il)-2-hidroxiacrílico (911 mg, rendimiento: 61%).

Punto de fusión: 124-126°C

Análisis elemental como C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 0,1H<sub>2</sub>O

Calc. (%) C, 63,61; H, 5,40; N, 9,27.

Hallado (%) C, 63,51; H, 5,21; N, 9,13.

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 1,40(3H, t, J=7,2Hz), 4,38(2H, q, J=7,2Hz), 5,45(2H, s), 6,57(1H, d, J=6,0Hz), 6,60(1H, s), 7,34-7,48(5H, m), 8,29(1H, d, J=6,0Hz).

Se preparó el siguiente compuesto tal como anteriormente.

Éster etílico del ácido 3-[4-(4-fluorobenciloxi)pirimidin-2-il]-2-hidroxiacrílico

Punto de fusión: 150-151°C

Análisis elemental como C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Calc. (%) C, 60,37; H, 4,75; N, 8,80; F, 5,97.

Hallado (%) C, 60,28; H, 4,61; N, 8,78; F, 5,81.

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 1,41(3H, t, J=7,5Hz), 4,38(2H, q, J=7,5Hz), 5,42(2H, s), 6,57(1H, d, J=5,9Hz), 6,60(1H, s), 7,08 (2H, m), 7,43(2H, m), 8,29(1H, d, J=5,9Hz).

(B-64) A una disolución del compuesto B-63 anteriormente mencionado (150 mg, 0,50 mmoles) en dioxano (7,5 ml), se le añadieron paraformaldehído (80,5 mg, 2,01 mmoles) y metilamina (2,00 mmoles, disolución de alcohol metílico al 40%) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió una disolución acuosa de cloruro

de amonio para terminar la reacción, seguido por extracción con cloroformo. Se lavó el extracto y se secó, entonces se evaporó el disolvente a presión reducida. Se recrystalizaron los cristales precipitados en alcohol metílico dando 4-(4-benciloxipirimidin-2-il)-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona (86,0 mg, rendimiento: 58%).

Punto de fusión: 222-224°C

5 Análisis elemental como  $C_{16}H_{15}N_3O_3 \cdot 0,1CH_3OH \cdot 0,2H_2O$

Calc. (%) C, 63,59; H, 5,24; N, 13,82.

Hallado (%) C, 63,58; H, 5,03; N, 13,75.

RMN( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 3,17(3H, s), 4,21(2H, s), 5,44(2H, s), 6,59(1H, d, J=5,9Hz), 7,33-7,47(5H, m), 8,34(1H, d, J=5,9Hz).

Se preparó el siguiente compuesto tal como anteriormente.

10 (B-64-a) 4-(4-Benciloxipirimidin-2-il)-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 155-157°C

Análisis elemental como  $C_{18}H_{19}N_3O_3 \cdot 0,3H_2O$

Calc. (%) C, 65,36; H, 5,97; N, 12,70.

Hallado (%) C, 65,31; H, 5,84; N, 12,62.

15 RMN( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,29(6H, d, J=6,6Hz), 4,15(2H, s), 4,60(1H, sept), 5,45(2H, s), 6,60(1H, d, J=6,0Hz), 7,35-7,48 (5H, m), 8,36(1H, d, J=6,0Hz).

(B-64-b) 4-[4-(4-Fluorobenciloxi)pirimidin-2-il]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 227-230°C

Análisis elemental como  $C_{16}H_{14}FN_3O_3$

20 Calc. (%) C, 60,95; H, 4,48; N, 13,33; F, 6,03.

Hallado (%) C, 60,82; H, 4,30; N, 13,12; F, 5,78.

RMN( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 3,18(3H, s), 4,21(2H, s), 5,40(2H, s), 6,58(1H, d, J=6,2Hz), 7,09(2H, m), 7,42(2H, m), 8,35(1H, d, J=6,2Hz).

(B-64-c) 4-[4-(4-Fluorobenciloxi)pirimidin-2-il]-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona

25 Punto de fusión: 148-149°C

Análisis elemental como  $C_{18}H_{18}FN_3O_3 \cdot 0,3H_2O$

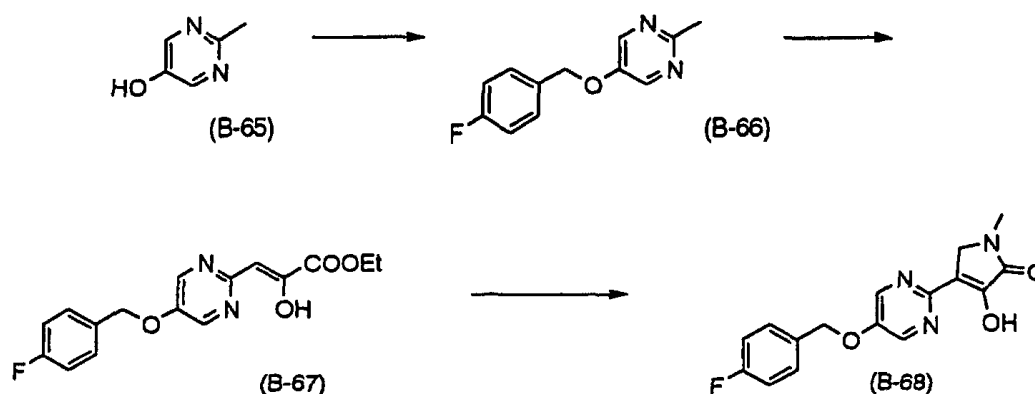
Calc. (%) C, 61,99; H, 5,38; N, 12,05; F, 5,45.

Hallado (%) C, 61,95; H, 5,17; N, 11,78; F, 5,23.

30 RMN( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,29(6H, d, J=6,6Hz), 4,16(2H, s), 4,60(1H, sept), 5,41(2H, s), 6,59(1H, d, J=6,0Hz), 7,09(2H, m), 7,43(2H, m), 8,37(1H, d, J=6,0Hz).

Compuesto B-68

4-[5-(4-Fluorobenciloxi)pirimidin-2-il]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona



(B-65) Según el método descrito en el documento US 5010193, se sintetizó 2-metilpirimidin-5-ol.

(B-66) A una disolución del compuesto B-65 anteriormente mencionado (640 mg, 5,81 mmoles) y carbonato de potasio (1,20 g, 8,68 mmoles) en acetona (20 ml), se le añadió bromuro de 4-fluorobencilo (1,10 ml, 8,83 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 horas. Tras filtrar, se evaporó el disolvente a presión reducida, entonces se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo=1:1) dando 5-(4-fluorobenciloxi)-2-metilpirimidina (758 mg, rendimiento: 60%).

RMN(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2,68(3H, s), 5,09(2H, s), 7,10(2H, m), 7,40(2H, m), 8,36(2H, s).

(B-67) A una disolución del compuesto B-66 anteriormente mencionado (699 mg, 3,20 mmoles) y 18-corona-6 (94,0 mg, 0,355 mmoles) en tetrahidrofurano (15 ml), se le añadieron éster dietílico del ácido oxálico (4,35 ml, 32,0 mmoles) y terc-butóxido de potasio (1,44 g, 12,8 mmoles) y se agitó la mezcla a 60°C durante 1 hora. Se añadió una disolución acuosa de cloruro de amonio para terminar la reacción, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó, entonces se evaporó el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo, dando la elución que comprende el compuesto objetivo, del cual se evaporó el disolvente a presión reducida. Se recrystalizaron los cristales precipitados en alcohol isopropílico dando éster etílico del ácido 3-[5-(4-fluorobenciloxi)pirimidin-2-il]-2-hidroxiacrílico (530 mg, rendimiento: 52%).

Punto de fusión: 134-135°C

Análisis elemental como C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Calc. (%) C, 60,37; H, 4,75; N, 8,80; F, 5,97.

Hallado (%) C, 59,95; H, 4,66; N, 8,68; F, 5,70.

RMN(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1,39(3H, t, J=7,1Hz), 4,36(2H, q, J=7,1Hz), 5,15(2H, s), 6,75(1H, s), 7,12(2H, m), 7,41(2H, m), 8,45(2H, s), 12,74(1H, sa).

(B-68) A una disolución del compuesto B-67 anteriormente mencionado (151 mg, 0,474 mmoles) en dioxano (7,5 ml), se le añadieron paraformaldehído (75,7 mg, 1,89 mmoles) y metilamina (3,86 mmoles, disolución en etanol al 30%) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 22 horas. Se añadió una disolución acuosa de cloruro de amonio para terminar la reacción, seguido por extracción con cloroformo. Se lavó el extracto y se secó, entonces se evaporó el disolvente a presión reducida. Se recrystalizaron los cristales precipitados en alcohol isopropílico dando 4-[5-(4-fluorobenciloxi)pirimidin-2-il]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona (104 mg, rendimiento: 70%).

Punto de fusión: 185-187°C

Análisis elemental como C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Calc. (%) C, 60,95; H, 4,48; N, 13,33; F, 6,03.

Hallado (%) C, 60,82; H, 4,44; N, 13,20; F, 5,78.

RMN(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3,15(3H, s), 4,20(2H, s), 5,16(2H, s), 7,12(2H, m), 7,42(2H, m), 8,44(2H, s), 10,53(1H, sa).

Se preparó el siguiente compuesto tal como anteriormente.

(B-68-a) 4-[5-(4-Fluorobenciloxi)pirimidin-2-il]-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 219-221°C

Análisis elemental como  $C_{18}H_{18}FN_3O_3$

Calc. (%) C, 62,97; H, 5,28; N, 12,24; F, 5,53.

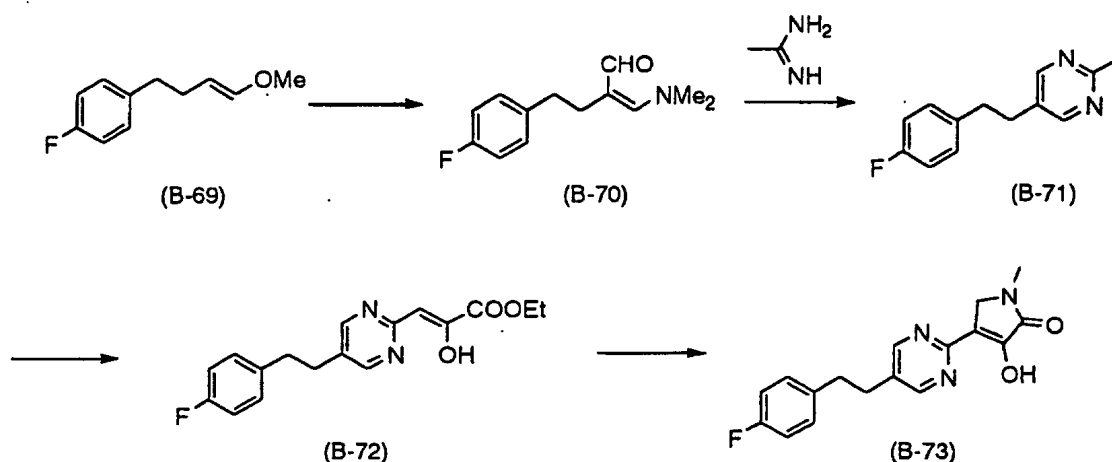
Hallado (%) C, 62,71; H, 4,85; N, 12,10; F, 5,36.

RMN( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,27(6H, d,  $J=6,9$ Hz), 4,17(2H, s), 4,58(1H, m), 5,16(2H, s), 7,12(2H, m), 7,42(2H, m), 8,44(2H, s), 10,43(1H, sa).

5

Compuesto B-73

4-{5-[2-(4-Fluorofenil)etil]pirimidin-2-il]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona



(B-69) Según J. Org. Chem. 1993, 58, 1696-1701, se sintetizó 1-fluoro-4-(4-metoxi-3-butenil)benzeno.

- 10 (B-70) A dimetilformamida (3,35 ml, 43,3 mmoles), se le añadió gota a gota oxiclورو de fósforo (4,00 ml, 42,9 mmoles) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla a 50°C durante 45 minutos. Se diluyó la mezcla con cloroformo (6 ml), a la que se añadió a 75°C una disolución del compuesto B-69 anteriormente mencionado (2,60 g, 14,4 mmoles) en cloroformo (3 ml) y se sometió a reflujo la mezcla durante 5 horas. Se añadió gota a gota la mezcla de reacción a una disolución de carbonato de potasio (40 g) en agua-tolueno-etanol (10:9:1, 80 ml), y se agitó la mezcla durante 1 hora. Tras filtrar, se extrajo el filtrado con cloroformo, se lavó y se secó, entonces se evaporó el disolvente a presión reducida dando 2-dimetilaminometilen-4-(4-fluorofenil)butilaldehído.
- 15

(B-71) A una disolución del compuesto bruto B-70 anteriormente mencionado en alcohol metílico (15 ml), se le añadieron clorhidrato de acetoamidina (2,61 g, 27,6 mmoles) y metóxido de sodio (83 mmoles, disolución en alcohol metílico al 28%) y se sometió a reflujo la mezcla durante 3 horas. Se añadió una disolución acuosa de cloruro de amonio para terminar la reacción, seguido por extracción con cloroformo. Se lavó el extracto y se secó, entonces se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo=5: 1) dando 5-[2-(4-fluorofenil)etil]-2-metilpirimidina (764 mg, rendimiento: 25%).

20

RMN( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2,70(3H, s), 2,88(4H, m), 6,97(2H, m), 7,06(2H, m), 8,37(2H, s).

- (B-72) A una disolución del compuesto B-71 anteriormente mencionado (759 mg, 3,51 mmoles) en tetrahidrofurano (15 ml), se le añadieron éster dietílico del ácido oxálico (2,40 ml, 17,7 mmoles) y terc-butóxido de potasio (787 mg, 7,01 mmoles) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla a 50°C durante 2,5 horas y se sometió a reflujo durante 1,5 horas. Se añadió una disolución acuosa de cloruro de amonio para terminar la reacción, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó, entonces se evaporó el disolvente a presión reducida. Se recrystalizaron los cristales precipitados en acetato de etilo - isopropil éter dando éster etílico del ácido 3-[5-[2-(4-fluorofenil)etil]pirimidin-2-il]-2-hidroxiacrilico (704 mg, rendimiento: 63%).
- 25
- 30

Punto de fusión: 133-134°C

Análisis elemental como  $C_{17}H_{17}FN_2O_3$

Calc. (%) C, 64,55; H, 5,42; N, 8,86; F, 6,01.

Hallado (%) C, 64,38; H, 5,35; N, 8,73; F, 6,06.

- 35 RMN( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,39(3H, t,  $J=7,2$ Hz), 2,93(4H, s), 4,37(2H, q,  $J=7,2$ Hz), 6,74(1H, s), 6,98(2H, m), 7,07(2H, m), 8,44(2H, s), 13,25(1H, sa).

(B-73) A una disolución del compuesto B-72 anteriormente mencionado (152 mg, 0,481 mmoles) en dioxano (7,5 ml), se le añadieron paraformaldehído (76,9 mg, 1,92 mmoles) y metilamina (1,93 mmoles, disolución en etanol al 30%) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadió una disolución acuosa de cloruro de amonio para terminar la reacción, seguido por extracción con cloroformo. Se lavó el extracto y se secó, entonces se evaporó el disolvente a presión reducida. Se recrystalizaron los cristales precipitados en alcohol isopropílico dando 4-{5-[2-(4-fluorofenil)etil]pirimidin-2-il}-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona (86,9 mg, rendimiento: 58%).

Punto de fusión: 158-160°C

Análisis elemental como C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Calc. (%) C, 65,17; H, 5,15; N, 13,41; F, 6,06.

10 Hallado (%) C, 65,10; H, 5,17; N, 13,19; F, 6,06.

RMN(CDC<sub>3</sub>) δ: 2,93(4H, s), 3,16(3H, s), 4,21(2H, s), 6,98(2H, m), 7,07(2H, m), 8,41(2H, s).

Se preparó el siguiente compuesto tal como anteriormente.

(B-73-a) 4-{5-[2-(4-fluorofenil)etil]pirimidin-2-il}-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 143-144°C

15 Análisis elemental como C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

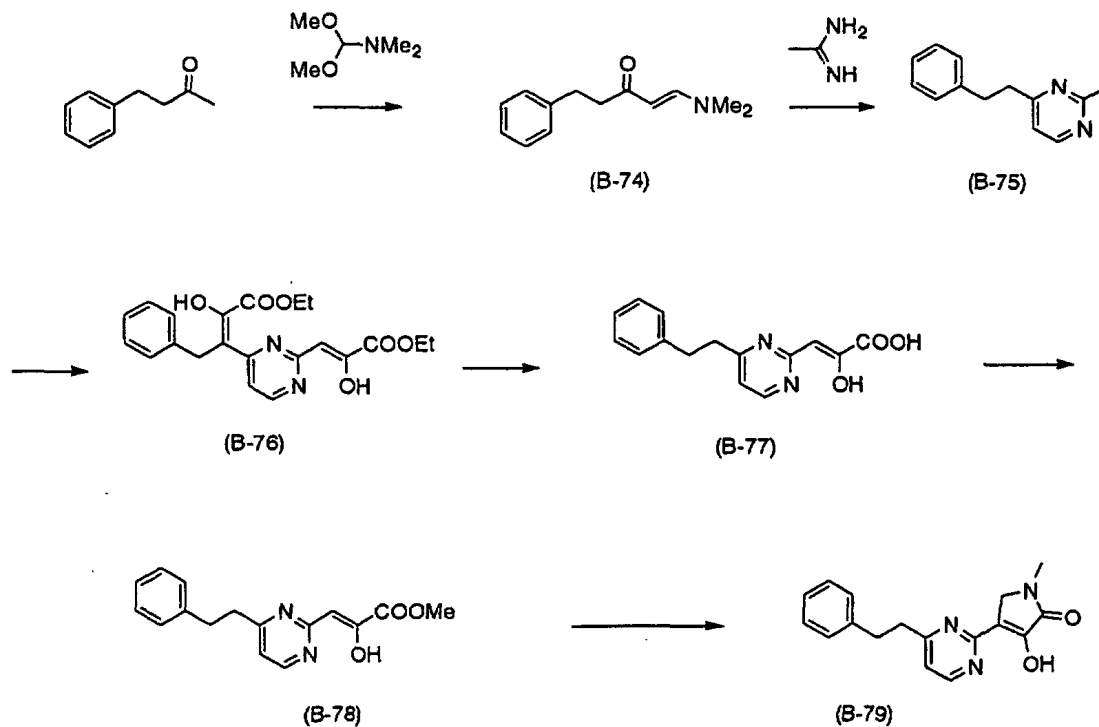
Calc. (%) C, 66,85; H, 5,91; N, 12,31; F, 5,57.

Hallado (%) C, 66,71; H, 5,87; N, 12,18; F, 5,57.

RMN(CDC<sub>3</sub>) δ: 1,27(6H, d, J=6,9Hz), 2,93(4H, s), 4,18(2H, s), 4,58(1H, sept), 6,98(2H, m), 7,07(2H, m), 8,41(2H, s).

Compuesto B-79

20 3-Hidroxi-1-metil-4-(4-fenilpirimidin-2-il)-1,5-dihidropirrol-2-ona



(B-74) Se sometió a reflujo una disolución de 4-fenilbutan-2-ona (74 g, 500 mmoles) y N,N-dimetilformamidadimetilacetil (60 g, 500 mmoles) en DMF (50 ml) durante 3 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo aceitoso con cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo-hexano= 1:1) dando 1-dimetilamino-5-fenilpent-1-en-3-ona (23,11 g, rendimiento: 27,6%).

25

(B-75) A una disolución del compuesto B-74 anteriormente mencionado (23,11 g, 113,7 mmoles) y clorhidrato de acetoamidina (12,89 g, 227,4 mmoles) en alcohol metílico (50 ml), se le añadió metóxido de sodio (disolución en alcohol metílico 3 N, 564 mmoles) y se sometió a reflujo la mezcla durante 6 horas. Se evaporó el alcohol metílico a presión reducida, a la que se le añadió agua para terminar la reacción. Tras añadir ácido clorhídrico y una disolución acuosa de cloruro de amonio para la neutralización, se extrajo la mezcla con acetato de etilo, que se lavó y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) dando 2-metil-4-fenetilpirimidina.

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 2,73(3H, s), 3,03(4H, s), 6,87(1H, d, J=5,1Hz), 7,14-7,32(5H, m), 8,47(1H, d, J=5,1Hz).

(B-76) A una disolución del compuesto B-75 anteriormente mencionado (1 g, 5 mmoles) y éster dietílico del ácido oxálico (3,68 g, 25 mmoles) en THF (15 ml), se le añadió a temperatura ambiente terc-butóxido de potasio (2,24 g, 20 mmoles) y se agitó la mezcla a 80°C durante 2 horas 30 minutos. Se añadió una disolución acuosa de cloruro de amonio para terminar la reacción, entonces se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó, y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo=1:1) dando éster etílico del ácido 3-{2-(2-etoxicarbonil-2-hidroxivinil)-3-metil-2,3-dihidropiridin-4-il}-2-hidroxi-4-fenil-2-butenico (520 mg, 26%).

(B-77) A una disolución del compuesto B-76 anteriormente mencionado (628 mg, 1,58 mmoles) en alcohol metílico (20 ml) y agua (5 ml), se le añadió hidróxido de litio (disolución acuosa 1 N, 1,6 mmoles) y se agitó la mezcla a 60°C durante 1,5 horas. Se evaporó el alcohol metílico a presión reducida y se añadió agua a la misma, entonces se lavó la mezcla con cloroformo. Se añadió ácido cítrico a la fase acuosa, que se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó, entonces se evaporó el disolvente a presión reducida dando ácido 2-hidroxi-3-(4-fenetilpirimidin-2-il)-acrílico (510 mg, 99%).

(B-78) Al compuesto B-77 anteriormente mencionado (510 mg, 1,9 mmoles) se le añadió una disolución de ácido clorhídrico / alcohol metílico (8 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se añadió el residuo a una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, que se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó, entonces se evaporó el disolvente a presión reducida dando éster metílico del ácido 2-hidroxi-3-(4-fenetilpirimidin-2-il)-acrílico (511 mg, 94%).

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ:3,09(4H, s), 3,93(3H, s), 6,76(1H, s), 6,90(1H, d, J=5,4Hz), 7,15-7,35(5H, m), 8,55(1H, d, J=5,4Hz), 13,8(1H, sa).

(B-79) A una disolución del compuesto B-78 anteriormente mencionado (230 mg, 0,8195 mmoles) y paraformaldehído al 95% (51 mg, 1,7 mmoles) en dioxano (5 ml), se le añadió una disolución de etanol / metilamina al 30% (170 l), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se añadió una disolución acuosa de cloruro de amonio para terminar la reacción, entonces se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó, y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se recrystalizaron los cristales precipitados en etanol dando 3-hidroxi-1-metil-4-(4-fenetilpirimidin-2-il)-1,5-dihidropirrol-2-ona (120 mg, rendimiento: 50%).

Punto de fusión: 118-119°C

RMN(CDCI<sub>3</sub>) □: 3,10(4H, s), 3,17(3H, s), 4,24(2H, s), 6,90(1H, d, J=6,0Hz), 7,20-7,35(5H, m), 8,52(1H, d, J=5,2Hz).

Análisis elemental como C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Calc. (%) C, 69,14; H, 5,80; N, 14,32.

Hallado (%) C, 69,04; H, 5,54; N, 14,18.

Se preparó el siguiente compuesto tal como anteriormente.

(B-79-a) 3-Hidroxi-1-isopropil-4-(4-fenetilpirimidin-2-il)-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 126-127°C

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 1,29(6H, d, J=6,6Hz), 3,00-3,15(4H, m), 4,20(2H, s), 4,60(1H, sept), 6,90(1H, d, J=5,4Hz), 7,15-7,35(5H, m), 8,53(1H, d, J=5,1Hz).

Análisis elemental como C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

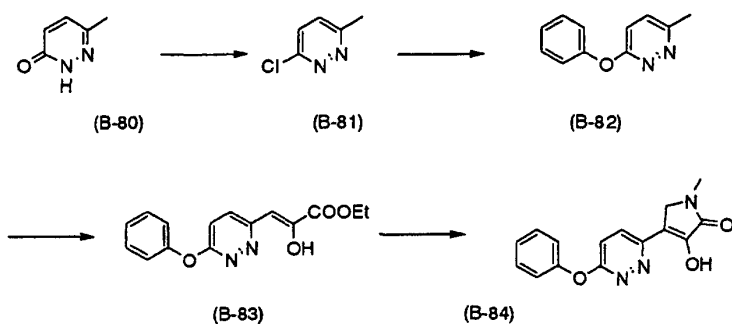
Calc. (%) C, 70,57; H, 6,55; N, 12,99.

Hallado (%) C, 70,39; H, 6,55; N, 12,93.

Compuesto B-84

3-Hidroxi-1-metil-4-(6-fenoxipiridazin-3-il)-1,5-dihidropirrol-2-ona





(B-80) Según el método de J. Chem. Soc. 1947, 239, se sintetizó 6-metil-2H-piridazin-3-ona.

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,34(3H, s), 6,92(1H, d, J=9,7Hz), 7,16(1H, d, J=9,5Hz), 11,97(1H, sa).

5 (B-81) Usando el compuesto (B-80) anteriormente mencionado, según el método del documento WO 01/17968, se sintetizó 3-cloro-6-metilpiridazina.

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,72(3H, s), 7,32(1H, d, J=8,9Hz), 7,42(1H, d, J=8,9Hz).

(B-82) Usando el compuesto B-81 anteriormente mencionado, según el método de (B-10), se sintetizó 3-metil-6-fenoxipiridazina.

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,66(3H, s), 7,07(1H, d, J=8,9Hz), 7,17-7,25(3H, m), 7,34(1H, d, J=8,9Hz), 7,37-7,43(2H, m).

10 Se preparó el siguiente compuesto tal como anteriormente.

3-(4-Fluorofenoxi)-6-metilpiridazina

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,65(3H, s), 7,05-7,19(5H, m), 7,34(1H, d, J=8,9Hz).

(B-83) Usando el compuesto B-82 anteriormente mencionado, según el método de (B-11), se sintetizó éster etílico del ácido 2-hidroxi-3-(6-fenoxipiridazin-3-il)-acrílico.

15 Punto de fusión: 127-128°C

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,39(3H, t, J=7,2Hz), 4,36(2H, q, J=7,2Hz), 6,47(1H, s), 7,19-7,32(4H, m), 7,41-7,49(3H, m).

Se preparó el siguiente compuesto tal como anteriormente.

Éster etílico del ácido 3-[6-(4-fluorofenoxi)-piridazin-3-il]-2-hidroxiacrílico

Punto de fusión: 164-165°C

20 RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,39(3H, t, J=7,0Hz), 4,36(2H, q, J=7,0Hz), 6,48(1H, s), 7,11-7,26(5H, m), 7,44(1H, dd, J=0,6, 9,1Hz).

(B-84) Usando el compuesto B-83 anteriormente mencionado, según el método de (B-12), se sintetizó 3-hidroxi-1-metil-4-(6-fenoxipiridazin-3-il)-1,5-dihidropirrol-2-ona.

Punto de fusión: 220-225°C

25 Análisis elemental como C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Calc. (%) C, 63,60; H, 4,63; N, 14,83.

Hallado (%) C, 63,49; H, 4,36; N, 14,54.

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,17(3H, s), 4,29(2H, s), 7,20-7,30(4H, m), 7,42-7,48(2H, m), 7,85(1H, d, J=9,5Hz).

Se preparó el siguiente compuesto tal como anteriormente.

30 (B-84-a) 3-Hidroxi-1-isopropil-4-(6-fenoxipiridazin-3-il)-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 203-205°C

Análisis elemental como C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 0,1H<sub>2</sub>O

Calc. (%) C, 65,21; H, 5,54; N, 13,42.

Hallado (%) C, 65,17; H, 5,22; N, 13,17.

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,28(6H, d, J=6,7Hz), 4,31(2H, s), 4,53(1H, sept), 7,20-7,29(4H, m), 7,41-7,47(2H, m), 8,03(1H, d, J=9,2Hz).

5 (B-84-b) 4-[6-(4-Fluorofenoxi)-piridazin-3-il]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 240-243°C

Análisis elemental como C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 0,2H<sub>2</sub>O

Calc. (%) C, 59,09; H, 4,10; N, 13,78; F, 6,23.

Hallado (%) C, 59,06; H, 3,70; N, 13,72; F, 6,02.

10 RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,17(3H, s), 4,30(2H, s), 7,09-7,27(5H, m), 7,94(1H, d, J=9,2Hz).

(B-84-c) 4-[6-(4-Fluorofenoxi)-piridazin-3-il]-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 204-206°C

Análisis elemental como C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

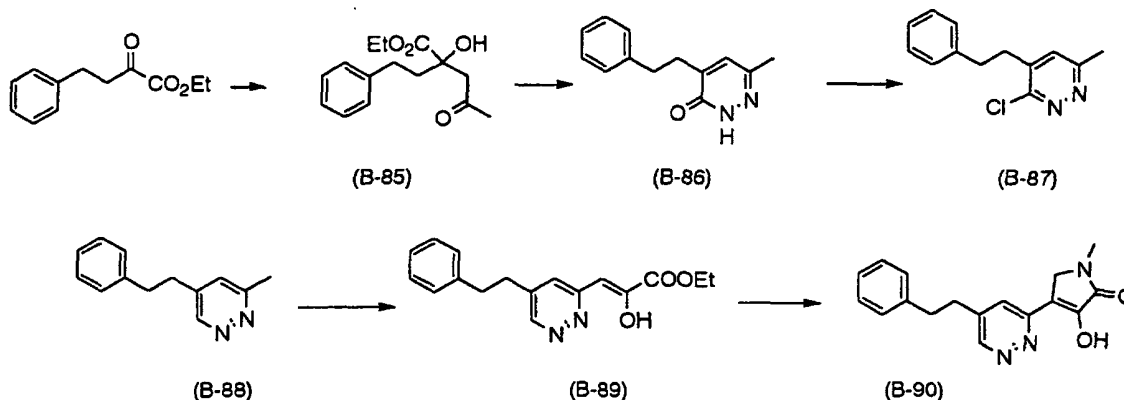
Calc. (%) C, 62,00; H, 4,90; N, 12,76; F, 5,77.

15 Hallado (%) C, 61,95; H, 4,61; N, 12,67; F, 5,58.

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,28(6H, d, J=6,7Hz), 4,31(2H, s), 4,50(1H, m), 7,09-7,23(5H, m), 8,06(1H, d, J=9,2Hz).

Compuesto B-90

3-Hidroxi-1-metil-4-(5-fenilpiridazin-3-il)-1,5-dihidropirrol-2-ona



20 (B-85) A una disolución de diisopropilamina (11,5 ml, 82,1 mmoles) en tetrahidrofurano (100 ml), se le añadió gota a gota una disolución de n-butil-litio (79,5 mmoles) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla durante 20 minutos. Se añadió gota a gota a la misma acetona (5,85 ml, 79,7 mmoles) a -78°C y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadió gota a gota a la misma una disolución de éster etílico del ácido 2-oxo-4-fenilbutanoico (15,0 g, 72,7 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml) y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se añadió una disolución acuosa de cloruro de amonio para terminar la reacción, entonces se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó, y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo=5:1-2:1) dando éster etílico del ácido 2-hidroxi-4-oxo-2-fenilpentanoico (16,7 g, rendimiento: 87%).

30 RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,29(3H, t, J=7,2Hz), 1,96(2H, m), 2,16(3H, s), 2,49(1H, m), 2,79(1H, m), 2,88(1H, d, J=17,4Hz), 3,07(1H, d, J=17,4Hz), 3,81(1H, sa), 4,23(2H, q, J=7,2Hz), 7,13-7,31(5H, m).

(B-86) A una disolución del compuesto B-85 anteriormente mencionado (16,7 g, 63,2 mmoles) en etanol al 95% (35 ml) se le añadió hidrato de hidrazina (4,70 ml, 95,0 mmoles) y se sometió a reflujo la mezcla durante 2 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida, entonces se lavaron los cristales precipitados con agua y se secaron a presión reducida dando 6-metil-4-fenil-2H-piridazin-3-ona (8,71 g, rendimiento: 64%).

35 RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,25(3H, s), 2,92(4H, m), 6,82(1H, s), 7,16-7,33(5H, m), 11,03(1H, sa).

(B-87) A una disolución del compuesto B-86 anteriormente mencionado (4,29 g, 20,0 mmoles), se le añadió oxocloruro de fósforo (10 ml) y se agitó la mezcla a 80°C durante 30 minutos. Se evaporó el disolvente y al residuo se le añadió hielo (40 g), entonces se neutralizó la mezcla con una disolución acuosa de hidróxido de sodio 5 N y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó, entonces se evaporó el disolvente a presión reducida dando 3-cloro-6-metil-4-fenilpiridazina bruta.

(B-88) Se agitó una suspensión del compuesto B-87 bruto anteriormente mencionado, amoníaco acuoso al 28% (4 g) y paladio sobre carbono al 10% (0,80 g) en etanol al 95% (400 ml) en atmósfera de hidrógeno a 4 atm a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se extrajo el residuo con acetato de etilo y se lavó el extracto y se secó, entonces se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) dando 3-metil-5-fenilpiridazina (3,49 g, rendimiento: 88%).

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 2,66(3H, s), 2,93(4H, m), 7,05(1H, d, J=2,3Hz), 7,10-7,33(5H, m), 8,84(1H, d, J=2,3Hz).

(B-89) A una disolución del compuesto B-88 anteriormente mencionado (3,00 g, 15,1 mmoles) en tetrahidrofurano (60 ml), se le añadió gota a gota una disolución de n-butil-litio (16,7 mmoles) a -78°C. Se añadió a la misma éster dietílico del ácido oxálico (6,20 ml, 45,6 mmoles) y se agitó la mezcla durante 1 hora, a la que se añadió una disolución acuosa de cloruro de amonio con enfriamiento con hielo para terminar la reacción, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó, entonces se evaporó el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice y se evaporó a presión reducida la parte eluida con acetato de etilo. Se recrystalizaron los cristales precipitados en acetato de etilo-isopropiléter-n-hexano dando éster etílico del ácido 2-hidroxi-3-(5-fenilpiridazin-3-il)-acrílico (954 mg, rendimiento: 21%).

Punto de fusión: 94-95°C

Análisis elemental como C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

Calc. (%) C, 68,44; H, 6,08; N, 9,39.

Hallado (%) C, 68,35; H, 5,88; N, 9,36.

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 1,39(3H, t, J=7,1Hz), 2,88-3,02(4H, m), 4,35(2H, q, J=7,1Hz), 6,02(1H, s), 7,00(1H, s), 7,10-7,16 (2H, m), 7,21-7,35(3H, m), 8,31(1H, s).

(B-90) A una disolución del compuesto B-89 anteriormente mencionado (149 mg, 0,50 mmoles) en dioxano (7,5 ml), se le añadieron paraformaldehído (79,8 mg, 2,00 mmoles) y metilamina (2,01 mmoles, disolución en alcohol metílico al 40%) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Se añadió a la misma una disolución acuosa de cloruro de amonio para terminar la reacción, y se extrajo la mezcla con cloroformo. Se lavó el extracto y se secó, entonces se evaporó el disolvente a presión reducida. Se recrystalizaron los cristales precipitados en etanol dando 3-hidroxi-1-metil-4-(5-fenilpiridazin-3-il)-1,5-dihidropirrol-2-ona (119 mg, rendimiento: 81%).

Punto de fusión: 203-205°C

Análisis elemental como C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Calc. (%) C, 69,14; H, 5,80; N, 14,23.

Hallado (%) C, 68,76; H, 5,68; N, 14,04.

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 2,99(4H, s), 3,17(3H, s), 4,15(2H, s), 7,11-7,18(3H, m), 7,21-7,37(3H, m), 8,62(1H, d, J=1,5Hz).

Se preparó el siguiente compuesto tal como anteriormente.

(B-90-a) 3-Hidroxi-1-isopropil-4-(5-fenilpiridazin-3-il)-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 182-184°C

Análisis elemental como C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 0,1C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>OH

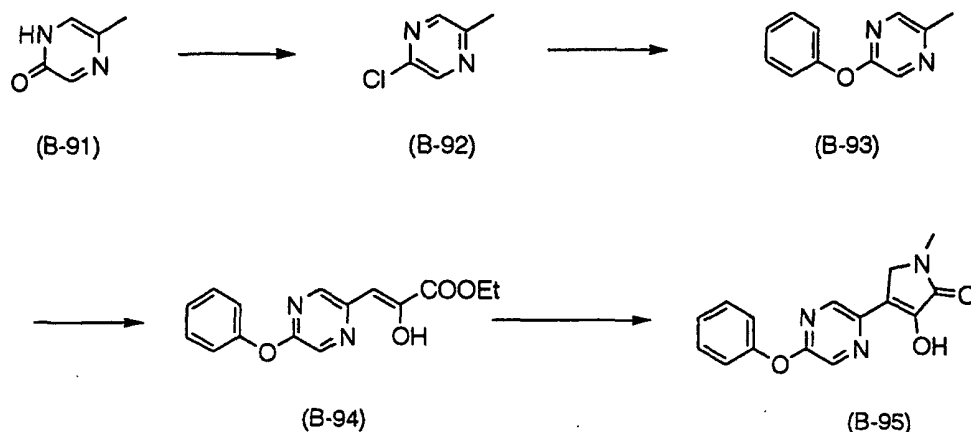
Calc. (%) C, 70,37; H, 6,67; N, 12,76.

Hallado (%) C, 70,06; H, 6,40; N, 12,64.

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 1,29(6H, d, J=6,9Hz), 3,00(4H, s), 4,17(2H, s), 4,57(1H, m), 7,12-7,17(2H, m), 7,21-7,37(5H, m), 8,67(1H, d, J=2,1Hz).

Compuesto B-95

3-Hidroxi-1-metil-4-(5-fenoxipirazin-2-il)-1,5-dihidropirrol-2-ona



(B-91) Según el método de J. Am. Chem. Soc. 1952, 74, 1580, se sintetizó 5-metil-1H-pirazin-2-ona.

RMN(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2,34(3H, s), 7,08(1H, s), 8,21(1H, s).

5 (B-92) Usando el compuesto B-91 anteriormente mencionado, según el documento WO 01/17968, se sintetizó 2-cloro-5-metilpirazina.

RMN(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2,56(3H, s), 8,24(1H, s), 8,49(1H, s).

(B-93) Usando el compuesto B-92 anteriormente mencionado, según el método de (B-10), se sintetizó 2-metil-5-fenoxipirazina.

RMN(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2,51(3H, s), 7,12-7,26(3H, m), 7,39-7,44(2H, m), 7,98(1H, s), 8,31(1H, s).

10 Se preparó el siguiente compuesto tal como anteriormente.

2-(4-Fluorofenoxi)-5-metilpirazina

RMN(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2,51(3H, s), 7,09-7,12(4H, m), 7,95(1H, s), 8,32(1H, s).

(B-94) Usando el compuesto B-93 anteriormente mencionado, según el método de (B-11), se sintetizó éster etílico del ácido 2-hidroxi-3-(5-fenoxipirazin-2-il)-acrílico.

15 Punto de fusión: 128-129°C

RMN(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1,40(3H, t, J=7,0Hz), 4,37(2H, q, J=7,0Hz), 6,63(1H, s), 7,16-7,19(2H, m), 7,26-7,31(1H, m), 7,43-7,48(2H, m), 8,13(1H, d, J=1,5Hz), 8,29(1H, d, J=1,2Hz).

Se preparó el siguiente compuesto tal como anteriormente.

Éster etílico del ácido 3-[5-(4-fluorofenoxi)-pirazin-2-il]-2-hidroxiacrílico

20 Punto de fusión: 139-140°C

RMN(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1,40(3H, t, J=7,0Hz), 4,37(2H, q, J=7,0Hz), 6,63(1H, s), 7,12-7,14(4H, m), 8,11(1H, d, J=1,1Hz), 8,30(1H, d, J=0,9Hz).

(B-95) Usando el compuesto B-94 anteriormente mencionado, según el método de (B-12), se sintetizó 3-hidroxi-1-metil-4-(5-fenoxipirazin-2-il)-1,5-dihidropirrol-2-ona.

25 Punto de fusión: 233-235°C

Análisis elemental como C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 0,3H<sub>2</sub>O

Calc. (%) C, 62,41; H, 4,75; N, 14,56.

Hallado (%) C, 62,52; H, 4,48; N, 14,61.

30 RMN(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3,16(3H, s), 4,19(2H, s), 7,16-7,18(2H, m), 7,25,7,31(1H, m), 7,42-7,48(2H, m), 8,27(1H, d, J=1,2Hz), 8,35(1H, d, J=1,5Hz).

Se preparó el siguiente compuesto tal como anteriormente.

(B-95-a) 3-Hidroxi-1-isopropil-4-(5-fenoxipirazin-2-il)-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 216-217°C

Análisis elemental como C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Calc. (%) C, 65,58; H, 5,50; N, 13,50.

5 Hallado (%) C, 65,27; H, 5,35; N, 13,47.

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,29(6H, d, J=7,0Hz), 4,17(2H, s), 4,51(1H, sept), 7,15-7,20(2H, m), 7,24-7,30(1H, m), 7,41-7,47 (2H, m), 8,34(1H, d, J=1,5Hz), 8,40(1H, d, J=1,2Hz), 8,78(1H, sa).

(B-95-b) 4-[5-(4-Fluorofenoxi)-pirazin-2-il]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 237-238°C

10 Análisis elemental como C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 0,1H<sub>2</sub>O

Calc. (%) C, 59,44; H, 4,06; N, 13,86; F, 6,27.

Hallado (%) C, 59,34; H, 4,01; N, 13,95; F, 6,31.

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,16(3H, s), 4,19(2H, s), 7,11-7,15(4H, m), 8,26(1H, d, J=0,9Hz), 8,36(1H, d, J=0,9Hz), 8,93(1H, sa).

(B-95-c) 4-[5-(4-fluorofenoxi)-pirazin-2-il]-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona

15 Punto de fusión: 227-229°C

Análisis elemental como C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

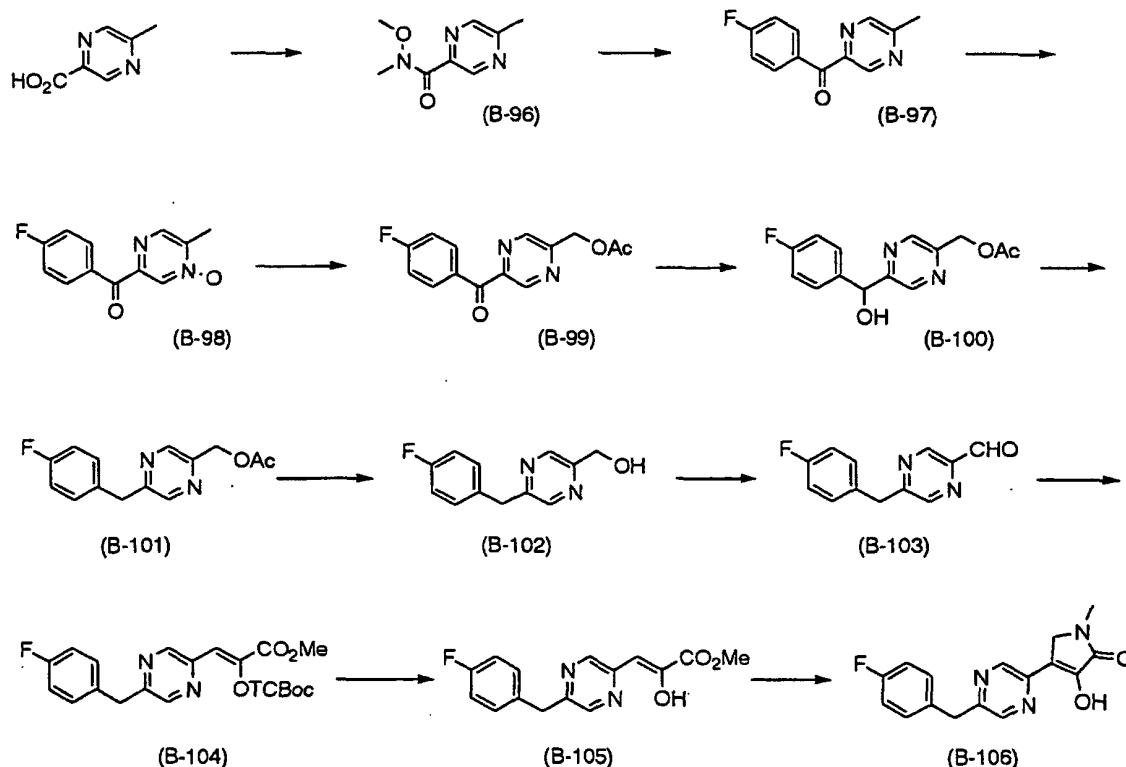
Calc. (%) C, 62,00; H, 4,90; N, 12,76; F, 5,77.

Hallado (%) C, 62,05; H, 4,81; N, 12,75; F, 5,72.

20 RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,29(6H, d, J=6,7Hz), 4,17(2H, s), 4,51(1H, sept), 7,09-7,16(4H, m), 8,35(1H, s), 8,40(1H, s), 8,69 (1H, sa).

Compuesto B-106

4-[5-(4-Fluorobencil)-pirazin-2-il]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona



(B-96) A una disolución de ácido 5-metil-2-pirazincarboxílico (25 g, 180 mmoles), HOBT (4,9 g, 36 mmoles) y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxiamina (21 g, 220 mmoles) en cloruro de metileno (100 ml) y cloroformo (400 ml), se le añadieron trietilamina (30 ml, 220 mmoles) y WSCD (41 g, 220 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se lavó la disolución y se secó, entonces se evaporó el disolvente a presión reducida dando metoximetilamida del ácido 5-metilpirazin-2-carboxílico bruta (30,5 g).

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,63(3H, s), 3,41(3H, s), 3,75(3H, s), 8,47(1H, s), 8,82(1H, s).

(B-97) A una disolución del producto B-96 bruto anteriormente mencionado (16,3 g, 90 mmoles) en tetrahidrofurano (220 ml), se le añadió gota a gota bromuro de 4-fluorofenilmagnesio (99 ml) a -40°C y se agitó la mezcla a -20°C durante 30 minutos. Se añadió una disolución acuosa de cloruro de amonio para terminar la reacción, que se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó, entonces se evaporó el disolvente a presión reducida. Se lavaron los cristales precipitados con n-hexano y se secaron dando 4-fluorofenil-5-metilpirazin-2-il-metanona (16,8 g, rendimiento: 86%).

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,70(3H, s), 7,15-7,21(2H, m), 8,16-8,20(2H, m), 8,54(1H, s), 9,17(1H, s).

(B-98) A una disolución del compuesto B-97 anteriormente mencionado (16,8 g, 78 mmoles) en cloroformo (250 ml), se le añadió ácido m-cloroperbenzoico (22,7 g, 86 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió a la misma hidrogenocarbonato de sodio para alcalinizar la disolución y se lavó la mezcla y se secó, entonces se evaporó el disolvente a presión reducida. Se lavaron los cristales precipitados con diisopropiléter y se secaron a presión reducida dando (4-fluorofenil)-(5-metil-4-oxipirazin-2-il)-metanona (15,8 g, rendimiento: 88%).

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,56(3H, s), 7,14-7,22(2H, m), 8,18-8,24(2H, m), 8,53(1H, s), 8,77(1H, s).

(B-99) Se agitó una disolución del compuesto B-98 anteriormente mencionado (15,8 g, 78 mmoles) en anhídrido acético (160 ml) a 135°C durante 3 horas, que se enfrió hasta temperatura ambiente, entonces se añadió a la misma agua (500 ml) con agitación durante la noche. Se extrajo la disolución de reacción con acetato de etilo, entonces se lavó el extracto y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo=3:1) dando éster 5-(4-fluorobenzoyl)-pirazin-2-ilmetílico del ácido acético (8,0 g, rendimiento: 43%).

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,22(3H, s), 5,37(2H, s), 7,16-7,22(2H, m), 8,17-8,22(2H, m), 8,72(1H, s), 9,24(1H, s).

(B-100) A una disolución del compuesto B-99 anteriormente mencionado (8,0 g, 29 mmoles) en alcohol metílico (60 ml), se le añadió borohidrato de sodio (491 mg, 11,7 mmoles) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla durante 2 horas, que se calentó hasta temperatura ambiente, seguido por agitación durante 30 minutos. Se añadió

una disolución acuosa de cloruro de amonio para terminar la reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó, entonces se evaporó el disolvente a presión reducida dando éster 5-[(4-fluorofenil)-hidroximetil]-pirazin-2-ilmetílico del ácido acético (8,0 g).

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 2,15(3H, s), 5,25(2H, s), 5,87(1H, s), 7,02-7,08(2H, m), 8,34-8,39(2H, m), 8,53(1H, s), 8,58(1H, s).

- 5 (B-101) A una disolución del producto B-100 bruto anteriormente mencionado (8,0 g) en ácido trifluoroacético (200 ml), se le añadió trietilsilano (40 ml, 250 mmoles) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 días. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se añadió una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio para neutralizar la disolución, que se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó, entonces se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo=1:1) dando éster 5-(4-fluorobencil)-pirazin-2-ilmetílico del ácido acético (4,5 g, rendimiento: 60%).

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 2,15(3H, s), 4,14(2H, s), 5,22(2H, s), 6,97-7,03(2H, m), 7,20-7,25(2H, m), 8,43(1H, s), 8,57(1H, s).

- 15 (B-102) A una disolución del compuesto B-101 anteriormente mencionado (4,5 g, 17,3 mmoles) en alcohol metílico (50 ml), se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (26 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron ácido clorhídrico y una disolución acuosa de cloruro de amonio para neutralizar la disolución de reacción, que se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó, entonces se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo=1: 2) dando alcohol [5-(4-fluorobencil)-pirazin-2-il]-metílico (3,1 g, rendimiento: 82%).

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 3,15(1H, sa), 4,14(2H, s), 4,79(2H, s), 6,97-7,02(2H, m), 7,19-7,24(2H, m), 8,39(1H, s), 8,55(1H, s).

- 20 (B-103) A una disolución del compuesto B-102 anteriormente mencionado (3,0 g, 13,7 mmoles) en cloroformo (90 ml), se le añadió dióxido de manganeso (12,0 g, 137 mmoles) y se sometió a reflujo la mezcla durante 3 horas. Se filtró la mezcla de reacción con celite y se evaporó el disolvente a presión reducida dando 5-(4-fluorobencil)-pirazin-2-carbaldehído bruto (2,46 g).

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 4,25(2H, s), 7,00-7,06(2H, m), 7,23-7,28(2H, m), 8,60(1H, s), 9,09(1H, s), 10:11(1H, s).

- 25 (B-104) (B-105 A una disolución de bis(trimetilsilil)amida de litio ) enfriada a -78°C (13,6 ml), se le añadió gota a gota una disolución de tetrahydrofurano (15 ml) que contenía éster metílico del ácido (dimetoxifosforil)-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletotoxicarbonilo)-acético (5,03 g, 12,5 mmoles) sintetizado según Tetrahedron Lett. 25, 3529, 1984) y se agitó la mezcla durante 10 minutos. Se añadió a la misma una disolución del compuesto B-103 anteriormente mencionado (337 mg, 1,56 mmoles) en tetrahydrofurano (2 ml) y se agitó la mezcla durante 10 minutos, que se calentó hasta 0°C y se agitó durante 20 minutos. Se añadió una disolución acuosa de cloruro de amonio para terminar la reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó, entonces se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo= 2:1-1:2) dando éster metílico del ácido 3-[5-(4-fluorobencil)-pirazin-2-il]-2-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletotoxicarbonilo)-acrílico (3,46 g, rendimiento: 62%) y éster metílico del ácido 3-[5-(4-fluorobencil)-pirazin-2-il]-2-hidroxiacrílico (0,70 g, rendimiento: 21%).

Éster metílico del ácido 3-[5-(4-fluorobencil)-pirazin-2-il]-2-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletotoxicarbonilo)-acrílico.

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 1,98(6H, s), 3,76(2H, s), 4,15(3H, s), 6,93(1H, s), 6,98-7,04(2H, m), 7,20-7,25(2H, m), 8,42(1H, d, J=1,5Hz), 8,69(1H, d, J=1,5Hz).

Éster metílico del ácido 3-[5-(4-fluorobencil)-pirazin-2-il]-2-hidroxiacrílico

- 40 Punto de fusión: 122-123°C

Análisis elemental como C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

Calc. (%) C, 62,50; H, 4,55; N, 9,72; F, 6,59.

Hallado (%) C, 62,45; H, 4,35; N, 9,72; F, 6,45.

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 3,91(3H, s), 4,16(2H, s), 6,64(1H, s), 6,99-7,05(2H, m), 7,22-7,25(2H, m), 8,28(1H, s), 8,50(1H, s).

- 45 (B-106) Usando el compuesto B-105 anteriormente mencionado, mediante un método similar a (B-12), se obtuvo 4-[5-(4-fluorobencil)-pirazin-2-il]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona.

Punto de fusión: 223-225°C

Análisis elemental como C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Calc. (%) C, 64,21; H, 4,71; N, 14,04; F, 6,35.

Hallado (%) C, 63,65; H, 4,31; N, 13,89; F, 6,19; Cl, 0,82.

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,16(3H, s), 4,16(2H, s), 4,21(2H, s), 6,98-7,04(2H, m), 7,21-7,27(2H, m), 8,35(1H, s), 8,60(1H, s).

Se preparó el siguiente compuesto tal como anteriormente.

(B-106-a) 4-[5-(4-Fluorobencil)-pirazin-2-il]-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona

5 Punto de fusión: 207-209°C

Análisis elemental como C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

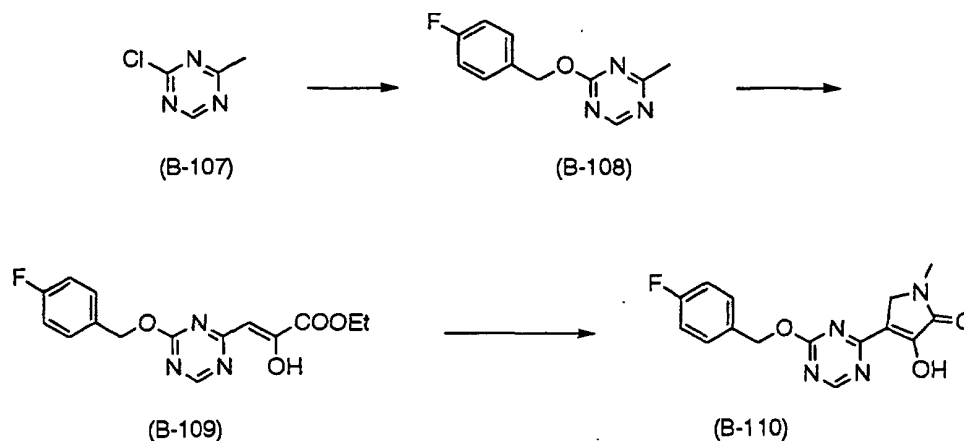
Calc. (%) C, 66,04; H, 5,54; N, 12,84; F, 5,80.

Hallado (%) C, 65,25; H, 5,38; N, 12,46; F, 5,51.

10 RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,29(6H, d, J=6,9Hz), 4,16(2H, s), 4,18(2H, s), 4,55(1H, sept, J=6,9Hz), 6,98-7,04(2H, m), 7,21-7,26(2H, m), 8,34(1H, s), 8,74(1H, s).

Compuesto B-110

4-[4-(4-Fluorobenciloxi)-[1,3,5]triazin-2-il]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona



(B-107) Según Synthesis 1981, 907, se sintetizó 2-cloro-4-metil[1,3,5]triazina.

15 RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,71(3H, s), 8,92(1H, s).

(B-108) A una disolución de carbonato de calcio (7,8 g, 57 mmoles) en alcohol 4-fluorobencilico (15 ml), se le añadió el compuesto (B-107) mencionado anteriormente (7,4 g, 57 mmoles) y se agitó la mezcla a 90°C durante 3 horas. Se añadió agua para terminar la reacción, que se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó, entonces se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo=3:1-1:1) dando 2-(4-fluorobenciloxi)-4-metil[1,3,5]triazina (3,3 g, rendimiento: 26%).

20

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,60(3H, s), 5,44(2H, s), 7,32-7,36(2H, m), 7,43-7,48(2H, m), 8,77(1H, s).

(B-109) Usando el compuesto B-108 anteriormente mencionado, según el método de (B-11), se sintetizó éster etílico del ácido 3-[4-(4-fluorobenciloxi)-[1,3,5]triazin-2-il]-2-hidroxiacrílico.

Punto de fusión: 142-143°C

25 RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,40(3H, t, J=7,0Hz), 4,38(2H, q, J=7,0Hz), 5,47(2H, s), 6,54(1H, s), 7,05-7,11(2H, m), 7,44-7,48 (2H, m), 8,80(1H, s).

(B-110) Usando el compuesto B-109 anteriormente mencionado, según el método de (B-12), se sintetizó 4-[4-(4-fluorobenciloxi)-[1,3,5]triazin-2-il]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona.

Punto de fusión: 169-171°C

30 Análisis elemental como C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 0,3H<sub>2</sub>O

Calc. (%) C, 56,00; H, 4,26; N, 17,42; F, 5,91.

Hallado (%) C, 55,92; H, 3,89; N, 17,58; F, 5,62.



RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,17(3H, s), 4,20(2H, s), 5,47(2H, s), 7,05-7,11(2H, m), 7,44-7,48(2H, m), 8,82(1H, s).

Se preparó el siguiente compuesto tal como anteriormente.

(B-110-a) 4-[4-(4-Fluorobenciloxi)-[1,3,5]triazin-2-il]-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 105-106°C

5 Análisis elemental como C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

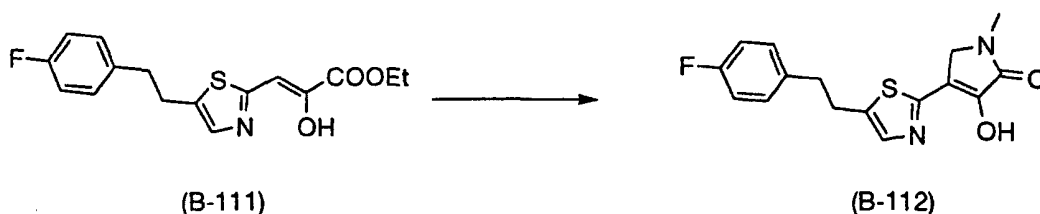
Calc. (%) C, 59,30; H, 4,98; N, 16,27; F, 5,52.

Hallado (%) C, 59,12; H, 4,68; N, 16,29; F, 5,36.

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,27(6H, d, J=6,7Hz), 4,15(2H, s), 4,57(1H, sept), 5,48(2H, s), 7,03-7,11(2H, m), 7,44-7,48(2H, m), 8,82(1H, s).

10 Compuesto B-112

4-{5-[2-(4-fluorofenil)etil]-tiazol-2-il}-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona



(B-111) Según el documento WO 01/17968, se sintetizó éster etílico del ácido 3-{5-[2-(4-fluorofenil)etil]-tiazol-2-il}-2-hidroxiacrílico.

15 Punto de fusión: 146-148°C

Análisis elemental como C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>FNO<sub>3</sub>S

Calc. (%) C, 59,80; H, 5,02; N, 4,36; F, 5,91; S, 9,98.

Hallado (%) C, 59,85; H, 4,90; N, 4,32; F, 5,82; S, 10,03.

20 RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,38(3H, t, J=7,1Hz), 2,95(2H, t, J=7,5Hz), 3,14(2H, t, J=7,5Hz), 4,36(2H, q, J=7,1Hz), 6,69(1H, s), 6,95-7,01(2H, m), 7,09-7,14(2H, m), 7,41(1H, s).

(B-112) Usando el compuesto B-111 anteriormente mencionado, mediante un método similar a (B-12), se obtuvo 4-{5-[2-(4-fluorofenil)etil]-tiazol-2-il}-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona.

Punto de fusión: 214-216°C

Análisis elemental como C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S

25 Calc. (%) C, 60,36; H, 4,75; N, 8,80; F, 5,97; S, 10,07.

Hallado (%) C, 59,98; H, 4,59; N, 8,59; F, 5,77; S, 9,95.

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,93(2H, t, J=7,6Hz), 2,98(3H, s), 3,15(2H, t, J=7,4Hz), 4,21(2H, s), 7,07-7,12(2H, m), 7,25-7,29 (2H, m), 7,48(1H, s).

Se preparó el siguiente compuesto tal como anteriormente.

30 (B-112-a) 4-{5-[2-(4-Fluorofenil)etil]-tiazol-2-il}-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona

Punto de fusión: 208-210°C

Análisis elemental como C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S

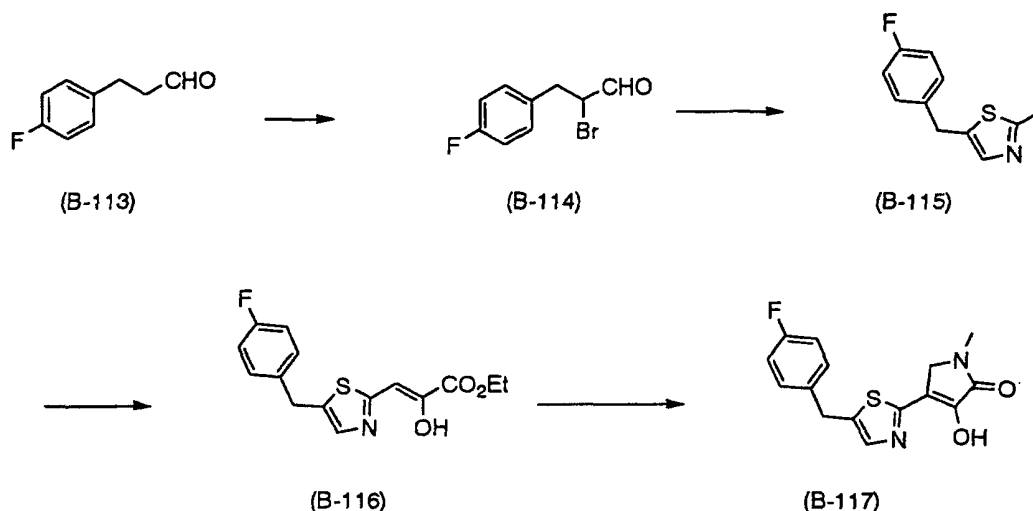
Calc. (%) C, 62,41; H, 5,53; N, 8,09; F, 5,48; S, 9,26.

Hallado (%) C, 62,21; H, 5,51; N, 8,02; F, 5,39; S, 9,24.

RMN(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1,28(6H, d, J=6,7Hz), 2,96(2H, t, J=7,4Hz), 3,16(2H, t, J=7,4Hz), 4,23(2H, s), 4,53(1H, sept, J=6,7Hz), 6,95-7,00(2H, m), 7,10-7,14(2H, m), 7,41(1H, s).

Compuesto B-117

4-[5-(4-Fluorobencil)-tiazol-2-il]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona



5

(B-113) Según J. Org. Chem. 1993, 58, 1696-1701, se sintetizó aldehído 3-(4-fluorofenil)-propiónico.

(B-114) A una disolución del compuesto B-113 anteriormente mencionado (4,6 g, 30 mmoles) en acetonitrilo (120 ml), se le añadió tribromuro de tetrabutilamonio (14,5 g, 30 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se añadió agua a la misma, que se extrajo con dietil éter. Se lavó el extracto y se secó, entonces se evaporó el disolvente a presión reducida dando aldehído 2-bromo-3-(4-fluorofenil)-propiónico bruto (6,0 g).

10

RMN(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3,14(1H, dd, J=7,8, 14,8Hz), 3,46(1H, dd, J=6,6, 14,8Hz), 4,41(1H, dt, J=2,4, 6,7Hz), 6,98-7,04 (2H, m), 7,17-7,21(2H, m), 9,49(1H, s).

15

(B-115) A una disolución del producto B-114 bruto anteriormente mencionado (6,0 g) en acetonitrilo (60 ml), se le añadió tioacetamida (3,9 g, 52 mmoles) y se sometió a reflujo la mezcla durante 1 hora. Se añadió una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio para neutralizar la disolución, que se extrajo con dietil éter. Se lavó el extracto y se secó, entonces se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo=3:1) dando 5-(4-fluorobencil)-2-metilthiazol (3,8 g, rendimiento: 71%).

20

RMN(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2,64(3H, s), 4,06(2H, s), 6,96-7,02(2H, m), 7,15-7,20(2H, m), 7,32(1H, s).

(B-116) Usando el compuesto B-115 anteriormente mencionado, mediante un método similar a (B-11), se obtuvo éster etílico del ácido 3-[5-(4-fluorobencil)-tiazol-2-il]-2-hidroxiacrílico.

Punto de fusión: 160-162°C

Análisis elemental como C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>FNO<sub>3</sub>S

25

Calc. (%) C, 58,62; H, 4,59; N, 4,56; F, 6,18; S, 10,43.

Hallado (%) C, 58,84; H, 4,32; N, 4,76; F, 6,45; S, 10,90.

RMN(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1,38(3H, t, J=7,1Hz), 4,13(2H, s), 4,35(2H, q, J=7,1Hz), 6,68(1H, s), 7,00-7,05(2H, m), 7,17-7,21 (2H, m), 7,48(1H, s).

30

(B-117) Usando el compuesto B-116 anteriormente mencionado, mediante un método similar a (B-12), se obtuvo 4-[5-(4-fluorobencil)-tiazol-2-il]-3-hidroxi-1-metil-1,5-dihidropirrol-2-ona.

Punto de fusión: 222-224°C

Análisis elemental como C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S

Calc. (%) C, 59,20; H, 4,31; N, 9,20; F, 6,24; S, 10,54.

Hallado (%) C, 57,01; H, 4,08; N, 8,68; F, 5,91; S, 10,06.

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,98(3H, s), 4,19(2H, s), 4,22(2H, s), 7,11-7,17(2H, m), 7,30-7,35(2H, m), 7,60(1H, s).

Se preparó el siguiente compuesto tal como anteriormente.

(B-117-a) 4-[5-(4-Fluorobencil)-tiazol-2-il]-3-hidroxi-1-isopropil-1,5-dihidropirrol-2-ona

5 Punto de fusión: 212 -214°C

Análisis elemental como C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S

Calc. (%) C, 61,43; H, 5,16; N, 8,43; F, 5,72; S, 9,65.

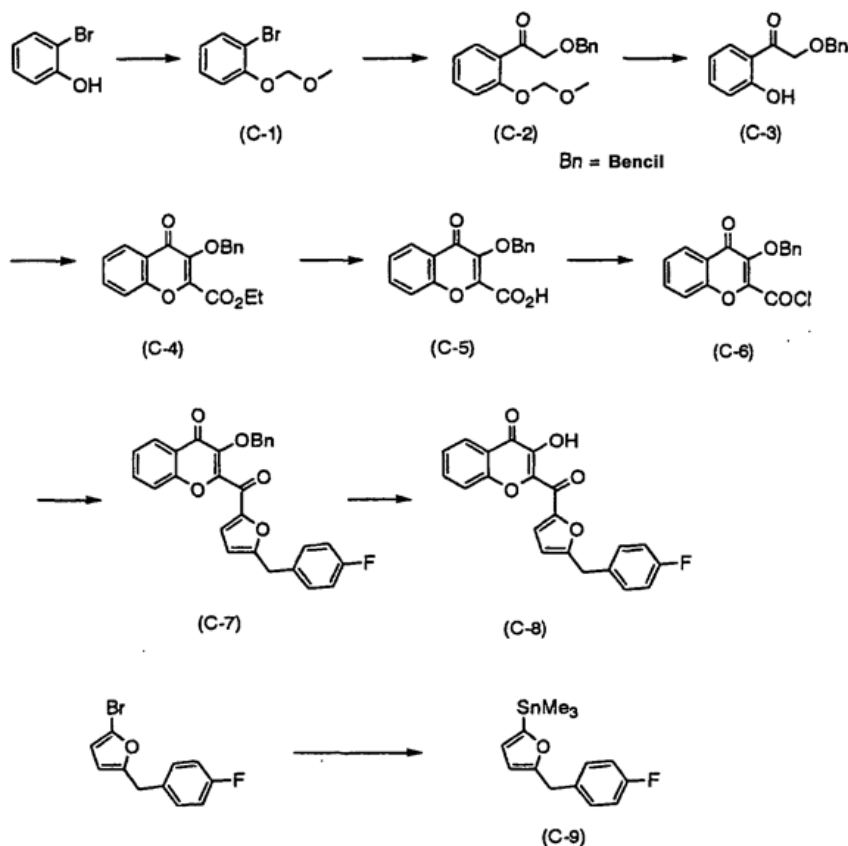
Hallado (%) C, 61,17; H, 5,06; N, 8,30; F, 5,62; S, 9,58.

10 RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,26(6H, d, J=6,7Hz), 4,16(2H, s), 4,22(2H, s), 4,51(1H, sept, J=6,7Hz), 6,98-7,03(2H, m), 7,17-7,22(2H, m), 7,53(1H, s).

Compuestos de grupo C

Compuesto C-8 (compuesto de referencia)

2-[5-(4-Fluorobencil)furán-2-carbonil]-3-hidroxi-4*H*-1-benzopirán-4-ona



15 (C-1) A una suspensión de hidruro de sodio al 60% (3,61 g, 90,3 mmoles) en dimetilformamida (50 ml), se le añadió gota a gota una disolución de 2-bromofenol (15,1 g, 87,3 mmoles) en dimetilformamida (50 ml) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 40 minutos. Se añadió gota a gota a la misma clorometil metil éter (7,29 ml, 96,0 mmoles), y se agitó la mezcla durante 45 minutos. Se añadió agua para terminar la reacción, que se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó, entonces se evaporó el disolvente a  
20 presión reducida. Se destiló el residuo a presión reducida dando 1-bromo-2-metoximetoxibenceno (17,7 g, rendimiento: 94%).

Punto de ebullición: 67-68°C (0,7 mmHg)

5 (C-2) A una disolución del compuesto C-1 anteriormente mencionado (14,9 g, 68,7 mmoles) en tetrahydrofurano (250 ml), se le añadió gota a gota una disolución de n-butil-litio (1,55 N, 46,5 ml, 72:1 mmoles) a -78°C. Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 20 minutos y se añadió gota a gota a la misma una disolución de cloruro de zinc en dietiléter (1,0 N, 72,1 ml, 72,1 mmoles), que se agitó durante 30 minutos. Se añadieron a la misma clorobenciloxiacetilo (13,0 ml, 82,4 mmoles) y tetrakis(trifenil)fosfina paladio (1,59 g, 1,4 mmoles) y se agitó la mezcla durante 2 horas con enfriamiento hasta temperatura ambiente. Tras añadir ácido clorhídrico diluido, se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se lavó y se secó, entonces se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo : n-hexano = 1:9-1:3 ) dando 2-benciloxi-1-(2-metoximetoxifenil)etanona (10,2 g, rendimiento: 52%).

10 RMN(CDC<sub>3</sub>)δ: 3,43(3H, s), 4,69(2H, s), 4,73(2H, s), 5,22(2H, s), 7,05-7,18(2H, m), 7,27-7,49(6H, m), 7,86(1H, dd, J=1,8, 7,8Hz).

15 (C-3) A una disolución del compuesto C-2 anteriormente mencionado (10,2 g, 35,7 mmoles) en alcohol metílico (100 ml), se le añadió ácido clorhídrico 2 N (25 ml) y se agitó la mezcla a 50°C durante 4 horas 30 minutos. Se añadió a la misma agua (100 ml), y se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se lavó y se secó, entonces se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo : n-hexano = 1:4) dando 2-benciloxi-1-(2-hidroxifenil)etanona (7,89 g, rendimiento: 91%).

RMN(CDC<sub>3</sub>)δ: 4,70(2H, s), 4,77(2H, s), 6,83-6,90(1H, m), 7,00(1H, dd, J = 1,2, 8,4Hz), 7,28-7,51(6H, m), 7,63 (1H, dd, J=1,5, 8,1Hz), 11,9(1H,s).

20 (C-4) A una disolución del compuesto C-3 anteriormente mencionado (7,64 g, 31,6 mmoles) en piridina (76 ml), se le añadió etil cloro acetato glicoxílico (5,29 ml, 47,4 mmoles) con enfriamiento con hielo. Se agitó la mezcla durante 20 minutos mientras se dejaba que estuviese a temperatura ambiente, entonces se agitó adicionalmente a 100°C durante 37 horas. Se añadió a la misma agua (5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos y se evaporó a presión reducida, a la que se añadió ácido clorhídrico 1 N, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó, entonces se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo : n-hexano=1:3) dando éster etílico del ácido 3-benciloxi-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (3,48 g, rendimiento: 34%).

25 RMN(CDC<sub>3</sub>)δ: 1,36(3H, t, J=7,2Hz), 4,40(2H, q, J=7,2Hz), 5,28(2H, s), 7,30-7,76(8H, m) 8,23-8,27(1H, m).

30 (C-5) Al compuesto C-4 anteriormente mencionado (1,73 g, 5,34 mmoles) en etanol (16 ml), se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (3 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla a presión reducida y se añadieron a la misma ácido clorhídrico 2 N (3,2 ml) y agua, que se extrajo con acetato de etilo, se lavó y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se cristalizó el residuo en acetato de etilo / n-hexano dando ácido 3-benciloxi-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (1,24 g, rendimiento: 79%).

Punto de fusión: 145-146°C

RMN(CDC<sub>3</sub>)δ: 5,63(2H, s), 7,36-7,52(6H, m), 7,62-7,66(1H, m), 7,75-7,82(1H, m), 8,25(1H, dd, J=2,1, 7,8Hz).

35 (C-6) A una disolución del compuesto C-5 anteriormente mencionado (157 mg, 0,53 mmoles) en cloruro de metileno (3 ml), se le añadieron cloruro de oxalilo (50 µl, 0,69 mmoles) y dimetilformamida (2 µl) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla durante 20 minutos mientras se dejaba que estuviese a temperatura ambiente. Se concentró la disolución a presión reducida dando cloruro del ácido 3-benciloxi-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico bruto.

40 (C-7) A una disolución del compuesto C-6 anteriormente mencionado en cloroformo (1 ml), se le añadieron diclorobis(acetonitrilo)paladio (II) (12 mg, 0,046 mmoles) y compuesto de trimetilestano (250 mg) preparado a continuación a temperatura ambiente y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 5 minutos y a 50°C durante 20 minutos. Se añadió a la misma agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se lavó y se secó. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo : n-hexano=1:4). La cristalización en acetato de etilo / n-hexano dio 3-benciloxi-2-[5-(4-fluorobencil) furan-2-carbonil]cromen-4-ona (82 mg, rendimiento: 21%).

45 Punto de fusión: 158°C

RMN(CDC<sub>3</sub>)δ: 4,02(2H, s), 5,24(2H, s), 6,96-7,76(13H, m), 8,30 (1H, dd, J=1,5, 8,1Hz).

50 (C-8) A una disolución del compuesto C-7 anteriormente mencionado (79 mg, 0,17 mmoles) en etanol (2 ml) y tetrahydrofurano (6 ml), se le añadió paladio sobre carbono al 10% (20 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos bajo atmósfera de nitrógeno. Tras eliminar por filtración el paladio sobre carbono, se concentró el filtrado a presión reducida y se cristalizó el residuo en tetrahydrofurano / alcohol metílico dando 2-[5-(4-fluorobencil) furan-2-carbonil]-3-hidroxi-4H-1-benzopiran-4-ona (45 mg, rendimiento: 71%).

Punto de fusión: 226-227°C

Análisis elemental como C<sub>21</sub>H<sub>13</sub>FO<sub>5</sub>

Calc. (%) C, 69,23; H, 3,60; F, 5,21.

Hallado (%) C, 69,00; H, 3,53; F, 5,15.

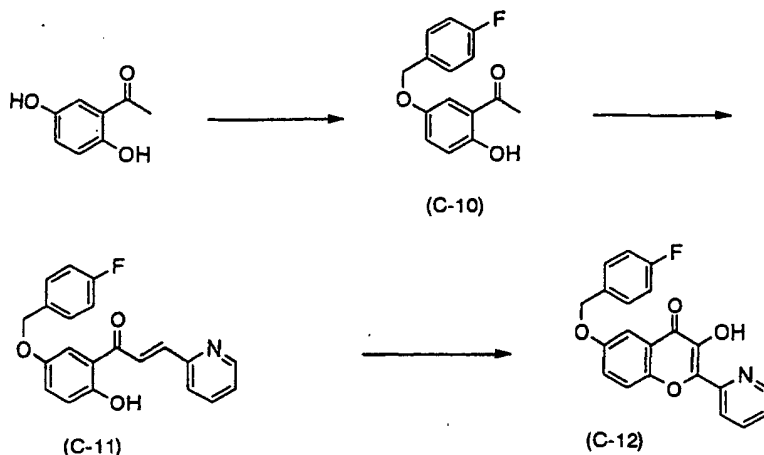
5 RMN(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>)δ: 4,14(2H, s), 6,32(1H, d, J=3,6Hz), 7,01-7,79(7H, m), 7,90(1H, d, J=3,6Hz), 8,30 (1H, dd, J=1,5, 8,1Hz), 11,86(1H, s).

(C-9) A una disolución de bromofurano (500 mg, 1,96 mmoles) en tetrahidrofurano (250 ml), se le añadió gota a gota una disolución de n-butil-litio (1,55 N, 1,3 ml, 2,02 mmoles) a -78°C y se agitó la mezcla durante 5 minutos. A la mezcla se le añadió gota a gota una disolución de cloruro de trimetilestaño (423 mg, 2,06 mmoles) en tetrahidrofurano (0,5 ml) y se agitó la mezcla a -78°C durante 30 minutos y se agitó adicionalmente con calentamiento hasta temperatura ambiente. Se añadió a la misma agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se lavó y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida dando el compuesto de trimetilestaño bruto.

10 RMN(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>)δ: 0,20-0,40(9H, m), 3,98(2H, s), 5,92-5,96(1H, m), 6,46-6,50(1H, m), 6,94-7,22(4H, m).

Compuesto C-12

6-[(4-Fluorobencil)oxi]-3-hidroxi(2-piridin-2-il)-4H-1-benzopiran-4-ona



15 (C-10) A una suspensión de 2',5'-dihidroxiacetofenona (23,1 g, 152 mmoles) y carbonato de potasio en polvo (23,1 g, 167 mmoles) en acetonitrilo (400 ml), se le añadió bromuro de 4-fluorobencilo (18,9 ml, 152 mmoles) a temperatura ambiente y se sometió a reflujo la mezcla durante 3 horas. Se filtró la disolución enfriada hasta temperatura ambiente y se lavaron los productos sólidos obtenidos con acetato de etilo. Se combinaron el filtrado y la disolución de acetato de etilo tras el lavado y se concentraron a presión reducida, al que se le añadió una disolución acuosa de cloruro de amonio, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó, entonces se añadió al mismo carbono activo (10 g), seguido por filtración y concentración a presión reducida. Se cristalizó el residuo en alcohol metílico (100 ml) dando 1-[5-(4-fluorobenciloxi)-2-hidroxifenil]etanona (30,3 g, rendimiento: 77%).

25 Punto de fusión: 88,89°C

RMN(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>)δ: 2,60(3H, s), 5,00(2H, s), 6,90-7,45(7H, m), 11,87(1H, s).

30 (C-11) A una disolución del compuesto C-10 anteriormente mencionado (470 mg, 1,81 mmoles) en etanol (14 ml), se le añadieron piridin-2-aldehído (202 mg, 1,90 mmoles), y una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 50% (0,490 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 43 horas. Se neutralizó la disolución con ácido clorhídrico 2 N, que se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó, entonces se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo : n-hexano=1:4) y se cristalizó en alcohol metílico / diisopropiléter dando 1-[5-(4-fluorobenciloxi)-2-hidroxifenil]-3-piridin-2-ilpropenona (157 mg, rendimiento: 25%).

Punto de fusión: 118°C

35 RMN(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>)δ: 5,04(2H, s), 6,96-7,89(11H, m), 8,20(1H, d, J=15,3Hz), 8,70-8,75(1H, m).

(C-12) A una suspensión del compuesto C-11 anteriormente mencionado (155 mg, 0,44 mmoles) en alcohol metílico (7,5 ml), se le añadieron disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (0,89 ml) y disolución de peróxido de hidrógeno al 30% (0,151 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se neutralizó la disolución con ácido clorhídrico 2 N; a la que se le añadió agua y alcohol metílico. Se separaron por filtración los cristales precipitados. Se lavaron los cristales brutos con agua, se secaron y se cristalizaron en alcohol metílico dando 6-[(4-fluorobencil)oxi]-3-hidroxi(2-piridin-2-il)-4*H*-1-benzopirán-4-ona (31 mg, rendimiento: 19%).

Punto de fusión: 204-205°C

Análisis elemental como C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>FNO<sub>4</sub>

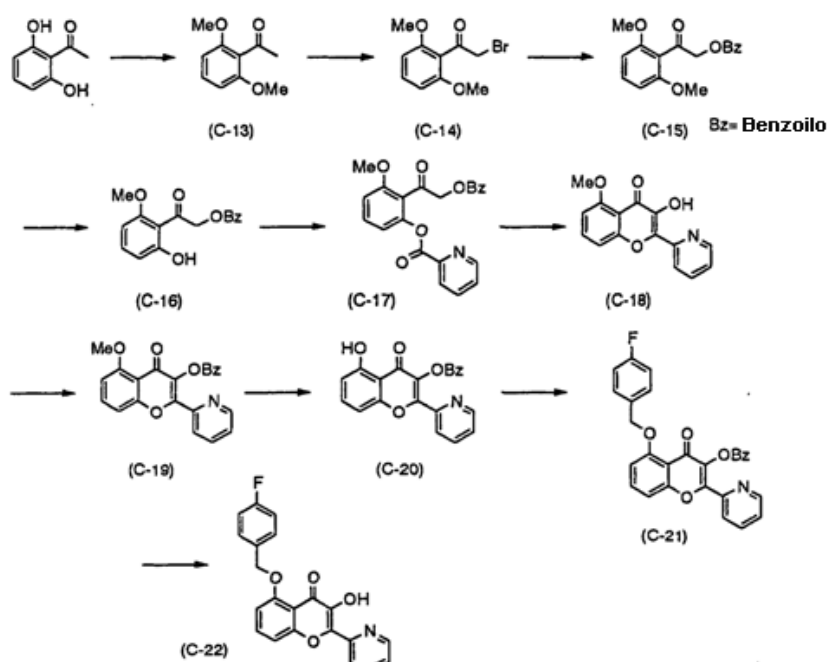
Calc. (%) C, 69,42; H, 3,88; N, 3,86; F, 5,23.

10 Hallado (%) C, 69,39; H, 3,81; N, 3,86; F, 5,01.

RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 5,13(2H, s), 7,05-7,54(7H, m), 7,76(1H, d, J=3,0Hz), 8,00 (1H, dd, J=1,5, 8,1Hz), 8,11-8,17(1H, m), 8,62-8,63(1H, m), 13,02(1H, sa).

Compuesto C-22

5-[(4-Fluorobencil)oxi]-3-hidroxi(2-piridin-2-il)-4*H*-1-benzopirán-4-ona



15 (C-13) A una suspensión de 2', 6'-dihidroxiacetofenona (5,0 g, 32,9 mmoles) y carbonato de potasio en polvo (10,0 g, 72,4 mmoles) en dimetilformamida (30 ml), se le añadió yodometano (7,1 ml, 114 mmoles) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante la noche. A la disolución se le añadió ácido clorhídrico 2 N (45 ml) y agua (45 ml) y se separaron por filtración los cristales precipitados. Se lavaron los cristales brutos con agua y se secaron, entonces se cristalizaron en acetato de etilo / n-hexano dando 1-(2,6-dimetoxifenil)etanona (4,2 g, rendimiento: 71%).

Punto de fusión: 69°C

RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 2,48(3H, s), 3,81(6H, s), 6,55(2H, d, J=8,1Hz), 7,26(1H, t, J=8,1Hz).

25 (C-14) A una disolución del compuesto C-13 anteriormente mencionado (4,0 g, 22,2 mmoles) en tetrahidrofurano (40 ml), se le añadió bromuro de feniltrimetilamonio (8,34 g, 22,2 mmoles) a lo largo de 10 minutos a temperatura ambiente y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió a la misma agua, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se lavó y se secó, entonces se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano=1:4). Tras dejar reposar a temperatura ambiente, se lavó el residuo sólido obtenido con diisopropiléter dando 2-bromo-1-(2,6-dimetoxifenil)etanona (4,22 g rendimiento: 70%).

30

Punto de fusión: 78-82°C

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 3,82(6H, s), 4,38(2H, s), 6,57(2H, d, J=8,4Hz), 7,32(1H, t, J=8,4Hz).

5 (C-15) Se agitó una suspensión de ácido benzoico (1,13 g, 9,3 mmoles) y carbonato de potasio en polvo (0,91 g, 6,56 mmoles) en dimetilformamida (30 ml) a 90°C durante 1 hora y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió a la misma el compuesto C-14 anteriormente mencionado (2,0 g, 7,7 mmoles) y se agitó la mezcla a 100°C durante 30 minutos. A la disolución enfriada hasta temperatura ambiente, se le añadió agua (120 ml), entonces se separaron por filtración los cristales precipitados, se lavaron con agua y se secaron dando éster 2-(2,6-dimetoxifenil)-2-oxoetilico del ácido benzoico (2,0 g, rendimiento: 86%).

10 RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 3,82(6H, s), 5,25(2H, s), 6,58(2H, d, J=8,4Hz), 7,33(1H, t, J=8,4Hz), 7,41-7,61(3H, m), 8,06-8,12 (2H, m).

15 (C-16) A una disolución del compuesto C-15 anteriormente mencionado (1,5 g, 4,99 mmoles) en cloruro de metileno (250 ml), se le añadió gota a gota una disolución de tribromoborano-cloruro de metileno (1,0 N, 4,99 ml, 4,99 mmoles) a -78°C y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 15 minutos. A la disolución se le añadió agua, que se extrajo con acetato de etilo, se lavó y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Tras dejar reposar a temperatura ambiente, se lavó el residuo sólido obtenido con diisopropiléter dando éster 2-(2-hidroxi-6-metoxifenil)-2-oxoetilico del ácido benzoico (1,14 g rendimiento: 80%)

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 3,97(3H, s), 5,51(2H, s), 6,43(1H, d, J=8,1Hz), 6,61(1H, dd, J=1,2, 8,4Hz), 7,37-7,63(4H, m), 8,13-8,19(2H, m), 12,76(1H, s).

20 (C-17) A una disolución del compuesto C-18 anteriormente mencionado (1,14 g, 3,98 mmoles) en dimetilformamida (15 ml), se le añadieron clorhidrato de cloruro de picolilo (0,92 g, 5,18 mmoles) y trietilamina (1,36 ml, 9,75 mmoles) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió a la misma agua, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se lavó y se secó, entonces se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo : n-hexano=1:2:1:1) dando éster 2-(2-benzoiloxiacetil)-3-metoxifenilico del ácido piridin-2-carboxílico (1,17 g, rendimiento: 75%).

25 RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 3,90(3H, s), 5,34(2H, s), 6,90(1H, d, J=8,4Hz), 6,99(1H, d, J=7,5Hz), 7,35 7,58(5H, m), 7,88(1H, dt, J=1,8, 7,8Hz), 7,95-8,01(2H, m), 8,26(1H, d, J=7,8Hz), 8,80-8,85(1H, m).

30 (C-18) A una disolución del compuesto C-17 anteriormente mencionado (805 mg, 2,06 mmoles) en dimetilformamida (8 ml), se le añadió hidruro de sodio al 60% (205 mg, 5,15 mmoles) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla a 55°C durante 15 minutos. Tras enfriar, se vertió la disolución en ácido clorhídrico 2 N (2,6 ml) y agua helada, entonces se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó, entonces se evaporó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en ácido acético (6 ml), al que se le añadió ácido sulfúrico (0,16 ml) y se agitó la mezcla a 60°C durante 2 horas. Tras enfriar, se vertió la disolución en agua helada, que se neutralizó con una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio saturada. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo y cloroformo, se lavó y se secó. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:alcohol metílico=20:1) dando 3-hidroxi-5-metoxi-2-piridin-2-ilcromen-4-ona (234 mg, rendimiento: 42%).

35 RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 4,02(3H, s), 6,77(1H, d, J=8,1Hz), 7,11(1H, d, J=8,1Hz), 7,40(1H, ddd, J=1,2, 5,1, 7,5Hz), 7,56 (1H, t, J=8,1Hz), 7,97(1H, dt, J=1,8, 8,1Hz), 8,07-8,12(1H, m), 8,61-8,66(1H, m), 12,48(1H, sa).

40 (C-19) A una suspensión del compuesto C-18 anteriormente mencionado (234 mg, 0,87 mmoles) y carbonato de potasio en polvo (240 mg, 1,74 mmoles) en dimetilformamida (7 ml), se le añadió cloruro de benzoilo (0,20 ml, 1,74 mmoles) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla a 115°C durante 10 minutos. A la disolución enfriada hasta temperatura ambiente, se le añadió agua, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó, entonces se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:alcohol metílico=20:1) dando éster 5-metoxi-4-oxo-2-piridin-2-il-4H-cromen-3-ilico del ácido benzoico (213 mg, rendimiento: 66%).

45 RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 3,98(3H, s), 6,84(1H, d, J=7,8 Hz), 7,21(1H, dd, J=0,9, 8,4Hz), 7,33-7,67 (5H, m), 7,80(1H, dt, J=1,8, 7,8Hz), 7,91-7,96(1H, m), 8,17-8,23(1H, m), 8,69-8,73(1H, m).

50 (C-20) A una disolución del compuesto C-19 anteriormente mencionado (213 mg, 0,57 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml), se le añadió gota a gota una disolución de tribromuro de boro en cloruro de metileno (1,0 N, 0,685 ml, 0,685 mmoles) a -78°C y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 10 minutos. Se añadió a la misma agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se lavó y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo : n-hexano=1:1) dando éster 5-hidroxi-4-oxo-2-piridin-2-il-4H-cromen-3-ilico del ácido benzoico (66 mg, rendimiento: 32%).

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 6,87(1H, d, J=8,4 Hz), 7,10(1H, d, J=8,7Hz), 7,35-7,70(5H, m), 7,84(1H, dt, J=1,8, 7,8Hz), 7,98 (1H, d, J=8,1Hz), 8,18-8,24(1H, m), 8,61-8,66(1H, m), 12,04(1H, s).

(C-21) A una suspensión del compuesto C-20 anteriormente mencionado (91 mg, 0,25 mmoles) y carbonato de potasio en polvo (53 mg, 0,38 mmoles) en dimetilformamida (2 ml), se le añadió bromuro de 4-fluorobencilo (40  $\mu$ l, 0,32 mmoles) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 3 horas. Se añadió a la misma agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se lavó y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano=1:1-1:2) dando éster 5-(4-fluorobenciloxi)-4-oxo-2-piridin-2-il-4H-cromen-3-ílico del ácido benzoico (108 mg).

(C-22) A una suspensión del compuesto C-21 anteriormente mencionado (105 mg, 0,23 mmoles) en etanol (5 ml), se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (0,124 ml) a 60°C y se agitó la mezcla durante 25 minutos. Tras enfriar, se neutralizó la mezcla de reacción con ácido clorhídrico 2 N. Se separaron por filtración los cristales precipitados, se lavaron con agua y etanol y se secaron. Se cristalizaron los cristales brutos en alcohol metílico dando 5-[(4-fluorobencil)oxi]-3-hidroxi(2-piridin-2-il)-4H-1-benzopirán-4-ona (30 mg, rendimiento: 33%).

Punto de fusión: 213°C

Análisis elemental como C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>FNO<sub>4</sub> 0,1H<sub>2</sub>O

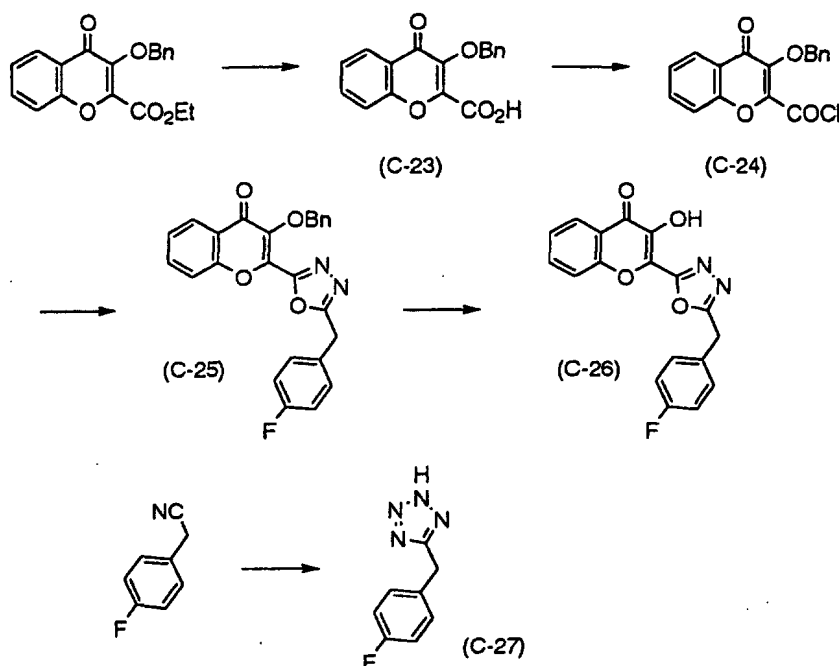
Calc. (%) C, 69,08; H, 3,92; N, 3,84; F, 5,20

15 Hallado (%) C, 68,98; H, 3,81; N, 3,85; F, 5,01.

RMN(CDC<sub>3</sub>) $\delta$ : 5,24(1H, s), 6,82(1H, d, J=8,1 Hz), 7,06-7,17(3H, m), 7,38-7,44(1H, m), 7,55(1H, t, J=8,1 Hz), 7,70-7,78(2H, m), 7,98(1H, dt, J=1,8, 8,1Hz), 8,10(1H, d, J=8,1Hz), 8,62-8,67(1H, m), 12,79(1H, sa).

Compuesto C-26

2-[5-(4-Fluorobencil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-3-hidroxi-4H-1-benzopirán-4-ona



20 (C-23) A una disolución del compuesto C-4 (1,73 g, 5,34 mmoles) en alcohol metílico (16 ml), se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (3 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se neutralizó la disolución con ácido clorhídrico 2 N, al que se le añadió agua, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó, entonces se evaporó el disolvente a presión reducida dando ácido 3-benciloxibenciloxi-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico bruto (48 mg).

(C-24) A una disolución del compuesto C-23 anteriormente mencionado (48 mg) en diglima (1 ml), se le añadieron cloruro de oxalilo (14  $\mu$ l, 0,16 mmoles) y dimetilformamida (2  $\mu$ l) con enfriamiento con hielo. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente con agitación durante 30 minutos dando una disolución de cloruro de ácido 3-benciloxi-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico bruto.

30 (C-25) A la disolución anteriormente mencionada de (C-24), se le añadieron un tetrazol (25 mg, 0,14 mmoles) mencionado anteriormente y piridina (47  $\mu$ l, 0,58 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos y a 130°C durante 15 minutos. Tras enfriar, se añadió a la misma agua, entonces se separaron por filtración



los cristales precipitados, se lavaron con agua y se secaron dando 3-benciloxi-2-[5-(4-fluorobencil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]cromen-4-ona (37 mg, rendimiento:62%).

RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 4,23(2H, s), 5,36(2H, s), 6,98-7,78(12H, m), 8,25-8,30(1H, m).

- 5 (C-26) A una disolución del compuesto C-25 (34 mg, 0,079 mmoles) en etanol (2 ml) y tetrahidrofurano (4 ml), se le añadió paladio sobre carbono al 10% (8 mg) y se agitó la mezcla bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 10 minutos. Tras eliminar el paladio sobre carbono mediante filtración, se evaporó la disolución a presión reducida. Se cristalizó el residuo en alcohol metílico dando 2-[5-(4-fluorobencil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-3-hidroxi-4*H*-1-benzopiran-4-ona (19 mg, rendimiento: 70%).

Punto de fusión: 221°C

- 10 Análisis elemental como C<sub>18</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Calc. (%) C, 63,91; H, 3,28; N, 8,28; F, 5,62.

Hallado (%) C, 63,84; H, 3,23; N, 8,18; F, 5,48.

RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 4,36(2H, s), 7,04-7,13(2H, m), 7,34-7,60(5H, m), 8,13(1H, sa), 8,29(1H, dd, J=1,2, 7,8Hz).

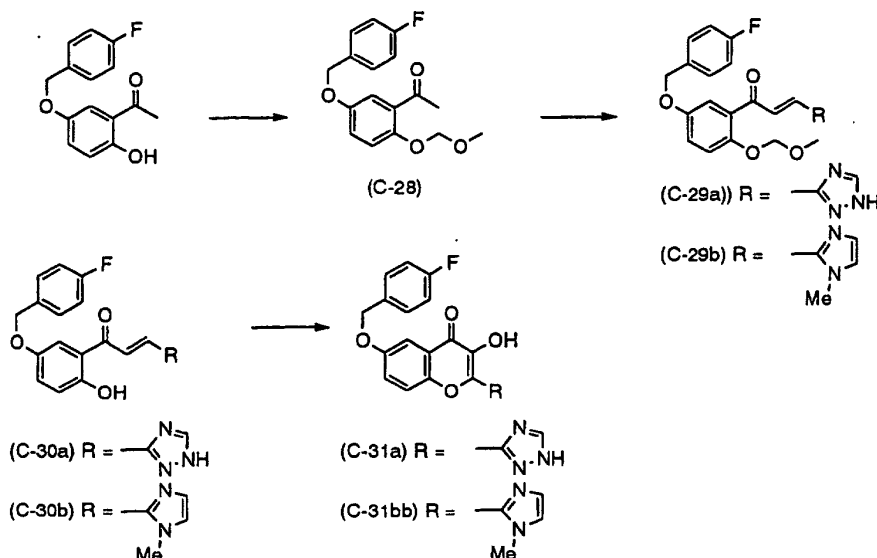
- 15 (C-27) A una disolución de cianuro de 4-fluorobencilo (7,5 g, 55,5 mmoles) en dimetilformamida (75 ml), se le añadieron cloruro de amonio (5,9 g, 111,0 mmoles) y azida de sodio (7,2 g, 111,0 mmoles) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla a 130°C durante 3 horas. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se añadió a la misma agua, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó, y entonces se evaporó el disolvente a presión reducida. Se lavó el residuo con diisopropiléter / n-hexano y se secó dando 5-(4-fluorobencil)-2*H*-tetrazol (5,45 g, rendimiento: 55%).

- 20 Punto de fusión: 158-159°C

RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 4,29(2H, s), 7,13-7,36(4H, m).

Compuesto C-31a y C-31b

6-[(4-fluorobencil)oxi]-3-hidroxi-2-(1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-4*H*-1-benzopiran-4-ona y 6-[(4-fluorobencil)oxi]-3-hidroxi-2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-4*H*-1-benzopiran-4-ona



- 25 (C-28) A una suspensión de hidruro de sodio al 60% (0,45 g, 11,3 mmoles) en dimetilformamida (25 ml), se le añadió gota a gota una disolución de C-10 (2,64 g, 10,2 mmoles) en dimetilformamida (25 ml) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 20 minutos. Se añadió a la misma gota a gota clorometil metil éter (0,93 ml, 12,3 mmoles) y se agitó la mezcla durante 5 minutos, y otros 25 minutos mientras se calentaba hasta temperatura ambiente. Se añadió a la misma agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se lavó y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice
- 30

(acetato de etilo:n-hexano=1:5-1:3) dando 1-[5-(4-fluorobenciloxi)-2-metoximetoxifenil]etanona (2,93 g, rendimiento: 95%).

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 2,65(3H, s), 3,51(3H, s), 5,01(2H, s), 5,22(2H, s), 7,03-7,16(4H, m), 7,33-7,42(3H, m).

5 (C-29a) A una disolución del compuesto C-28 anteriormente mencionado (304 mg, 1,0 mmol) y 1*H*-[1,2,4]triazol-2-aldehído (145 mg, 1,5 mmoles) en dioxano (4 ml) y etanol al 99% (6 ml), se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (2 ml) y se sometió a reflujo la mezcla durante 3 horas 20 minutos. Se añadió a la misma una disolución acuosa de cloruro de amonio se añadió y se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se lavó y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (alcohol metílico:cloroformo=3:97). La cristalización en acetato de etilo y diisopropiléter dio 1-[5-(4-fluorobenciloxi)-2-metoximetoxifenil]-3-(1*H*[1,2,4]triazol-3-il)propenona (260 mg, rendimiento: 68%).

Punto de fusión: 114-116°C

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 3,47(3H, s), 5,01(2H, s), 5,19(2H, s), 7,02-7,27(5H, m), 7,37-7,43(2H, m), 7,61(1H, d, J=15,6Hz), 7,88(1H, d, J=15,6Hz), 8,32(1H, s.a.).

15 (C-29b) Usando el compuesto C-28 anteriormente mencionado (304 mg, 1,0 mmol) y 1-metil-2-imidazol-2-aldehído (166 mg, 1,5 mmoles), según el método de C-29a, se obtuvo 1-[5-(4-fluorobenciloxi)-2-metoximetoxifenil]-3-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)propenona bruta (434 mg), que se usó en la siguiente reacción sin purificación.

20 (C-30a) A una disolución del compuesto C-29a anteriormente mencionado (202 mg, 0,527 mmoles) en alcohol metílico (6 ml), se le añadió ácido clorhídrico 2 N (1,5 ml) y se agitó la mezcla a 50°C durante 3 horas 20 minutos. Se añadió a la misma una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se lavó y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida dando cristales brutos de 1-[5-(4-fluorobenciloxi)-2-hidroxifenil]-3-(1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)propenona (183 mg).

(C-30b) Usando el compuesto C-29b anteriormente mencionado (434 mg), según el método de C-30a, se obtuvieron cristales brutos de 1-[5-(4-fluorobenciloxi)-2-hidroxifenil]-3-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)propenona (355 mg), que se usó en la siguiente reacción sin purificación.

25 (C-31a) A una suspensión del compuesto C-30a anteriormente mencionado (180 mg, 0,53 mmoles) en alcohol metílico (8 ml), se le añadieron una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (1,06 ml) y disolución de peróxido de hidrógeno al 30% (0,18 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió a la misma ácido clorhídrico 2 N (1,06 ml) y se agitó la mezcla durante 2 horas 20 minutos. Se separaron por filtración los cristales precipitados y se lavaron con agua dando cristales brutos (121 mg). La recristalización en dimetilformamida / agua dio 6-[(4-fluorobencil)oxi]-3-hidroxi-2-(1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-4*H*-1-benzopiran-4-ona (110 mg, rendimiento: 59%).

Punto de fusión: 277°C (comp.)

Análisis elemental como C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 0,4H<sub>2</sub>O

Calc. (%) C, 59,97; H, 3,58; N, 11,66; F, 5,27.

35 Hallado (%) C, 59,91; H, 3,63; N, 11,60; F, 5,13.

RMN(DMSO-*d*<sub>6</sub>)δ: 5,23(2H, s), 7,22-7,28(2H, m), 7,48-7,59(5H, m), 7,69(1H, d, J=9,3Hz), 8,79(1H, s.a.).

(C-31b) Usando el compuesto C-30b anteriormente mencionado (355 mg), según C-31a, se obtuvo 6-[(4-fluorobencil)oxi]-3-hidroxi-2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-4*H*-1-benzopiran-4-ona (169 mg, rendimiento total de los 3 procesos: 47%).

40 Punto de fusión: 239-242°C (cloruro de metileno / alcohol metílico).

Análisis elemental como C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

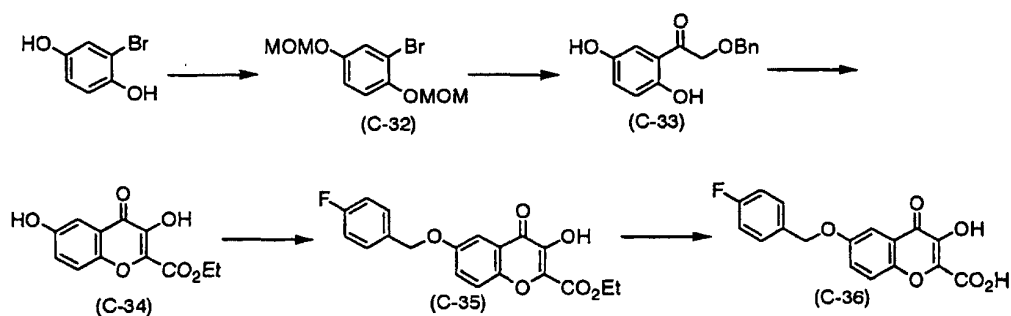
Calc. (%) C, 65,57; H, 4,13; N, 7,65; F, 5,19.

Hallado (%) C, 65,64; H, 4,08; N, 7,65; F, 5,09.

45 RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 4,16(3H, s), 5,11(2H, s), 7,04(1H, d, J=0,9Hz), 7,06-7,12(2H, m), 7,21(1H, d, J=0,9Hz), 7,31(1H, dd, J=3,0, 9,3Hz), 7,39-7,46(3H, m), 7,75(1H, d, J=3,0Hz).

Compuesto C-35 y C-36 (compuestos de referencia)

Éster etílico de 6-[(4-fluorobencil)oxi]-3-hidroxi-4*H*-1-benzopiran-4-ona-2-carboxilato y ácido 6-[(4-fluorobencil)oxi]-3-hidroxi-4*H*-1-benzopiran-4-ona-2-carboxílico



(C-32) A una disolución de bromohidroquinona (10,0 g, 52,9 mmoles) en DMF (50 ml), se le añadió hidruro de sodio al 60% (4,44 g, 111,1 mmoles) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió gota a gota a la misma clorometil metil éter (8,44 ml, 111,1 mmoles) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron a la misma agua y ácido clorhídrico 2 N y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con agua y salmuera saturada, se lavó y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo con cromatografía en columna (acetato de etilo:n-hexano=1:19-1:9) dando 2-bromo-1,4-bis(metoximetil)benzeno (11,4 g, rendimiento: 83%).

RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 3,47(3H, s), 3,52(3H, s), 5,10(2H, s), 5,17(2H, s), 6,93(1H, dd, J=2,7, 9,0Hz), 7,07(1H, d, J=9,0Hz), 7,27(1H, d, J=2,7Hz).

(C-33) A una disolución del compuesto C-32 anteriormente mencionado (2,0 g, 7,22 mmoles) en tetrahidrofurano (40 ml), se le añadió gota a gota una disolución de n-butil-litio-hexano (1,55 N, 4,7 ml, 7,22 mmoles) a -78°C y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 15 minutos. Se añadió gota a gota una disolución de cloruro de zinc-tetrahidrofurano (1,3 N, 5,6 ml, 7,22 mmoles) y se agitó la mezcla durante 30 minutos. A la disolución se le añadieron cloro(benciloxi)acetilo (1,25 ml, 7,94 mmoles) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0,83 g, 0,72 mmoles) y se agitó la mezcla durante 1,5 horas con enfriamiento hasta temperatura ambiente. Se añadieron a la misma agua y ácido clorhídrico 2 N y se extrajo la mezcla con acetato de etilo, agua y una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. Tras lavar con salmuera saturada, se secó la mezcla y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna (acetato de etilo:n-hexano=1:9-1:3) dando una cetona bruta (845 mg), que se disolvió en 10 ml de alcohol metílico y se añadieron a la misma 3,0 ml de ácido clorhídrico 2 N. Se agitó la mezcla a 60°C durante 2 horas 30 minutos. Tras dejar reposar durante el enfriamiento, se añadió a la misma agua, entonces se separaron por filtración los cristales precipitados, se lavaron con agua y se secaron dando 2-benciloxi-1-(2,5-dihidroxifenil)etanona (376 mg, rendimiento: 20%).

RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 4,69(2H, s), 4,71(2H, s), 6,88-7,42 (8H, m), 11,5(1H,s)

(C-34) A una disolución del compuesto C-33 anteriormente mencionado (370 mg, 1,43 mmoles) en piridina (6 ml), se le añadió cloroglixilacetato de etilo (0,57 ml, 5,10 mmoles) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla durante 1 hora con enfriamiento hasta temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 1 hora 30 minutos a 100°C. Tras enfriar, se añadieron a la misma agua y ácido clorhídrico 2 N y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con agua, una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo con cromatografía en columna (acetato de etilo:n-hexano=1:2) dando éster etílico de 3,6-dihidroxi-4H-1-benzopirán-4-ona-2-carboxilato (109 mg, rendimiento: 22%).

RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 1,36(3H, t, J=6,9Hz), 4,40(2H, q, J=6,9Hz), 5,25(2H, s), 7,18(1H, sa), 7,30-7,76(7H, m), 7,83(1H, d, J=3,0Hz).

(C-35) A una disolución del compuesto C-34 anteriormente mencionado (120 mg, 0,35 mmoles) en alcohol metílico (6 ml) y tetrahidrofurano (2 ml), se le añadió paladio sobre carbono al 10% (15 mg) bajo atmósfera de 1 atm de hidrógeno. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y se filtró, entonces se evaporó el disolvente a presión reducida dando un residuo (93 mg). Se disolvió el residuo (33 mg) en 1 ml de DMF, y se añadió al mismo hidruro de sodio al 60% (12 mg, 0,30 mmoles) con enfriamiento con hielo. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos y a 50°C durante 30 minutos, entonces se añadió gota a gota bromuro de 4-fluorobencilo (12  $\mu$ l, 96,3  $\mu$ moles) con enfriamiento con hielo.

Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora 30 minutos, entonces se añadieron a la misma agua y ácido clorhídrico 2 N. Se separaron por filtración los cristales precipitados, se lavaron con agua y se secaron. Se recrystalizaron los cristales brutos en cloroformo / alcohol metílico dando éster etílico de 6-[(4-fluorobencil)oxi]-3-hidroxi-4H-1-benzopirán-4-ona-2-carboxilato (33 mg, rendimiento: 70%).

RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 1,49(3H, t, J=7,2Hz), 4,54(2H, q, J=7,2Hz), 5,11(2H, s), 7,06-7,13(2H, m), 7,37-7,53(4H, m), 7,66 (1H, d, J=3,0Hz), 9,43(1H, s).

Punto de fusión: 190-192°C

Análisis elemental como C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>FO<sub>6</sub> 0,1H<sub>2</sub>O

Calc. (%) C, 63,37; H, 4,25; F, 5,28.

Hallado (%) C, 63,31; H, 4,18; F, 5,43.

- 5 (C-36) A una disolución del compuesto C-35 anteriormente mencionado (31 mg, 86,5 μmoles) en DMSO (1,5 ml), se añadieron 108 μl de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron a la misma ácido clorhídrico 2 N y agua y se separaron por filtración los cristales precipitados, se lavaron con agua y se secaron. Se recrystalizaron los cristales brutos en diisopropiléter y alcohol metílico dando ácido 6-[(4-fluorobencil)oxi]-3-hidroxi-4*H*-1-benzopiran-4-ona-2-carboxílico (18 mg, rendimiento: 62%).

10

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 5,21(2H, s), 7,21-7,67(7H, m).

Punto de fusión: 219-220°C

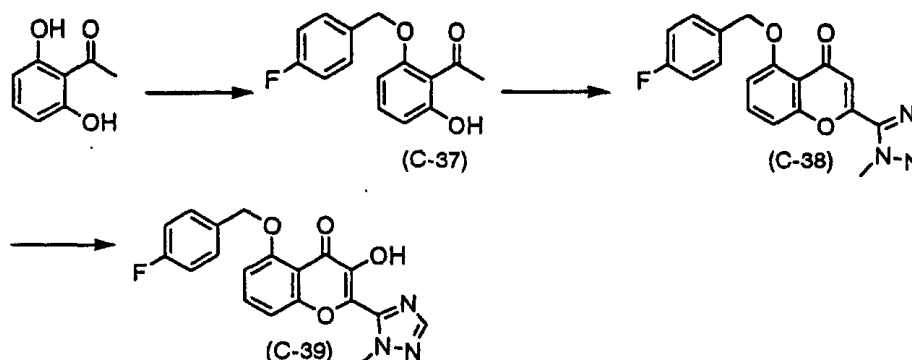
Análisis elemental como C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>FO<sub>6</sub> 1,3H<sub>2</sub>O

Calc. (%) C, 57,73; H, 3,88; F, 5,37.

- 15 Hallado (%) C, 57,75; H, 3,90; F, 5,11.

Compuesto C-39

5-[(4-Fluorobencil)oxi]-3-hidroxi-2-(2-metil-2*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-4*H*-1-benzopiran-4-ona



- 20 (C-37) A una suspensión de 2',6'-dihidroxiacetofenona (5,0 g, 32,9 mmoles) y carbonato de potasio en polvo (9,1 g, 65,7 mmoles) en DMF (30 ml), se le añadió bromuro de 4-fluorobencilo (4,1 ml, 32,9 mmoles) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadieron a la misma 30 ml de agua y 60 ml de ácido clorhídrico 2 N y se separaron por filtración los cristales precipitados, se lavaron con agua, alcohol metílico y diisopropiléter, y se secaron dando 1-[2-(4-fluorobencil)oxi]-6-hidroxiifenil]etanona (5,52 g, rendimiento: 65%).

RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 2,59(3H, s), 5,09(2H, s), 6,45(1H, d, J=8,4Hz), 6,60(1H, d, J=8,4Hz), 7,07-7,45(5H, m), 13,24(1H, s).

- 25 (C-38) A una disolución del compuesto C-37 anteriormente mencionado (1,0 g, 3,84 mmoles) y éster etílico de 2*H*-[1,2,4]triazol-3-carboxilato de 2-metilo (J. Am. Chem. Soc., 1972, 94, p. 5894, Heterocycles, 1990, 31, p. 1629) (1,2 g, 7,68 mmoles) en DMF (20 ml), se le añadió terc-butóxido de potasio (1,72 mg, 15,4 mmoles) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 minutos. Tras enfriar con hielo la mezcla, se añadieron a la misma 7,5 ml de ácido clorhídrico 2 N y 33 ml de agua y se separaron por filtración los cristales precipitados, se lavaron con agua y se secaron. Se suspendieron los cristales obtenidos en una mezcla de tetrahidrofurano (15 ml) y alcohol metílico (6 ml), entonces se añadieron a la misma 1,3 ml de una disolución de ácido clorhídrico concentrado en alcohol metílico (15 ml) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla a 60°C durante 40 minutos. Tras dejar reposar la mezcla durante el enfriamiento, se añadieron a la misma 7,7 ml de hidróxido de sodio 2 N y 125 ml de agua, entonces se separaron por filtración los cristales precipitados, se lavaron con agua y se secaron dando 5-[(4 fluorobencil)oxi]-2-(2-metil-2*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-4*H*-1-benzopiran-4-ona (1,16 g rendimiento: 86%).

35

RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 4,29(3H, s), 5,25(2H, s), 6,92(1H, d, J=8,1Hz), 7,04(1H, s), 7,07-7,14(2H, m), 7,56-7,65(5H, m), 7,99(1H, s).

Según el método mencionado anteriormente, se prepararon los siguientes compuestos.

(C-38a) 5-[(4-fluorobencil)oxi]-2-(1-metil-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-4*H*-1-benzopiran-4-ona

RMN(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 4,00(3H, s), 5,25(2H, s), 6,75(1H, s), 7,12(1H, d, J=8,1Hz), 7,21-7,29(3H, m), 7,65-7,76(3H, m), 8,72(1H, s).

(C-38b) 5-[(4-Fluorobencil)oxi]-2-(5-metil-1*H*-[2,2,4]triazol-3-il)-4*H*-1-benzopiran-4-ona

5 RMN(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,45(3H, s), 5,25(2H, s), 6,72(1H, s), 7,11(1H, d, J=8,1Hz), 7,21-7,29(3H, m), 7,65-7,76(3H, m).

(C-38c) 5-[(4-Fuorobencil)oxi]-2-(1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-4*H*-1-benzopiran-4-ona

RMN(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 5,26(2H, s), 6,79(1H, s), 7,12(1H, d, J=8,4Hz), 7,21-7,29(3H, m), 7,66-7,77(3H, m), 8,78(1H, s).

(C-38d) 5-[(4-Fluorobencil)oxi]-2-(pirimidin-2-il)-4*H*-1-benzopiran-4-ona

10 RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 5,25(2H, s), 6,89(1H, s), 7,12(1H, d, J=8,4Hz), 7,07-7,14(2H, m), 7,31-7,43(3H, m), 7,51(1H, s), 7,56-7,66(3H, m), 8,95(2H, d, J=4,8Hz).

(C-39) A una disolución del compuesto C-38 anteriormente mencionado (500 mg, 1,42 mmoles) en cloruro de metileno (25 ml), se le añadió, con enfriamiento con hielo, una disolución en acetona que contenía dimetildioxilano (0,076 N, 18,7 ml, 1,42 mmoles) preparada mediante el método mencionado en Chem. Ber., 1991, 124, p. 2377) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 28 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se disolvió el residuo en 25 ml de cloruro de metileno y se añadió al mismo ácido p-toluenosulfónico 1 hidrato (325 mg, 1,87 mmoles) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se suspendió el residuo en 25 ml de alcohol metílico, al que se le añadieron 0,8 ml de hidróxido de sodio 2 N, 4,0 ml de disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio saturada y 20 ml de agua con enfriamiento con hielo. Se separaron por filtración los cristales precipitados, se lavaron con agua y se secaron dando 5-[(4-fluorobencil)oxi]-3-hidroxi-2-(2-metil-2*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-4*H*-1-benzopiran-4-ona (280 mg, rendimiento: 54%).

20 RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 3,97(3H, s), 5,29(2H, s), 7,10(1H, d, J=8,1Hz), 7,20-7,30(3H, m), 7,70-7,77(5H, m), 8,21(1H, s), 10,12(1H, sa).

Punto de fusión: 215-216°C

25 Se prepararon los siguientes compuestos según el método mencionado anteriormente.

(C-39a) 5-[(4-Fluorobencil)oxi]-3-hidroxi-2-(1-metil-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-4*H*-1-benzopiran-4-ona

RMN(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 4,01(3H, s), 5,27(2H, s), 7,06(1H, d, J=8,1Hz), 7,17-7,30(3H, m), 7,66-7,77(3H, m), 8,78(1H, s), 9,56(1H, sa).

Punto de fusión: 264-266°C

30 (C-39b) 5-[(4-Fluorobencil)oxi]-3-hidroxi-2-(5-metil-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-4*H*-1-benzopiran-4-ona

RMN(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 2,47(3H, s), 5,27(2H, s), 7,05(1H, d, J=8,4Hz), 7,17-7,30(3H, m), 7,66-7,77(3H, m).

Punto de fusión: 289-292°C

(C-39c) 5-[(4-fluorobencil)oxi]-3-hidroxi-2-(1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-4*H*-1-benzopiran-4-ona

RMN(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 5,28(2H, s), 7,07(1H, d, J=7,8Hz), 7,20-7,30(3H, m), 7,68-7,78(3H, m), 8,66(1H, sa).

35 Punto de fusión: 254-256°C

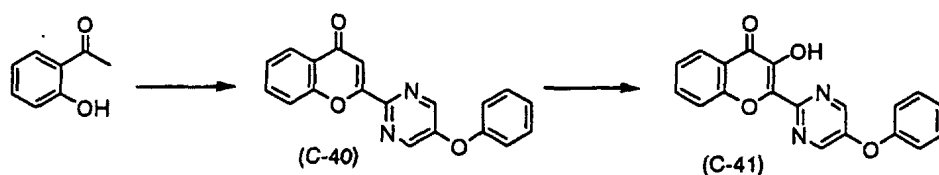
(C-39d) 5-[(4-Fluorobencil)oxi]-3-hidroxi-2-(pirimidin-2-il)-4*H*-1-benzopiran-4-ona

RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 5,28(2H, s), 7,05(1H, d, J=8,1Hz), 7,22-7,31(3H, m), 7,65-7,80(4H, m), 9,10(2H, d, J=5,7Hz), 11,96(1H, sa).

Punto de fusión: 252-254°C

40 Compuesto C-41

3-Hidroxi-2-(5-fenoxipirimidin-2-il)-4*H*-1-benzopiran-4-ona



(C-40) Según el método del compuesto C-38, se sometieron 2'-hidroxiacetofenona (150 mg, 1,10 mmoles) y ácido 5-fenoxipirimidin-2-carboxílico (380 mg, 1,65 mmoles) a reacción de ciclación dando 2-(5-fenoxipirimidin-2-il)-4H-1-benzopiran-4-ona (296 mg, rendimiento: 85%).

5 RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 7,12-7,75(9H, m), 8,24-8,28(1H, m), 8,63(2H, s).

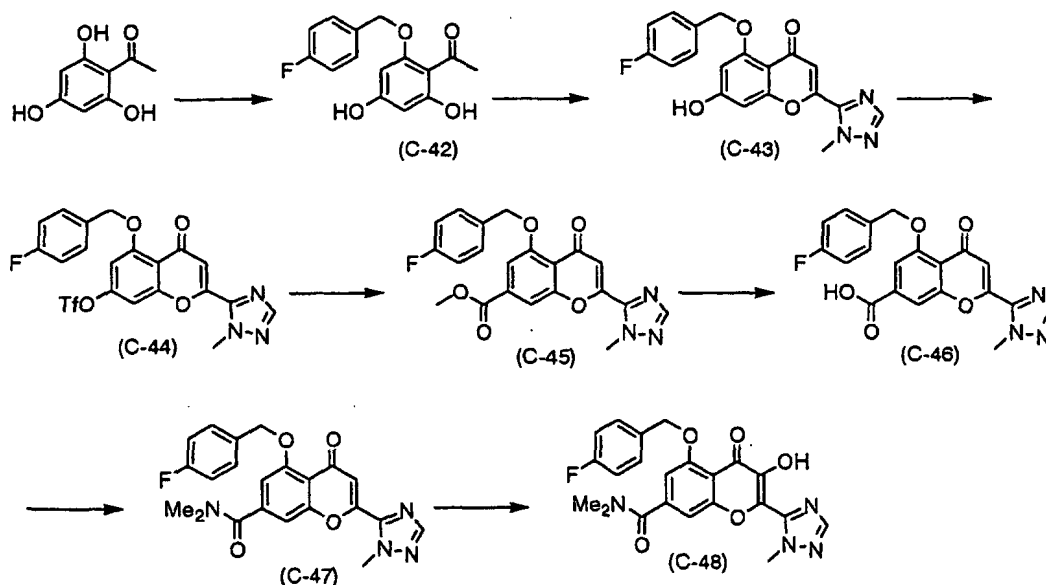
(C-41) Según el método del compuesto C-39, se oxidó el compuesto C-40 anteriormente mencionado (150 mg, 0,42 mmoles) con dimetildioxilano dando 3-hidroxi-2-(5-fenoxipirimidin-2-il)-4H-1-benzopiran-4-ona (32 mg, rendimiento: 20%).

RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 7,14-7,72(8H, m), 8,31-8,35(1H, m), 8,68(2H, s), 11,63(1H, s).

10 Punto de fusión: 212°C

Compuesto C-48 (compuesto de referencia)

Dimetilamida del ácido 5-[(4-fluorobencil)oxi]-3-hidroxi-2-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4H-1-benzopiran-4-ona-7-carboxílico



15 (C-42) A una suspensión de 2',4',6'-trihidroxiacetofenona (18,6 g, 100 mmoles) y carbonato de potasio en polvo (20,7 g, 150 mmoles) en DMF (140 ml), se le añadió bromuro de 4-fluorobencilo (13,7 ml, 110 mmoles) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora 15 minutos. Se añadieron a la misma agua y ácido clorhídrico 2 N y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con agua y salmuera saturada, y se secó, entonces se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna (acetato de etilo:n-hexano=1:3-1:2) dando cristales brutos, que se lavaron con diisopropiléter dando 1-[2-(4-fluorobenciloxi)-4,6-dihidroxiifenil]etanona (2,62 g, rendimiento: 10%).

RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 2,45(3H, s), 5,13(2H, s), 5,88(1H, d, J=1,5Hz), 6,07(1H, d, J=1,5Hz), 7,21-7,28(2H, m), 7,54-7,61 (2H, m), 10,59(1H, sa), 13,81(1H, s).

20 (C-43) Según el método del compuesto C-38, se sometieron el compuesto C-42 anteriormente mencionado (2,05 g, 7,42 mmoles) y éster etílico de 2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-carboxilato (2,30 g, 14,8 mmoles) a reacción de ciclación dando 5-[(4-fluorobencil)oxi]-7-hidroxi-2-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4H-1-benzopiran-4-ona (0,90 g, rendimiento: 33%).

RMN(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 4,21(3H, s), 5,19(2H, s), 6,52-6,67(3H, m), 7,21-7,29(2H, m), 7,63-7,70(2H, m), 8,14(1H, s), 11,1(1H, sa).

5 (C-44) A una suspensión del compuesto C-43 anteriormente mencionado (0,90 g, 2,45 mmoles) y trietilamina (1,02 ml, 7,35 mmoles) en cloruro de metileno (140 ml), se le añadió ácido trifluorometanosulfónico anhidro (0,62 ml, 3,68 mmoles) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla durante 40 minutos. Se añadió a la misma agua helada y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con agua y salmuera saturada, y se secó, entonces se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna (acetato de etilo:n-hexano= 1:1-2:1) dando éster 5-[(4-fluorobencil)oxi]-2-(2-metil-2*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-4*H*-1-benzopiran-4-ona-7-ílico del ácido trifluorometanosulfónico (1,13 g, rendimiento: 93%).

10 RMN(CDC $_3$ ) $\delta$ : 4,28(3H, s), 5,26(2H, s), 6,81(1H, d, J=2,4Hz), 7,05-7,16(4H, m), 7,56-7,62(2H, m), 8,01(1H, s).

15 (C-45) A una suspensión del compuesto C-44 anteriormente mencionado (1,06 g, 2,12 mmoles), ácido acético-paladio (II) (48 mg, 0,21 mmoles) y 1,3-bis(difenilfosfino)propano (109 mg, 0,27 mmoles) en DMSO (30 ml), se le añadieron a temperatura ambiente trietilamina (3,0 ml, 15,1 mmoles) y alcohol metílico (10 ml) sucesivamente, y se agitó la mezcla bajo atmósfera de 1 atm de CO añadida a 70°C durante 55 minutos. Tras enfriar, se añadieron a la misma 10 ml de ácido clorhídrico 2 N y 70 ml de agua, y se separaron por filtración los cristales precipitados, se lavaron con agua y se secaron. Se recrystalizaron los cristales brutos en acetato de etilo / alcohol metílico dando éster metílico de 5-[(4-fluorobencil)oxi]-2-(2-metil-2*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-4*H*-1-benzopiran-4-ona-7-carboxilato (486 mg, rendimiento: 56%).

20 RMN(CDC $_3$ ) $\delta$ : 4,00(3H, s), 4,32(3H, s), 5,30(2H, s), 7,08-7,15(2H, m), 7,10(1H, s), 7,56(1H, d, J=1,5Hz), 7,61-7,67(2H, m), 7,77(1H, d, J=1,5Hz), 8,00(1H, s).

25 (C-46) A una disolución del compuesto C-45 anteriormente mencionado (325 mg, 0,79 mmoles) en DMSO (16 ml), se le añadieron 437  $\mu$ l de disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. A la disolución se le añadieron ácido clorhídrico 2 N y agua, entonces se filtraron los cristales precipitados, se lavaron con agua y se secaron dando ácido 5-[(4-fluorobencil)oxi]-2-(2-metil-2*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-4*H*-1-benzopiran-4-ona-7-carboxílico (300 mg, rendimiento: 86%).

RMN(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 4,29(3H, s), 5,35(2H, s), 6,86(1H, d, J=1,2Hz), 7,23-7,31(2H, m), 7,57(1H, s), 7,68-7,77(2H, m), 7,83(1H, s), 8,18(1H, d, J=1,2Hz).

30 (C-47) A una disolución del compuesto C-46 anteriormente mencionado (140 mg, 0,35 mmoles) en DMF (7 ml), se le añadieron a temperatura ambiente clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (75 mg, 0,40 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (55 mg, 0,35 mmoles) y se agitó la mezcla durante 10 minutos. Se añadió a la misma una disolución en THF de dimetilamina 2 N (195  $\mu$ l, 0,40 mmoles), y se agitó la mezcla durante 40 minutos. A la disolución se le añadieron ácido clorhídrico 2 N y agua helada, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con agua y salmuera saturada y se secó, entonces se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna (cloroformo:alcohol metílico=50:1-20:1) dando dimetilamida del ácido 5-[(4-fluorobencil)oxi]-2-(2-metil-2*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-4*H*-1-benzopiran-4-ona-7-carboxílico (104 mg, rendimiento: 90%).

35 RMN(CDC $_3$ ) $\delta$ : 2,93(3H, s), 3,14(3H, s), 4,28(3H, s), 5,27(2H, s), 6,91(1H, d, J=1,5Hz), 7,06(1H, s), 7,07-7,14(2H, m), 7,15(1H, d, J=1,5Hz), 7,57-7,63(2H, m), 8,00(1H, s).

40 (C-48) Según el método del compuesto C-39, se oxidó el compuesto C-47 anteriormente mencionado (103 mg, 0,24 mmoles) con dimetildioxilano dando dimetilamida del ácido 5-[(4-fluorobencil)oxi]-3-hidroxi-2-(2-metil-2*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-4*H*-1-benzopiran-4-ona-7-carboxílico (15 mg, rendimiento: 14%).

RMN(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 2,90(3H, s), 3,02(3H, s), 4,00(3H, s), 5,33(2H, s), 7,05(1H, s), 7,23 7,31(3H, m), 7,70-7,76(2H, m), 8,21(1H, s), 10,22(1H, sa).

Punto de fusión: 227-229°C

Se prepararon los siguientes compuestos de referencia según el método anterior.

45 (C-48a) Éster metílico de 5-[(4-fluorobencil)oxi]-3-hidroxi-2-(2-metil-2*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-4*H*-1benzopiran-4-ona-7-carboxilato

RMN(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 3,94(3H, s), 4,02(3H, s), 5,39(2H, s), 7,24-7,32(2H, m), 7,51(1H, s), 7,72 7,82(3H, m), 8,24(1H, s), 10,36(1H, sa).

Punto de fusión: 253-255°C

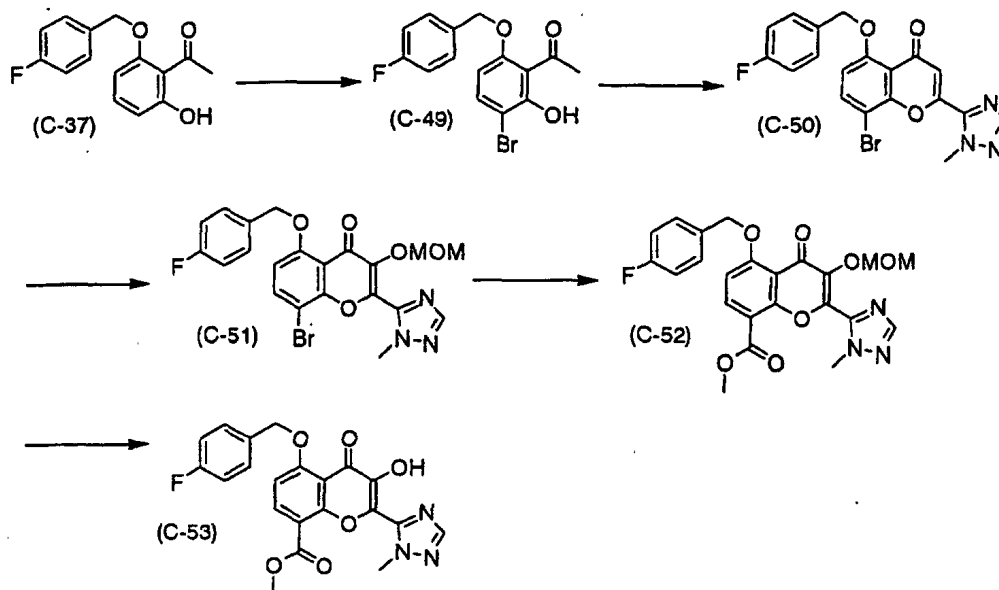
50 (C-48b) Ácido 5-[(4-fluorobencil)oxi]-3-hidroxi-2-(2-metil-2*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-4*H*-1benzopiran-4-ona-7-carboxílico

RMN(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 4,01(3H, s), 5,38(2H, s), 7,24-7,32(2H, m), 7,51(1H, s), 7,69(1H, s), 7,74 7,82(2H, m), 8,23(1H, s), 10,34(1H, sa).

Punto de fusión: 280-282°C

Compuesto C-53 (compuesto de referencia)

- 5 Éster metílico de 5-[(4-fluorobencil)oxi]-3-hidroxi-2-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4H-1-benzopiran-4-ona-8-carboxilato



(C-49) A una disolución del compuesto C-37 (10,0 g, 38,4 mmoles) en cloruro de metileno (150 ml), se le añadió tribromuro de feniltrimetilamonio (14,4 g, 384 mmoles) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla durante 2 horas 20 minutos. Se añadió a la misma una disolución acuosa de hidrogenosulfato de sodio al 10% y se evaporó el cloruro de metileno a presión reducida, a la que se añadió agua, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó el extracto con agua y salmuera saturada, y se secó, entonces se evaporó el disolvente a presión reducida. Se cristalizó el residuo en diisopropiléter / acetato de etilo dando 1-[3-bromo-6-(4-fluorobencil)oxi]-2-hidroxifenil]etanona (9,88 g, rendimiento: 76).

10

RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 2,60(3H, s), 5,09(2H, s), 6,42(1H, d, J=9,0Hz), 7,07-7,14(2H, m), 7,37-7,43(2H, m), 7,60(1H, d, J=9,0Hz), 14,02(1H, s).

15

(C-50) Según el método del compuesto C-38, la ciclación usando como materiales de partida el compuesto C-49 anteriormente mencionado (150 mg, 11,8 mmoles) y éster etílico de 2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-carboxilato (3,66 g, 23,6 mmoles) dio 8-bromo-5-[(4-fluorobencil)oxi]-2-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4H-1-benzopiran-4-ona (296 mg, rendimiento: 85%).

20

RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 4,46(3H, s), 5,23(2H, s), 6,85(1H, d, J=9,0Hz), 7,06-7,14(2H, m), 7,18(1H, s), 7,55-7,62(2H, m), 7,81(1H, d, J=9,0Hz), 7,99(1H, s).

25

(C-51) Según el método del compuesto C-39, se oxidó el compuesto C-50 anteriormente mencionado (1,0 g, 0,42 mmoles) como material de partida con dimetildioxisilano dando 3-hidroxibenzopiranona sustituida bruta (550 mg). Se disolvió el compuesto obtenido en DMF (15 ml) y se añadió al mismo hidruro de sodio al 60% (54 mg, 1,35 mmoles) con enfriamiento con hielo. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos y se añadió gota a gota clorometil metil éter (93  $\mu$ l, 1,35 mmoles) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la disolución se le añadió agua helada, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con agua y salmuera saturada, se secó, entonces se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna (acetato de etilo:n-hexano=1:2) dando 8-bromo-5-[(4-fluorobencil)oxi]-3-metoximetoxi-2-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4H-1-benzopiran-4-ona (119 mg, rendimiento: 13%).

30

RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 3,05(3H, s), 4,11(3H, s), 5,22(2H, s), 5,25(2H, s), 6,80(1H, d, J=9,0Hz), 7,07-7,14(2H, m), 7,56-7,61(2H, m), 7,80(1H, d, J=9,0Hz), 8,11(1H, s).



(C-52) A una suspensión del compuesto C-51 anteriormente mencionado (100 mg, 0,20 mmoles), ácido acético-paladio (II) (4,6 mg, 0,02 mmoles) y 1,3-bis(difenilfosfino)propano (10,5 mg, 0,025 mmoles) en DMF (3 ml), se le añadieron a temperatura ambiente trietilamina (0,28 ml, 2,04 mmoles) y alcohol metílico (1,0 ml) sucesivamente, entonces se agitó la mezcla bajo 1 atm de CO a 70°C durante 18 horas. Tras enfriar, se añadieron 6 ml de agua a la misma, y se separaron por filtración los cristales precipitados, se lavaron con agua y se secaron. Se purificaron los cristales brutos con cromatografía en columna (acetato de etilo:n-hexano=1:2-1:3) dando éster metílico de 5-[(4-fluorobencil)oxi]-3-metoximetoxi-2-(2-metil-2*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-4*H*-1-benzopiran-4-ona-8-carboxilato (53 mg, rendimiento: 55%).

RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 3,03(3H, s), 3,90(3H, s), 4,11(3H, s), 5,22(2H, s), 5,33(2H, s), 6,91(1H, d, J=9,0Hz), 7,09-7,15(2H, m), 7,57-7,63(2H, m), 8,09(1H, s), 8,25(1H, d, J=9,0Hz).

(C-53) A una suspensión del compuesto C-52 anteriormente mencionado en tetrahidrofurano (1 ml) y alcohol metílico (1 ml), se le añadieron 36 μl de una disolución de ácido clorhídrico concentrado en alcohol metílico (0,5 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla a 50°C durante 10 minutos. Se enfrió con hielo la mezcla, y se añadieron a la misma 0,5 ml de disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio saturada y 2 ml de agua, entonces se separaron por filtración los cristales precipitados, se lavaron con agua y se secaron dando éster metílico de 5-[(4-fluorobencil)oxi]-3-hidroxi-2-(2-metil-2*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-4*H*-1-benzopiran-4-ona-8-carboxilato (38 mg, rendimiento: 84%).

RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 3,93(3H, s), 4,48(3H, s), 5,32(2H, s), 6,90(1H, d, J=9,0Hz), 7,09-7,15(2H, m), 7,66-7,72(2H, m), 8,05(1H, s), 8,25(1H, d, J=9,0Hz), 10,94(1H, sa).

Punto de fusión: 236-237°C

Análisis elemental como C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>6</sub> · 0,1H<sub>2</sub>O

Calc. (%) C, 59,05; H, 3,82; N, 9,84; F, 4,45.

Hallado (%) C, 58,92; H, 3,78; N, 9,62; F, 4,45.

Se preparó el siguiente compuesto de referencia tal como anteriormente.

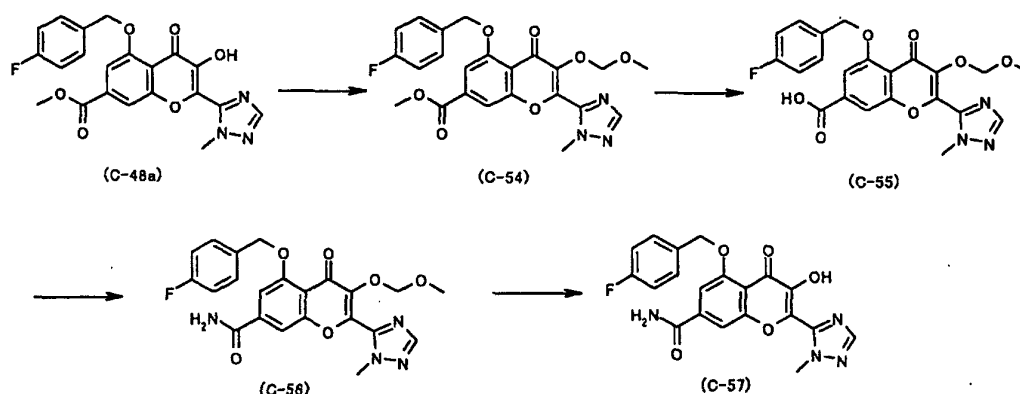
(C-53a) 8-Bromo-5-[(4-fluorobencil)oxi]-3-hidroxi-2-(2-metil-2*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-4*H*-1-benzopiran-4-ona

RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 4,53(3H, s), 5,24(2H, s), 6,81(1H, d, J=9,0Hz), 7,08-7,14(2H, m), 7,65-7,70(2H, m), 7,82(1H, d, J=9,0Hz), 8,06(1H, s), 10,86(1H, sa).

Punto de fusión: 220-223°C

Compuesto C-57 (compuesto de referencia)

Amida del ácido 5-[(4-fluorobencil)oxi]-3-hidroxi-2-(2-metil-2*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-4*H*-1-benzopiran-4-ona-7-carboxílico



(C-54) A una disolución del compuesto C-48a (520 mg, 1,22 mmoles) en DMF (10,4 ml), se le añadieron gota a gota trietilamina (0,77 ml, 5,52 mmoles) y clorometil metil éter (0,28 ml, 3,69 mmoles) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 1 hora 30 minutos. Se añadieron a la misma 15 ml de agua y se separaron por filtración los cristales precipitados y se secaron dando éster metílico de 5-[(4-fluorobencil)oxi]-3-metoximetoxi-2-(2-metil-2*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-4*H*-1-benzopiran-4-ona-7-carboxilato (543 mg, rendimiento: 95%).

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 2,99(3H, s), 3,97(3H, s), 4,03(3H, s), 5,20(2H, s), 5,31(2H, s), 7,08-7,16(2H, m), 7,52(1H, d, J=1,2Hz), 7,60-7,67(2H, m), 7,78(1H, d, J=1,2Hz), 8,10(1H, s).

5 (C-55) A una disolución del compuesto C-54 anteriormente mencionado (100 mg, 0,21 mmoles) en DMSO (4 ml), se le añadieron 128 µl de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron a la misma ácido clorhídrico 2 N y agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con agua y salmuera saturada y se secó, entonces se evaporó el disolvente a presión reducida. Al residuo se le añadieron alcohol metílico (2 ml) y diisopropiléter (4 ml) y se separaron por filtración los cristales precipitados, se lavaron con isopropiléter y se secaron dando ácido 5-[(4-fluorobencil)oxi]-3-metoximetoxi-2-(2-metil-2*H*-[1,2,4] triazol-3-il)-4*H*-1-benzopiran-4-ona-7-carboxílico (78 g, rendimiento: 80%).

10 RMN(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 2,91(3H, s), 3,99(3H, s), 5,08(2H, s), 5,37(2H, s), 7,24-7,33(2H, m), 7,55(1H, s), 7,65-7,76(3H, m), 8,25(1H, s).

15 (C-56) A una disolución del compuesto C-55 anteriormente mencionado (140 mg, 0,16 mmoles) en DMF (3 ml), se le añadieron a temperatura ambiente clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (38 mg, 0,20 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (25 mg, 0,16 mmoles) y se agitó la mezcla durante 10 minutos. A la mezcla se le añadieron cloruro de amonio (26 mg, 0,49 mmoles) y trietilamina (92 µl, 0,66 mmoles) y se agitó la mezcla durante 45 horas. Se añadió a la misma agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con agua y salmuera saturada, y se secó, entonces se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna (cloroformo:alcohol metílico=20:1-15:1) dando amida del ácido 5-[(4-fluorobencil)oxi]-3-metoximetoxi-2-(2-metil-2*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-4*H*-1-benzopiran-4-ona-7-carboxílico (62 mg, rendimiento: 83%).

20 RMN(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 2,89(3H, s), 3,98(3H, s), 5,07(2H, s), 5,35(2H, s), 7,25-7,33(2H, m), 7,56(1H, s), 7,68-7,75(3H, m), 8,25(1H, s), 8,27(1H, sa).

Se preparó el siguiente compuesto de referencia tal como anteriormente.

(C-56a) Metoximetilamida del ácido 5-[(4-fluorobencil)oxi]-3-metoximetoxi-2-(2-metil-2*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-4*H*-1-benzopiran-4-ona-7-carboxílico

25 RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 2,99(3H, s), 3,38(3H, s), 3,50(3H, s), 4,03(3H, s), 5,20(2H, s), 5,29(2H, s), 7,07-7,15(2H, m), 7,17(1H, d, J=1,2Hz), 7,43(1H, d, J=1,2Hz), 7,57-7,64(2H, m), 8,10(1H, s).

(C-57) Según el método del compuesto C-53, se desprotegió el compuesto C-56 anteriormente mencionado (61 mg, 0,13 mmoles) como material de partida dando amida del ácido 5-[(4-fluorobencil)oxi]-3-hidroxi-2-(2-metil-2*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-4*H*-1-benzopiran-4-ona-7-carboxílico (37 mg, rendimiento: 67%).

30 RMN(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 4,00(3H, s), 5,35(2H, s), 7,23-7,33(2H, m), 7,52(1H, s), 7,70-7,83(4H, m), 8,22(1H, s), 8,26(1H, sa), 10,28(1H, sa).

Punto de fusión: 257-258°C

Se preparó el siguiente compuesto de referencia tal como anteriormente.

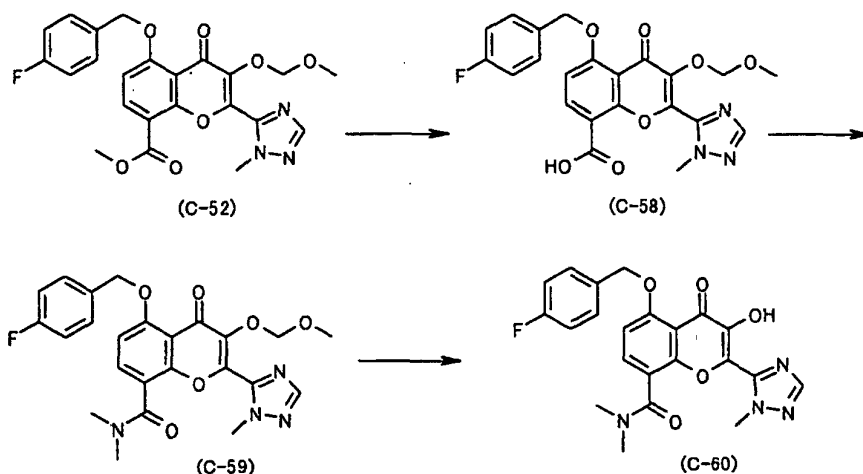
35 (C-57a) Metoximetilamida del ácido 5-[(4-fluorobencil)oxi]-3-hidroxi-2-(2-metil-2*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-4*H*-1-benzopiran-4-ona-7-carboxílico

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 3,40(3H, s), 3,51(3H, s), 4,31(3H, s), 5,28(2H, s), 7,07-7,28(3H, m), 7,40(1H, s), 7,63-7,72(2H, m), 8,06(1H, s), 10,07(1H, sa).

Punto de fusión: 220-221°C

Compuesto C-60 (compuesto de referencia)

40 Dimetilamida del ácido 5-[(4-fluorobencil)oxi]-3-hidroxi-2-(2-metil-2*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-4*H*-1-benzopiran-4-ona-8-carboxílico



(C-58) Según el método del compuesto C-55, se hidrolizó el compuesto C-52 (120 mg, 0,26 mmoles) como material de partida en el resto éster dando ácido 5-[(4-fluorobencil)oxi]-3-metoximetoxi-2-(2-metil-2*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-4*H*-1-benzopirán-4-ona-8-carboxílico (57 mg, rendimiento: 49%).

- 5 RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 3,05(3H, s), 4,09(3H, s), 5,23(2H, s), 5,32(2H, s), 6,90(1H, d, J=9,0Hz), 7,08-7,17(2H, m), 7,56-7,64(2H, m), 8,14(1H, s), 8,27(1H, d, J=9,0Hz).

(C-59) Según el método del compuesto C-56, se sometió el compuesto C-58 anteriormente mencionado (56 mg, 0,12 mmoles) como material de partida a amidación dando dimetilamida del ácido 5-[(4-fluorobencil)oxi]-3-metoximetoxi-2-(2-metil-2*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-4*H*-1-benzopirán-4-ona-8-carboxílico (52 mg, rendimiento: 88%).

- 10 RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 3,00(3H, s), 3,01(3H, s), 3,11(3H, s), 4,01(3H, s), 5,21(2H, s), 5,29(2H, s), 6,92(1H, d, J=8,7Hz), 7,07-7,17(2H, m), 7,55-7,64(3H, m), 8,06(1H, s).

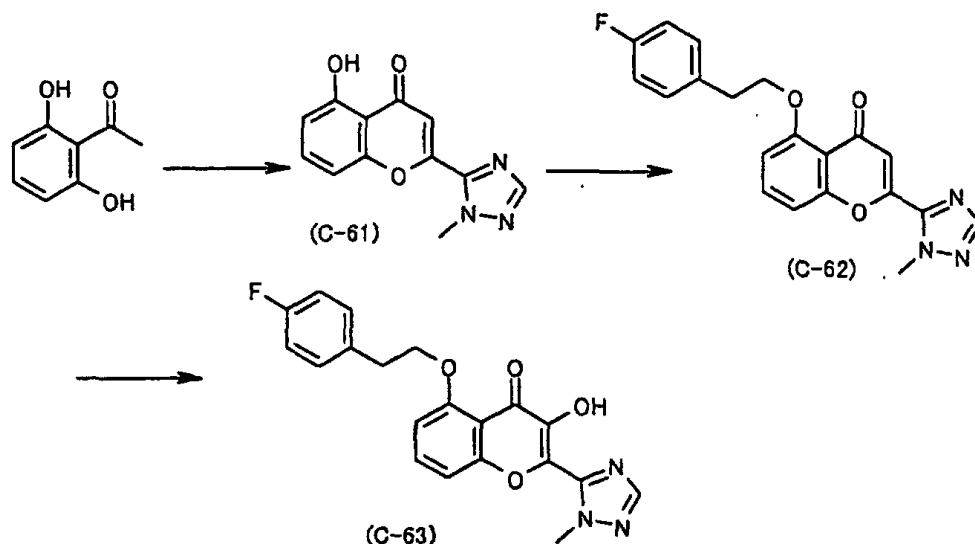
(C-60) Según el método del compuesto C-53, se desprotegió el compuesto C-59 anteriormente mencionado (51 mg, 0,11 mmoles) como material de partida dando dimetilamida del ácido 5-[(4-fluorobencil)oxi]-3-hidroxi-2-(2-metil-2*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-4*H*-1-benzopirán-4-ona-8-carboxílico (34 mg, rendimiento: 74%).

- 15 RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 2,95(3H, s), 3,16(3H, s), 4,21(3H, s), 5,27(2H, s), 6,91(1H, d, J=8,7Hz), 7,07-7,16(2H, m), 7,53(1H, d, J=8,7Hz), 7,64-7,72(2H, m), 8,06(1H, s), 10,41(1H, sa).

Punto de fusión: 246-247°C

Compuesto C-63

5-[2-(4-Fluorofenil)etoxi]-3-hidroxi-2-(2-metil-2*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-4*H*-1-benzopirán-4-ona



(C-61) Según el método de compuesto C-38, se sometieron 2',6'-dihidroxiacetofenona (1,0 g, 6,57 mmoles) y éster etílico de 2-metil-2*H*-[1,2,4]triazol-3-carboxilato (2,0 g, 12,9 mmoles) como materiales de partida a ciclación dando 5-hidroxi-2-(2-metil-2*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-4*H*-1-benzopiran-4-ona (1,13 g, rendimiento: 71%).

5 RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 4,32(3H, s), 6,89(1H, dd, J=0,9, 8,4Hz), 6,98(1H, dd, J=0,9, 8,4Hz), 7,14(1H, s), 7,61(1H, t, J=8,4Hz), 8,00(1H, s), 12,34(1H, s).

(C-62) A una suspensión del compuesto C-62 anteriormente mencionado (500 mg, 2,06 mmoles), 2-(4-fluorofenil)etanol (0,52 ml, 4,16 mmoles) y trifetilfosfina (1,08 g, 4,12 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml), se le añadió éster diisopropílico del ácido azodicarboxílico (0,81 ml, 4,11 mmoles) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. A la disolución se le añadieron agua y acetato de etilo, y se separaron por filtración los cristales precipitados, se lavaron con agua y acetato de etilo, y se secaron dando 5-[2-(4-fluorofenil)etoxi]-2-(2-metil-2*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-4*H*-1-benzopiran-4-ona (523 mg, rendimiento: 70%). Se extrajo el filtrado con acetato de etilo, y se lavó el extracto con salmuera saturada y agua, y se secó, entonces se evaporó el disolvente a presión reducida. Al residuo se le añadió acetato de etilo y se separaron por filtración los cristales precipitados, se lavó con diisopropiléter y se secó dando 5-[2-(4-fluorofenil)etoxi]-2-(2-metil-2*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-4*H*-1-benzopiran-4-ona (122 mg, rendimiento: 16%).

15 RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 3,23(2H, t, J=6,6Hz), 4,25(2H, t, J=6,6Hz), 4,28(3H, s), 6,82(1H, d, J=7,5Hz), 6,07-7,09(4H, m), 7,40-7,60(3H, m), 7,99(1H, s).

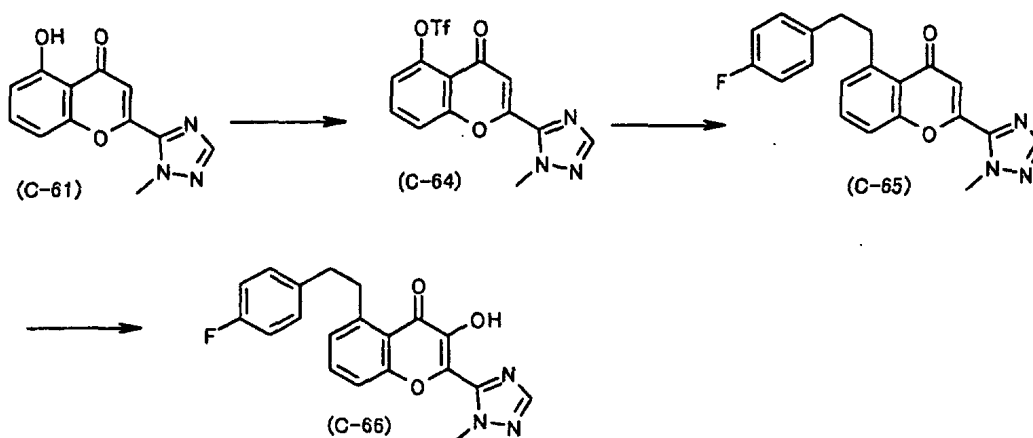
(C-63) Según el método del compuesto C-39, se oxidó el compuesto C-62 anteriormente mencionado (200 mg, 0,55 mmoles) como material de partida con dimetildioxilano dando 5-[2-(4-fluorofenil)etoxi]-3-hidroxi-2-(2-metil-2*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-4*H*-1-benzopiran-4-ona (86 mg, rendimiento: 41%).

20 RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 3,24(2H, t, J=6,3Hz), 4,26(2H, t, J=6,3Hz), 4,29(3H, s), 6,75(1H, d, J=8,1Hz), 6,97-7,08(3H, m), 7,44-7,58(3H, m), 8,05(1H, s), 9,72(1H, sa).

Punto de fusión: 215-217°C

Compuesto C-66

25 5-[2-(4-Fluorofenil)etil]-3-hidroxi-2-(2-metil-2*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-4*H*-1-benzopiran-4-ona



(C-64) A una disolución del compuesto C-61 (500 mg, 2,06 mmoles) y trietilamina (1,15 ml, 8,25 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml), se le añadió ácido trifluorometanosulfónico anhidro (0,69 ml, 4,10 mmoles) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla durante 1 hora 30 minutos. A la disolución se le añadió agua helada y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada y se secó, y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna (acetato de etilo : n-hexano=1:1) y se recristalizó en acetona / hexano dando éster 2-(2-metil-2*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-4*H*-1-benzopiran-4-ona-5-ílico del ácido trifluorometanosulfónico (495 mg, rendimiento: 64%).

35 RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 4,31(3H, s), 7,14(1H, s), 7,31(1H, d, J=7,8Hz), 7,63(1H, dd, J=0,9, 8,7Hz), 7,77-7,83(1H, m), 8,02(1H, s).

(C-65) A una suspensión de zinc (310 mg, 4,74 mmoles) en tetrahidrofurano (2,0 ml), se le añadió clorotrimetilsilano (25 μl, 0,27 mmoles) a temperatura ambiente durante 5 minutos. A la mezcla se le añadió una disolución en tetrahidrofurano (2,0 ml) que contenía 1-fluoro-4-(2-yodoetil)benzeneo (1,0 g, 4,0 mmoles), sintetizado a partir de 2-(4-fluorofenil)etanol según el método de J. Org. Chem., 1979, 44, p. 1247, y se agitó la mezcla a 40°C durante 4 horas

y se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. A una disolución del compuesto C-64 (417 mg, 1,11 mmoles) en tetrahidrofurano (8,3 ml), se le añadieron HMPA (1,0 ml), tetrakis(trifenil)fosfina paladio (64 mg, 0,06 mmoles) y la disolución de alquilzinc anteriormente mencionada (2,8 ml) a 60°C durante 2,5 horas. Tras enfriar, se añadió a la misma agua, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada, y se secó, entonces se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna (acetato de etilo:n-hexano=1: 1) y se recristalizó en acetato de etilo / hexano dando 5-[2-(4-fluorofenil)etil]-2-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4H-1-benzopiran-4-ona (256 mg, rendimiento: 66%).

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 2,90(2H, t, J=8,1Hz), 3,55(2H, t, J=8,1Hz), 4,32(3H, s), 6,93-7,02(2H, m), 7,09-7,14(3H, m), 7,22-7,29(2H, m), 7,41(1H, dd, J=1,2, 8,4Hz), 7,57(1H, dd, J=7,5, 8,4Hz), 8,01(1H, s).

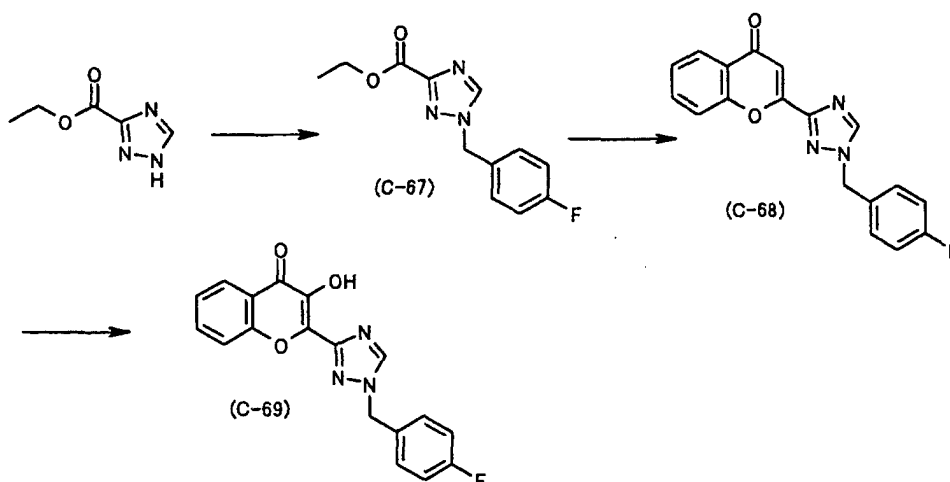
10 (C-66) Según el método del compuesto C-39, se oxidó el compuesto C-65 anteriormente mencionado (200 mg, 0,57 mmoles) con dimetildioxilano dando 5-[2-(4-fluorofenil)etil]-3-hidroxi-2-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4H-1-benzopiran-4-ona (99 mg, rendimiento: 47%).

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 2,91(2H, t, J=8,1Hz), 3,57(2H, t, J=8,1Hz), 4,36(3H, s), 6,93-7,02(2H, m), 7,10(1H, dd, J=1,2, 7,5Hz), 7,28-7,36(2H, m), 7,38(1H, dd, J=1,2, 8,7Hz), 7,56(1H, dd, J=7,5, 8,7Hz), 8,07(1H, s), 10,15(1H, sa).

15 Punto de fusión: 192-193°C

Compuesto C-69

3-Hidroxi-2-[1-(4-fluorobencil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-4H-1-benzopiran-4-ona



20 (C-67) A una suspensión de éster etílico de 1H-[1,2,4]triazol-3-carboxilato (Farmako, 1997, 52, p. 429)(1,0 g, 7,09 mmoles) en etanol (25 ml), se le añadieron 3,3 ml de una disolución en etanol de etóxido de sodio al 20% y bromuro de 4-fluorobencilo (0,93 ml, 7,46 mmoles) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla durante 1,5 hora. Adicionalmente, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos y a 80°C durante 40 minutos. Tras enfriar, se añadió agua a la disolución y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada y se secó, entonces se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano=1:1-1:3) dando éster etílico de 1-(4-fluorobencil)-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxilato (754 mg, rendimiento: 42%).

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 1,44(3H, t, J=7,2Hz), 4,48(2H, t, J=7,2Hz), 5,39(2H, s), 7,00-7,13(2H, m), 7,25-7,34(2H, m), 8,08 (1H, s).

30 (C-68) Según el método del compuesto C-38, se sometieron 2'-hidroxiacetofenona (145 mg, 1,07 mmoles) y el compuesto C-67 anteriormente mencionado (533 mg, 2,14 mmoles) como materiales de partida a ciclación dando 2-[1-(4-fluorobencil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-4H-1-benzopiran-4-ona (205 mg, rendimiento: 60%).

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 5,43(2H, s), 7,07-7,16(2H, m), 7,31-7,47(3H, m), 7,64-7,75(2H, m), 8,14(1H, s), 8,22-8,27(1H, m).

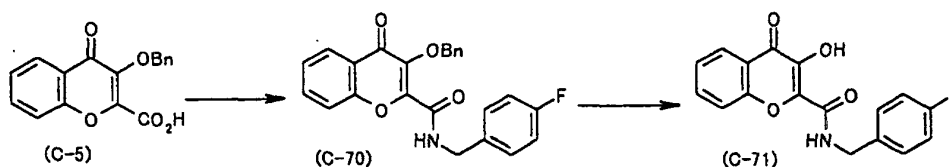
35 (C-69) Según el método del compuesto C-39, se oxidó el compuesto C-68 anteriormente mencionado (204 mg, 0,63 mmoles) como material de partida con dimetildioxilano dando 3-hidroxi-2-[1-(4-fluorobencil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-4H-1-benzopiran-4-ona (137 mg, rendimiento: 64%).

RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 5,49(2H, s), 7,09-7,18(2H, m), 7,34-7,46(3H, m), 7,63-7,75(2H, m), 8,22(1H, s), 8,30-8,36(1H, m), 9,45(1H, sa).

Punto de fusión: 260-262°C

Compuesto C-71

4-Fluorobencilamida del ácido 3-hidroxi-4*H*-1-benzopiran-4-ona-2-carboxílico



- 5 (C-70) A una disolución del compuesto C-5 (200 mg, 0,68 mmoles) en DMF (4 ml), se le añadieron a temperatura ambiente clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (155 mg 0,81 mmoles), 4-fluorobencilamina (85  $\mu$ l, 0,74 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (10 mg 0,07 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. A la disolución se le añadió agua y ácido clorhídrico 2 N y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio saturada y salmuera saturada, y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida, al que se le añadió diisopropiléter (6 ml) y hexano (3 ml), entonces se separaron por filtración los cristales precipitados, se lavaron con diisopropiléter y se secaron dando 4-fluorobencilamida del ácido 3-benciloxi-4-oxo-4*H*-cromen-2-carboxílico (231 mg, rendimiento: 85%).

RMN(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 4,45(2H, d, J=6,0Hz), 5,15(2H, s), 7,07-7,16(2H, m), 7,30-7,46(7H, m), 7,51-7,58(1H, m), 7,70-7,76(1H, m), 7,84-7,91(1H, m), 8,14(1H, d, J=7,8Hz), 9,33(1H, d, J=6,0Hz).

- 15 (C-71) Según el método del compuesto C-8, se desprotegió el compuesto C-70 anteriormente mencionado (120 mg, 0,30 mmoles) como material de partida dando 4-fluorobencilamida del ácido 3-hidroxi-4*H*-1-benzopiran-4-ona-2-carboxílico ácido (62 mg, rendimiento: 67%).

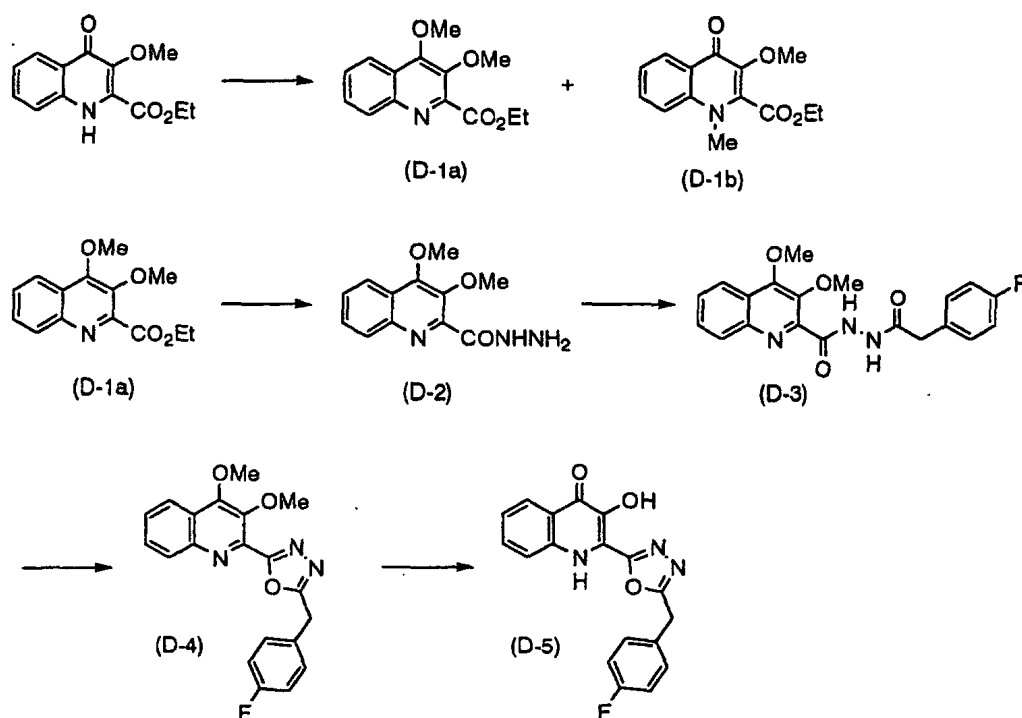
RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 4,67(2H, d, J=6,0Hz), 7,04-7,14(2H, m), 7,34-7,49(4H, m), 7,67-7,75 (1H, m), 7,84-7,91(1H, m), 8,28(1H, dd, J=1,5, 8,1Hz), 10,72(1H, sa).

- 20 Punto de fusión: 235-236°C

Compuestos de grupo D

Compuesto D-5

2-[5-(4-Fluorobencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-hidroxi-1*H*-quinolina-4-ona



(D-1a,D-1b) A una disolución de 2-etoxicarbonil-3-metoxi-1*H*-quinolina-4-ona (1,236 g, 5 mmoles), sintetizada según J.Heterocyclic Chem, 24, p. 1649, 1987, en dimetilformamida (10 ml), se le añadió carbonato de potasio (691 mg, 5 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió a la misma yodometano (0,63 ml, 10,1 mmoles), y se agitó la mezcla durante 2 horas. A la mezcla se le vertió agua helada, que se extrajo con acetato de etilo 3 veces. Se lavó el extracto y se secó, entonces se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (columna lobar B, tolueno:acetona= 24:1) dando 2-etoxicarbonil-3,4-dimetoxiquinolína (890 mg, rendimiento: 34,1%) y 2-etoxicarbonil-3-metoxi-1-metilquinolina-4-ona (1,583 g, rendimiento: 60,6%).

10 D-1a: producto aceitoso

RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 1,47(3H, t, J=7,2Hz), 3,98(3H, s), 4,22(3H, s), 4,54(2H, q, J=7,2Hz), 7,54-7,59(1H, m), 7,65-7,70(1H, m), 8,09-8,15(2H, m).

D-1b: Punto de fusión: 103°C

15 RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 1,46(3H, t, J=7,2Hz), 3,72(3H, s), 3,97(3H, s), 4,53(2H, q, J=7,2Hz), 7,40(1H, m), 7,47(1H, d, J=8,7Hz), 7,70(1H, m), 8,52(1H, m).

(D-2) A una disolución del compuesto D-1a anteriormente mencionado (885 mg, 3,39 mmoles) en etanol (4,5 ml), se le añadió hidrato de hidrazina (0,34 ml, 7,0 mmoles) y se agitó la mezcla durante 30 minutos y se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. Se agitó la mezcla a 90°C durante 4 horas y se añadió a la misma agua, entonces se concentró la mezcla a presión reducida y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó, entonces se evaporó el disolvente a presión reducida dando hidrazida del ácido 3,4-dimetoxiquinolincarboxílico (832 mg, rendimiento: 99,3%).

RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 2,79(3H, sa), 4,02(3H, s), 4,24(3H, s), 7,55-7,60(1H, m), 7,65-7,71(1H, m), 8,02(1H, d, J=8,4Hz), 8,14(1H, d, J=7,8Hz).

25 (D-3) A una disolución del compuesto D-2 anteriormente mencionado (826 mg, 3,34 mmoles) y ácido 4-fluorofenilacético (592 mg, 3,84 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml), se le añadieron 1-hidroxibenzotriazol (90 mg, 0,67 mmoles) y ácido clorhídrico de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (768 mg, 4 mmoles) y se agitó la mezcla durante 6 horas. A la disolución se le añadió agua helada y se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se lavó, se secó y se concentró a presión reducida. Se añadió a la misma dietil éter y se separaron por filtración los cristales precipitados dando N-[2-(4-fluorofenil)acetil]hidrazida del ácido 3,4-dimetoxiquinolína-2-carboxílico (968 mg, rendimiento: 75,6%).

30

Punto de fusión: 172-173°C

RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 3,73(2H, s), 3,99(3H, s), 4,23(3H, s), 7,02-7,08(2H, m), 7,33-7,38(2H, m), 7,55-7,60(1H, m), 7,65-7,70(1H, m), 8,04(1H, d, J=8,4Hz), 8,12(1H, d, J=8,4Hz), 8,83(1H, sa), 10,35(1H, sa).

5 (D-4) A una disolución de trifetilfosfina (738 mg, 2,81 mmoles) en cloruro de metileno (15 ml), se le añadió una disolución de bromo (0,144 ml, 2,81 mmoles) en cloruro de metileno (2 ml) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras enfriar con hielo, se añadió gota a gota una disolución de trietilamina (0,82 ml, 5,87 mmoles) en cloruro de metileno (2 ml), seguido por la adición del compuesto D-3 anteriormente mencionado (769 mg, 2,01 mmoles), y se agitó la mezcla durante 1 hora 20 minutos. Tras agitar adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 minutos, se vertió la disolución en agua helada, y se extrajo la mezcla con cloroformo. Se lavó el extracto y se secó, y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (columna lobar B, tolueno:acetona=7:1) dando 2-[5-(4-fluorobencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3,4-dimetoxiquinolina (615 mg, rendimiento: 83,9%).

Punto de fusión: 126°C

15 RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 3,99(3H, s), 4,27(3H, s), 4,36(2H, s), 7,02-7,08(2H, m), 7,36-7,41(2H, m), 7,57-7,63(1H, m), 7,68-7,74(1H, m), 8,12-8,19(2H, m).

20 (D-5) A una disolución de yoduro de sodio (4,12 g, 27,5 mmoles) en acetonitrilo (116 ml), se le añadió trimetilclorosilano (3,49 ml, 27,5 mmoles) y se agitó la mezcla durante 20 minutos, seguido por la adición del compuesto D-4 anteriormente mencionado (628 mg, 1,72 mmoles). Tras agitación durante 40 minutos, se sometió a reflujo la mezcla durante 2 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua helada, que se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se separaron por filtración los cristales amarillos precipitados y se disolvieron los cristales brutos obtenidos (532 mg, rendimiento: 91,7%) en dimetilformamida (100 ml) con calentamiento. Se filtró la mezcla y se concentró hasta el volumen de 30 ml, al que se le añadió agua (20 ml) y se dejó reposar la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se separaron por filtración los cristales precipitados dando 2-[5-(4-fluorobencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-hidroxi-1H-quinolina-4-ona (505 mg, rendimiento: 87%).

25 Punto de fusión: >300°C

Análisis elemental como C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

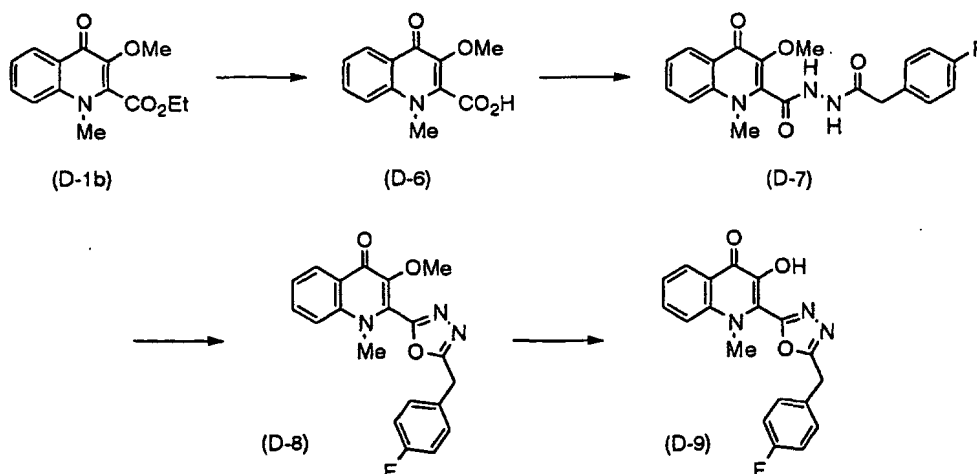
Calc. (%) C, 64,09; H, 3,59; N, 12,46; F, 5,63.

Hallado (%) C, 64,05; H, 3,49; N, 12,54; F, 5,46.

30 RMN(DMSO-*d*<sub>6</sub>)δ: 4,46(2H, s), 7,19-7,31(3H, m), 7,43-7,48(2H, m), 7,61-7,67(1H, m), 7,88(1H, d, J=8,7Hz), 8,13(1H, dd, J=1,2, 8,4Hz).

Compuesto D-9

2-[5-(4-Fluorobencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-hidroxi-1-metil-1H-quinolina-4-ona



35 (D-6) A una disolución de D-1b (1,21 g, 4,63 mmoles) en etanol (15,3 ml), se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (15,3 ml, 15,3 mmoles), y se sometió a reflujo la mezcla durante 2 horas. Tras enfriar con hielo, se añadieron agua (25 ml) y una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (18,5 ml, 18,5 mmoles) para hacer



que el pH fuese de 1 a 2, y se separaron por filtración los cristales precipitados y se lavaron con agua dando ácido 3-metoxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico (1,122 g, rendimiento: 100%).

Punto de fusión: 155-156°C (descomp.)

RMN(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 3,76(3H, s), 3,78(3H, s), 7,41-7,46(1H, m), 7,78-7,80(2H, m), 8,24-8,27(1H, m).

- 5 (D-7) A una disolución del compuesto D-6 anteriormente mencionado (997 mg, 4,28 mmoles) e hidrazida del ácido 4-fluorofenilacético (1,08 g, 6,41 mmoles) en dimetilformamida (17 ml), se le añadieron 1-hidroxibenzotriazol (866 mg, 6,41 mmoles) y ácido clorhídrico de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,23 g, 6,41 mmoles) y se agitó la mezcla durante 3 horas. Se añadió a la misma hidrazida de ácido 4-fluorofenilacético (1,08 g, 6,41 mmoles) y se dejó reposar la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. A la disolución se le añadió agua helada y se separaron por filtración los cristales precipitados, se lavaron con agua dando N'-[2-(4-fluorofenil)acetil]hidrazida del ácido 3-metoxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico (969 mg, rendimiento: 59%).

Punto de fusión: 140-142-(sólido)-212-213°C

RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 3,75(2H, s), 3,77(3H, s), 3,79(3H, s), 7,03-7,08(2H, m), 7,26-7,47(5H, m), 8,17(1H, dd, J=1,2, 8,4Hz), 8,44(1H, sa), 10,73(1H, sa).

- 15 (D-8) A una disolución de trifetilfosfina (929 mg, 3,54 mmoles) en cloruro de metileno (35 ml) se le añadió una disolución de bromo (0,182 ml, 3,54 mmoles) en cloruro de metileno (2 ml) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras enfriar con hielo, se añadió gota a gota una disolución de trietilamina (1,03 ml, 7,37 mmoles) en cloruro de metileno (2 ml), y se añadió a la misma el compuesto D-7 anteriormente mencionado (905 mg, 2,36 mmoles), y se agitó la mezcla durante 1 hora 30 minutos. Se vertió la disolución en agua helada, que se extrajo con cloroformo, y entonces se eliminaron por filtración los materiales sin reaccionar precipitados. Se lavó el extracto y se secó, y entonces se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (columna lobar B, tolueno:acetona=6:1) dando 2-[5-(4-fluorobencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-metoxi-1-metil-1*H*-quinolina-4-ona (527 mg, rendimiento: 55,1%).

Punto de fusión: 156-157°C

- 25 RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 3,60(3H, s), 3,84(3H, s), 4,33(2H, s), 7,04-7,10(2H, m), 7,32-7,36(2H, m), 7,40-7,46(1H, m), 7,51 (1H, d, J=8,7Hz), 7,71-7,77(1H, m), 8,53(1H, dd, J=1,5, 8,1Hz).

- (D-9) A una disolución de yoduro de sodio (1,62 g, 10,8 mmoles) en acetonitrilo (90 ml), se le añadió trimetilclorosilano (1,36 ml, 10,7 mmoles) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadió a la misma el compuesto D-8 anteriormente mencionado (490 mg, 1,34 mmoles) y se agitó la mezcla durante 30 minutos y se sometió a reflujo durante 2 horas. Tras enfriar, se vertió la mezcla de reacción en agua helada y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se separaron por filtración los cristales amarillos precipitados como cristales brutos (412 mg, rendimiento: 87,5%). Se disolvieron los cristales en cloruro de metileno, que se filtró con un filtro millipore, y entonces se concentró el cloruro de metileno en un baño de agua mientras se añadía alcohol metílico al mismo. Tras enfriar con hielo, se separaron por filtración los cristales precipitados y se lavaron con alcohol metílico dando 2-[5-(4-fluorobencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-hidroxi-1-metil-1*H*-quinolina-4-ona (360 mg, rendimiento: 76,4%).

Punto de fusión: 222°C

Análisis elemental como C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Calc. (%) C, 64,95; H, 4,02; N, 11,96; F, 5,41.

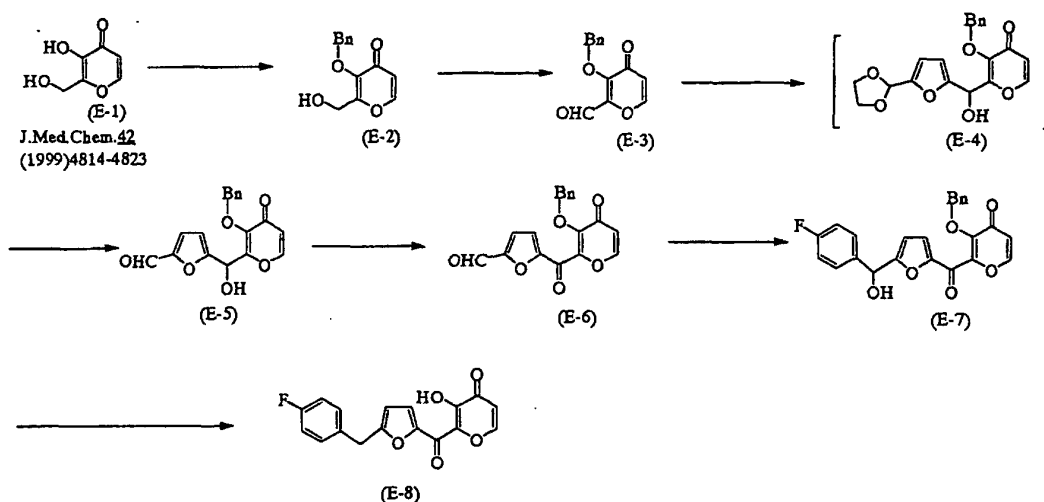
- 40 Hallado (%) C, 64,96; H, 3,91; N, 11,96; F, 5,23.

RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 3,78(3H, s), 4,35(2H, s), 7,04-7,10(2H, m), 7,35-7,45(3H, m), 7,57(1H, d, J=8,7Hz), 7,73-7,78(1H, m), 8,47-8,50(1H, m).

Compuestos de grupo E (compuestos de referencia)

Compuesto E-8

- 45 2-[5-(4-Fluorobencil)furan-2-carbonil]-3-hidroxipiran-4-ona



(E-2) Se disolvió el producto de hidroximetilo (E-1) (2,2 g, 15,5 mmol) en acetona (33 ml). A la disolución, se le añadieron carbonato de potasio (6,4 g, 46 mmol) y bromuro de bencilo (3,2 g, 18,7 mmol) y se sometió a reflujo la mezcla con calentamiento durante 3 horas. Tras evaporar la acetona, se añadió a la misma agua. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio y entonces se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo y se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo: n-hexano=3:1) dando el compuesto E-2 como un producto aceitoso (1,4 g, rendimiento: 39%).

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  4,32(s,2H), 5,21(s,2H), 6,40(d,J=5,4Hz,1H), 7,37-7,38(m, 5H), 7,69(d,J=6,0Hz,1H)

(E-3) Se disolvió cloruro de oxalilo (1,64 g, 13 mmol) en cloruro de metileno (15 ml) y se enfrió la disolución hasta  $-78^\circ\text{C}$ . A esta disolución, se le añadió gota a gota una disolución de dimetilsulfóxido (2,1 g, 26,9 mmol) en cloruro de metileno (10 ml). Tras agitar a  $-78^\circ\text{C}$  durante 15 minutos, se añadió a la misma una disolución en la que se disolvió el producto de alcohol (E-2) (1,5 g, 6,5 mmol) en cloruro de metileno (10 ml). Tras 30 minutos, se añadió a la misma trietilamina (5,3 g, 42 mmol) y se agitó la mezcla durante 15 minutos. Tras calentar hasta temperatura ambiente, se añadió a la misma agua helada se añadió y se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio y entonces se concentró a presión reducida. Se aisló el residuo y se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo: n-hexano =1:1) dando el compuesto E-3 como un producto aceitoso (1,39 g, rendimiento: 93%).

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  5,52(s,2H), 6,50(d,J=5,4Hz,1H), 7,36(s,5H), 7,75(d,J=5,7Hz,1H), 9,88(s,1H)

(E-5) Se disolvió 2-furan-2-il-[1,3]dioxolano (920 mg, 6,6 mmol) en tetrahidrofurano secado (20 ml), y se enfrió la disolución hasta  $-78^\circ\text{C}$ . A esta disolución, se le añadió gota a gota una disolución de n-butil-litio-hexano 1,57 mol/l (5,4 ml, 8,5 mmol). Tras 15 minutos, se añadió a la misma una disolución de producto de (-pirona (E-3) (1,5 g, 6,5 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml). Tras 30 minutos, se calentó la mezcla hasta  $0^\circ\text{C}$ . Tras añadirse a la misma disolución acuosa de cloruro de amonio saturada, se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se lavó con agua y entonces se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo obtenido en alcohol metílico (10 ml). Se añadió al mismo ácido clorhídrico 6 N (2 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se neutralizó la mezcla con hidrogenocarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio y entonces se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano=1:1) dando el compuesto E-5 como un producto aceitoso (730 mg, rendimiento: 35%).

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  5,22(d,J=11,1Hz, 1H), 5,27(d,J=11,1Hz,1H), 5,90(s,1H), 6,42(d,J=5,7Hz,1H),6,44(d,J=3,6Hz, 1H),7,17(d,J=3,6Hz,1H),7,35-7,38(m,5H), 7,66(d,J=5,7Hz,1H), 9,58(s,1H)

(E-6) Se disolvió cloruro de oxalilo (570 mg, 4,5 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) y se enfrió la disolución hasta  $-78^\circ\text{C}$ . Se añadió gota a gota una disolución en la que se disolvió dimetilsulfóxido (700 mg, 9 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) y se agitó la mezcla durante 15 minutos. Se añadió una disolución de producto de alcohol (E-5) (730 mg, 2,2 mmol) en cloruro de metileno (10 ml). Tras agitar durante 30 minutos, se añadió gota a gota a la misma trietilamina (1,8 g, 18 mmol). Tras 15 minutos, se puso la mezcla a  $0^\circ\text{C}$  y se añadió a la misma solución salina. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio y entonces se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo: n-hexano = 2:1) dando producto E-6 como un producto aceitoso (610 mg, rendimiento: 84%).

$^1\text{H-RMN}(\text{d}_6\text{-DMSO}) \delta$  5,19(s,2H), 6,66(d,J=5,7Hz,1H), 7,20-7,27(m,5H), 7,64(d,J=3,6Hz,1H), 7,71(d,J=3,9Hz,1H), 8,29(d,J=5,7Hz,1H), 9,79(s,1H)

5 (E-7) Se disolvió producto de aldehído (E-6) (550 mg, 1,7 mmol) en tetrahidrofurano secado (22 ml) y se añadieron al mismo una disolución de bromuro de parafluorofenilmagnesio 1 mol/l en tetrahidrofurano (1,6 ml, 1,7 mmol) con enfriamiento con hielo. Tras agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos, se añadió a la misma una disolución acuosa de cloruro de amonio. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio, y entonces se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo: n-hexano =1:1) dando el compuesto E-7 como un producto aceitoso (413 mg, rendimiento: 58%).

10  $^1\text{H-RMN}(\text{d}_6\text{-DMSO}) \delta$  5,06(s,2H), 5,82(s,1H), 6,53(d,J=3,6Hz,1H), 6,58(d,J=5,4Hz,1H), 7,13-7,25(m,7H), 7,40-7,45(m,2H), 7,50(d,J=3,6Hz,1H), 8,20(d,J=5,7Hz,1H)

15 (E-8) Se disolvió producto de alcohol (E-7) (290 mg, 0,7 mmol) en ácido trifluoroacético (6 ml) y trietilsilano (0,7 ml) añadidos al mismo con enfriamiento con hielo. Tras 30 minutos, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras concentrar a presión reducida, se neutralizó la mezcla con hidrogenocarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio y entonces se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en acetona, se trató con carbono activo y entonces se recristalizó en acetato de etilo/isopropiléter dando el compuesto E-8 como un cristal de color amarillo pálido (83 mg, rendimiento: 39%) de p.f. 157-9.

$^1\text{H-RMN}(\text{d}_6\text{-DMSO}) \delta$  4,15(s,1H), 6,50(d,J=3,9Hz,1H), 6,51(d,J=5,4Hz,1H), 7,15-7,21(m,2H), 7,32-7,37(m,2H), 7,70(d,J=3,6Hz,1H), 8,22(d,J=5,7Hz,1H), 10,77(sa,1H)

20 Análisis elemental como ( $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{FO}_5/0,3\text{H}_2\text{O}$ )

Calc. (%) C: 63,87 H:3,66 F:5,94

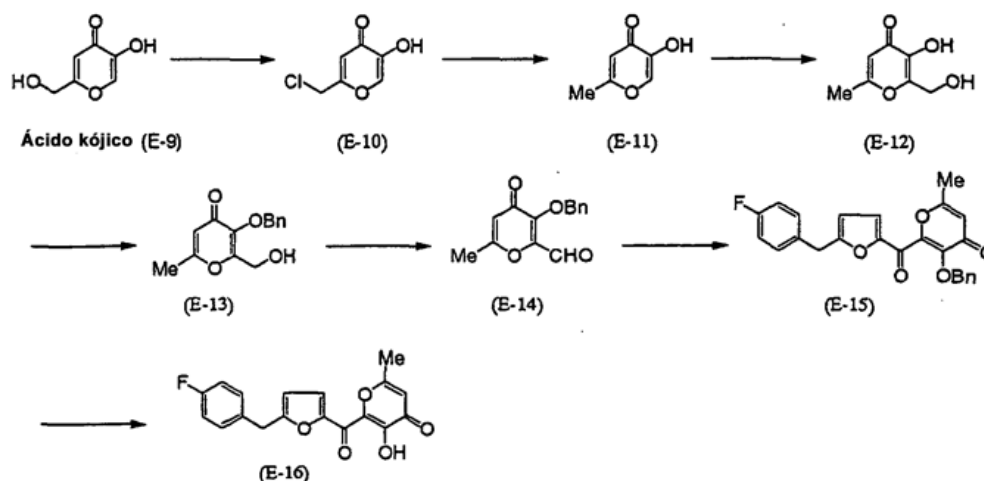
Hallado (%) C: 63,85 H:3,27 F:6,27

m/z 313[M-H]<sup>-</sup>, m/z 315[M+H]<sup>+</sup>, m/z 359[M+2Na-H]<sup>+</sup>

IR (nujol) (cm<sup>-1</sup>)3400, 1646,1608

25 Compuesto E-16

2-[5-(4-Fluorobencil)furan-2-carbonil]-3-hidroxi-6-metilpiran-4-ona



30 (E-10) Se disolvió el producto de ácido kójico E-9 (14,2 g, 0,1 mol) en cloruro de tionilo (24 g) y se agitó la disolución a temperatura ambiente. Tras 10 minutos, se lavó el contenido sólido con hexano dando un cristal blanco (16,5 g, rendimiento: 100%).

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 4,36(s,2H), 6,58(s,1H), 7,89(s,1H).

(E-11) Se suspendió el compuesto E-10 anteriormente mencionado (16,5 g, 0,1 moles) en agua (400 ml). Se añadieron al mismo polvo de zinc (13 g, 0,2 moles) y ácido clorhídrico concentrado (10 ml) y se agitó la mezcla a

75°C durante 1 hora. Tras enfriar, se eliminó el polvo de zinc mediante filtración por succión y se extrajo el filtrado con cloroformo. Tras lavar y secar, se evaporó el disolvente a presión reducida y se cristalizó el residuo en éter dando el compuesto (10,4 g, rendimiento: 82%).

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 2,31(s,3H), 6,28(s,1H), 6,61(sa, 1H), 7,79(s,1H).

- 5 (E-12) Se disolvió el compuesto E-11 anteriormente mencionado (10,4 g, 82 mmoles) en alcohol metílico (54 ml). Se añadieron al mismo disolución de hidróxido de sodio (se disolvió hidróxido de sodio (4,2 g) en agua (11 ml)) y disolución de formaldehído al 37% (17 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 25 horas. Se evaporó el alcohol metílico a presión reducida. Se acidificó la disolución con ácido clorhídrico concentrado y entonces se añadió a la misma sulfato de sodio. Se diluyó la mezcla con tetrahidrofurano. A la disolución, se le añadió tamiz molecular y se secó la mezcla y se filtró. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se cristalizó el residuo en cloroformo dando el compuesto (8,1 g, rendimiento: 64%).

$^1\text{H-RMN}(\text{DMSO-d}_6)$   $\delta$ : 2,26(s,3H), 4,39(s, 2H), 5,36(sa,1H), 6,22(s, 1H), 8,91(sa,1H).

- 15 (E-13) Se disolvió el compuesto E-12 anteriormente mencionado (7,0 g, 45 mmoles) en acetona (150 ml). Se añadieron al mismo carbonato de potasio (20 g, 145 mmoles) y bromuro de bencilo (9,6 g, 56 mmoles) y se sometió a reflujo la mezcla durante 16 horas. Tras enfriar, se evaporó la acetona a presión reducida y se extrajo el residuo con acetato de etilo. Tras lavar y secar, se evaporó el disolvente a presión reducida y se cristalizó el residuo en éter dando el compuesto (8,5 g, rendimiento: 76%).

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 2,26(s,3H), 4,28(s,2H), 5,21(s,2H), 6,21(s,1H), 7,38(m,5H).

- 20 (E-14) Se disolvió cloruro de oxalilo (8,6 g, 67 mmoles) en cloruro de metileno (80 ml). A la disolución, se le añadió gota a gota una disolución de dimetilsulfóxido (10,5 g, 135 mmoles) en cloruro de metileno (50 ml) a -78°C. Tras 15 minutos, se añadió gota a gota a la misma una disolución del compuesto E-13 anteriormente mencionado (8,3 g, 34 mmoles) en cloruro de metileno (50 ml) a -78°C y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió a la misma trietilamina (27 g, 270 mmoles) y se calentó hasta temperatura ambiente. Se añadió a la misma agua y se extrajo la mezcla con cloroformo. Tras lavar y secar, se evaporó el disolvente a presión reducida y se cristalizó el residuo en isopropiléter dando el compuesto (7,4 g, rendimiento: 90%).

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 2,32(s,3H), 5,49(s,2H), 6,30(s,1H), 7,35(m,5H), 9,84(s,1H).

- 30 (E-15) A una disolución de sal de 2-(4-fluorobencil)fulanilitio sintetizada según el método sintético de A-6 en tetrahidrofurano (5 mmoles), se le añadió una disolución del compuesto E-14 anteriormente mencionado (1,22 g, 5 mmoles) en tetrahidrofurano a -78°C. Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió la disolución a disolución de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Tras lavar y secar, se evaporó el disolvente a presión reducida y se disolvió el residuo en cloroformo (30 ml). A la disolución, se le añadió dióxido de manganeso (20 g) y se agitó la mezcla a 60°C durante 15 minutos. Se filtró la disolución y se secó el filtrado y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna (acetato de etilo: n-hexano=1:1) dando el compuesto (1,15 g, rendimiento: 55%).

- 35  $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 2,29(s,3H), 4,00(s,2H), 5,21(s,2H), 6,13(d,1H, J=3,9Hz), 6,30(d, 1H, J=0,6Hz), 6,98-7,04(m, 2H), 7,14(d, 1H, J=3,6Hz), 7,15-7,24(m,7H).

- 40 (E-16) Se disolvió el compuesto E-15 anteriormente mencionado (3,78 g, 9,0 mmoles) en ácido trifluoroacético (30 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se añadió a la misma agua helada y se extrajo con acetato de etilo. Tras lavar y secar, se evaporó el disolvente a presión reducida y se recristalizó el residuo en alcohol metílico dando el compuesto (1,8 g, rendimiento: 62%).

$^1\text{H-RMN}(\text{DMSO-d}_6)$   $\delta$ : 2,36(s,3H), 4,15(s,2H), 6,41(s,1H), 6,52(d,1H, J=3,6Hz), 7,14-7,22(m, 2H), 7,30-7,38(m, 2H), 7,63(d, 1H, J=3,6Hz).

Punto de fusión: 173-175°C

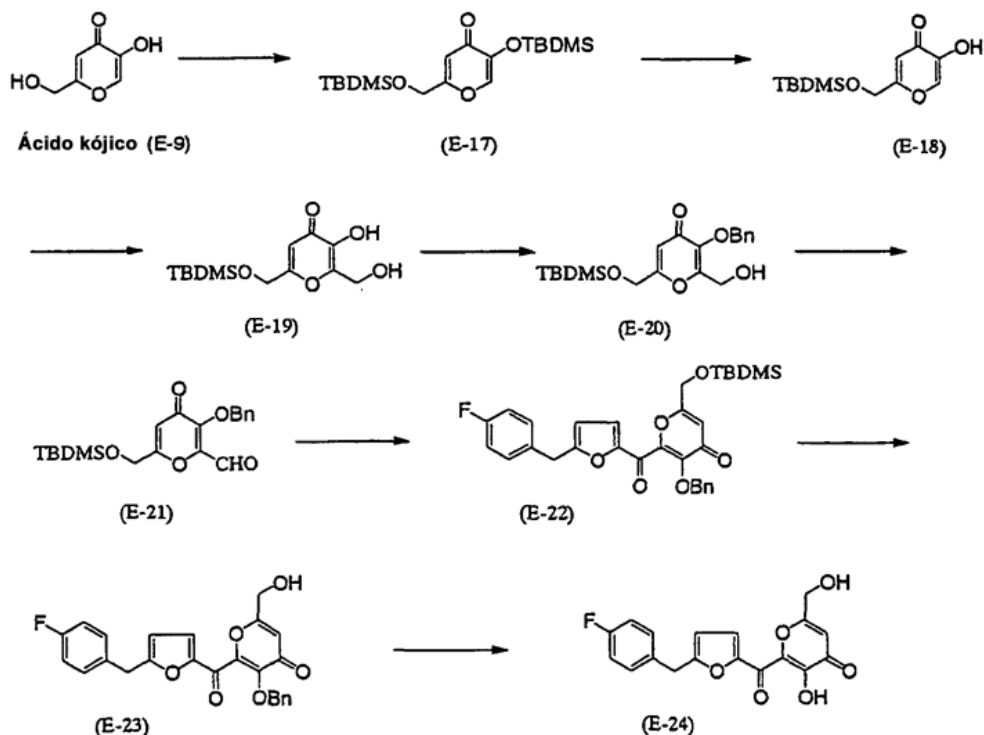
Análisis elemental como  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{O}_5\text{F}$

- 45 Calc. (%) C: 65,85 H: 3,99 F: 5,79

Hallado (%) C: 65,64 H: 3,96 F: 5,69

Compuesto E-24

2-[5-(4-Fluorobencil)fulan-2-carbonil]-3-hidroxi-6-hidroximetilpiran-4-ona



(E-17) A una disolución del compuesto de ácido kójico E-9 (44,9 g, 316 mmoles) en DMF (400 ml), se le añadieron imidazol (45,1 g, 663 mmoles) y luego cloroterc-butildimetilsilano (100 g, 663 mmoles) con enfriamiento con hielo. Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Se añadió a la misma agua para detener la reacción y se extrajo la mezcla con dietil éter. Tras lavar con agua y secar, se evaporó el disolvente a presión reducida dando 5-(terc-butildimetilsilaniloxi)-2-(terc-butildimetilsilaniloximetil)-piran-4-ona.

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0,11(6H, s), 0,23(6H, s), 0,93(9H, s), 0,96(9H, s), 4,45(2H, s), 6,45(s,1H), 7,62(s,1H).

(E-18) Al compuesto E-17 anteriormente mencionado, se le añadió disolución de cloroformo-ácido fórmico al 30% (300 ml) y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se añadió a la misma agua (300 ml), se extrajo con cloroformo, se lavó con agua y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se lavó el cristal precipitado con n-hexano dando 2-(terc-butildimetilsilaniloximetil)-5-hidroxi-4-pirano (76,22 g, rendimiento: 94%).

Punto de fusión: 121-122°C

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0,12(6H, s), 0,93(9H, s), 4,49(2H, s), 6,50(1H, sa), 6,57(s,1H), 7,80(s,1H).

(E-19) A una disolución del compuesto E-18 anteriormente mencionado (76,22 g, 297 mmoles) en alcohol metílico (500 ml), se le añadieron disolución de hidróxido de sodio (disolución acuosa 5 N, 59,4 ml, 297 mmoles) y disolución acuosa de formaldehído al 37% (72,3 g, 891 mmoles) con enfriamiento con hielo. Entonces se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. Se añadió a la misma una disolución acuosa de cloruro de amonio saturada para detener la reacción y se evaporó el alcohol metílico a presión reducida. Se extrajo la disolución con cloroformo, se lavó con agua y se secó. Se lavó el cristal precipitado con n-hexano dando 6-(terc-butildimetilsilaniloximetil)-3-hidroxi-2-hidroxi-4-pirano (74,47 g, rendimiento: 88%).

Punto de fusión: 133-134°C

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0,12(6H, s), 0,94(9H, s), 4,53(2H, s), 4,70(2H, s), 6,56(1H, sa), 6,57(1H, s).

(E-20) Se disolvió el compuesto E-19 anteriormente mencionado (74,47 g, 260 mmoles) en acetona (350 ml). Se añadieron al mismo carbonato de potasio (35,9 g, 260 mmoles) y bromuro de bencilo (44,5 g, 260 mmoles) y se sometió a reflujo la mezcla durante 2 horas. Tras enfriar, se evaporó la acetona a presión reducida y se extrajo el residuo con acetato de etilo. Tras lavar y secar, se evaporó el disolvente a presión reducida y se lavó el cristal precipitado con n-hexano dando 3-benciloxi-6-(terc-butildimetilsilaniloximetil)-2-hidroxi-4-pirano (89,08 g, rendimiento: 91%).

Punto de fusión: 87-90°C

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0,11(6H, s), 0,93(9H, s), 4,26(2H, s), 4,46(2H, s), 5,22(2H, s), 6,51(1H, s), 7,38(5H, s).

(E-21) A una disolución del compuesto E-20 anteriormente mencionado (89,08 g, 237 mmoles) en cloroformo (400 ml), se le añadió dióxido de manganeso (103 g, 1,18 mmoles). Se sometió a reflujo la mezcla con calentamiento durante 2 horas. Se filtró el dióxido de manganeso y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida dando 3-benciloxi-6-(terc-butildimetilsilaniloximetil)-4-oxo-4H-piran-2-carbaldehído (87,7 g, rendimiento: 99%).

5  $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0,11(6H, s), 0,93(9H, s), 4,51(2H, s), 5,51(2H, s), 6,63(1H, s), 7,36(s,1H), 9,84(1H, s).

(E-22) Con el uso del compuesto E-21 anteriormente mencionado (34,8 g, 93 mmoles) según el método sintético de E-15, se obtuvo 3-benciloxi-6-(terc-butildimetilsilaniloximetil)-2-[5-(4-fluorobencil) furan-2-carbonil]-piran-4-ona (34,0 g, rendimiento: 67%).

10  $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0,11(6H, s), 0,93(9H, s), 4,00(2H, s), 4,47(2H, s), 5,23(2H, s), 6,13(1H, d, J=3,7Hz), 6,59(1H, s), 6,99-7,04(2H, m), 7,14-7,23(8H, m).

(E-23) Se disolvió el compuesto E-22 anteriormente mencionado (34,0 g, 62 mmoles) en dioxano (300 ml). Se añadió al mismo disolución acuosa de ácido clorhídrico 3 N (150 ml). Tras agitar durante 30 minutos, se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se lavó y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se lavó el cristal precipitado con dietil éter dando 3-benciloxi-2-[5-(4-fluorobencil) furan-2-carbonil]-6-hidroxi metilpiran-4-ona (26,2 g, rendimiento: 97%).

15

Punto de fusión: 104-106°C

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 3,99(2H, s), 4,48(2H, s), 5,21(2H, s), 6,12(1H, d, J=3,7Hz), 6,58(1H, s), 6,98-7,04(2H, m), 7,12-7,22(8H, m).

(E-24) Con el uso del compuesto E-23 anteriormente mencionado según el método sintético de E-16, se sintetizó 2-[5-(4-fluorobencil) furan-2-carbonil]-3-hidroxi-6-hidroxi metilpiran-4-ona.

20

Punto de fusión: 193-195°C

Análisis elemental como  $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{O}_6\text{F}$

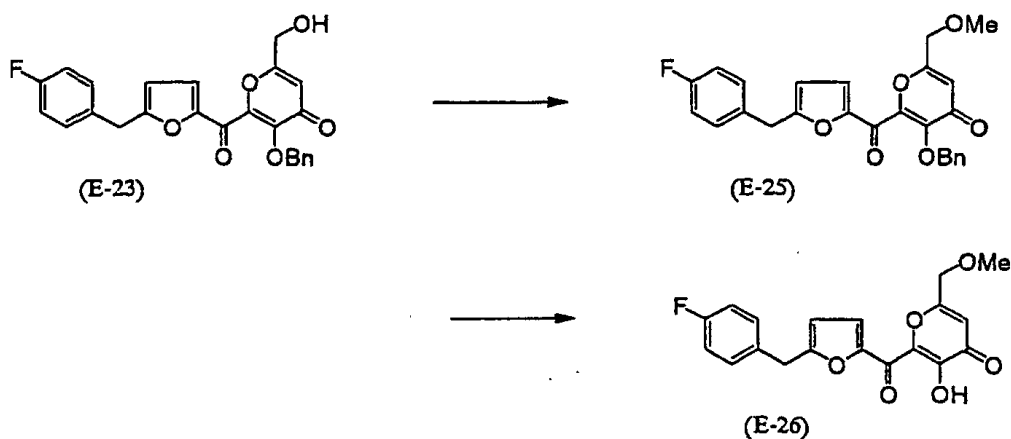
Calc. (%) C: 62,79 H: 3,81 F: 5,52

Hallado (%) C: 62,73 H: 3,75 F: 5,32

25  $^1\text{H-RMN}(\text{CD}_3\text{OD})$   $\delta$ : 4,13(2H, s), 4,55(2H, s), 6,44(1H, d, J=3,7Hz), 6,57(1H, s), 7,03-7,09(2H, m), 7,30-7,35(2H, m), 7,86(1H, d, J=3,7Hz).

Compuesto E-26

2-[5-(4-Fluorobencil) furan-2-carbonil]-3-hidroxi-6-metoximetilpiran-4-ona



30 (E-25) A una disolución del compuesto E-23 (217 mg, 0,5 mmoles) en THF (1 ml), se le añadió disolución de éter de diazometano con enfriamiento con hielo y luego gel de sílice (100 mg). Se añadió a la misma ácido acético para detener la reacción. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano= 1:1) dando 3-benciloxi-2-[5-(4-fluorobencil) furan-2-carbonil]-6-metoximetilpiran-4-ona (118 mg, rendimiento: 53%).

35  $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 3,44(3H, s), 4,00(2H, s), 4,24(2H, s), 5,23(2H, s), 6,13(1H, d, J=3,6Hz), 6,54(1H, s), 6,98-7,04(2H, m), 7,16-7,26(8H, m).

(E-26) Con el uso del compuesto E-25 anteriormente mencionado según el método sintético de E-16, se sintetizó 2-[5-(4-fluorobencil)furano-2-carbonil]-3-hidroxi-6-metoximetilpiran-4-ona.

Punto de fusión: 147-148°C

Análisis elemental como C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>O<sub>6</sub>F

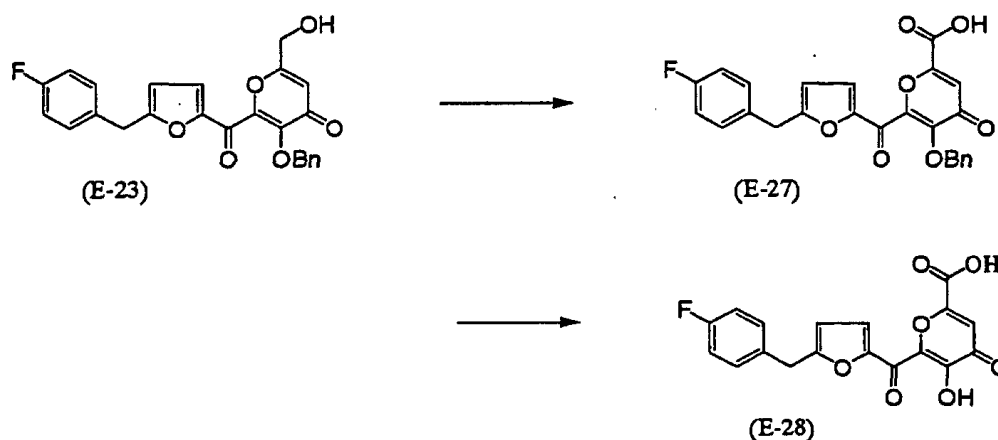
5 Calc. (%) C: 63,69 H: 4,22 F: 5,30

Hallado (%) C: 63,72 H: 4,27 F: 5,14

<sup>1</sup>H-RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,47(3H, s), 4,11(2H, s), 4,36(2H, s), 6,26(1H, d, J=3,7Hz), 6,50(1H, s), 7,01-7,07(2H, m), 7,22-7,26(2H, m), 7,76(1H, d, J=3,7Hz).

Compuesto E-28

10 Ácido 6-[5-(4-fluorobencil)furano-2-carbonil]-5-hidroxi-4-oxo-4H-piran-2-carboxílico



15 (E-27) A una disolución del compuesto E-23 (10 g, 10 mmoles) en acetona (100 ml), se le añadió gota a gota una disolución acuosa de reactivo de Jones 8 N (CrO<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 13,8 ml, 110 mmoles) con enfriamiento con hielo durante 30 minutos y se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente. Tras agitar durante 1 hora, se añadió a la misma alcohol isopropílico para detener la reacción y se filtró el producto insoluble. Se añadió al mismo agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se lavó y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida dando ácido 5-benciloxi-6-[5-(4-fluorobencil)furano-2-carbonil]-4-oxo-4H-piran-2-carboxílico (8,29 g, rendimiento: 80%).

<sup>1</sup>H-RMN(DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 4,14(2H, s), 5,12(2H, s), 6,51(1H, d, J=3,4Hz), 7,09-7,35(10H, m).

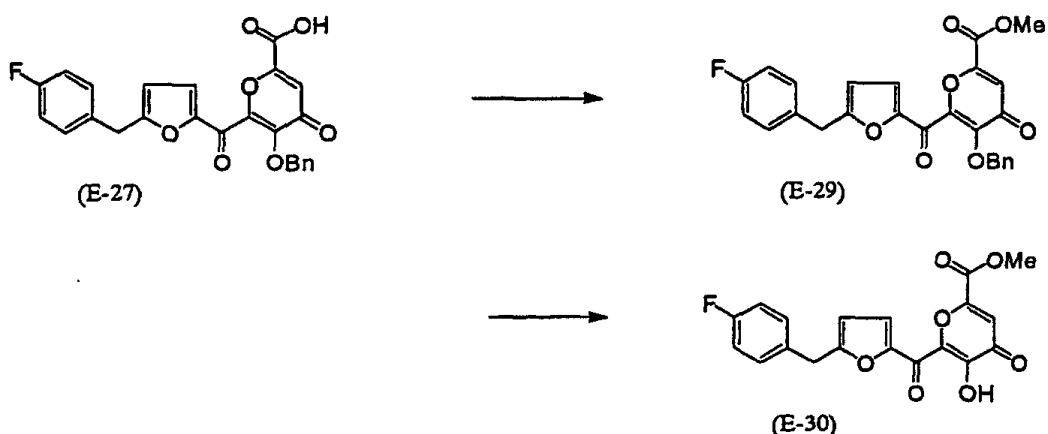
20 (E-28) Con el uso del compuesto E-27 anteriormente mencionado según el método sintético de E-16, se sintetizó ácido 6-[5-(4-fluorobencil)furano-2-carbonil]-5-hidroxi-4-oxo-4H-piran-2-carboxílico.

Punto de fusión: >200°C descomp.

<sup>1</sup>H-RMN(DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 4,17(2H, s), 6,59(1H, d, J=3,4Hz), 7,03(1H, s), 7,15-7,21(2H, m), 7,32-7,37(2H, m), 8,04 (1H, d, J=3,4Hz).

Compuesto E-30

25 Éster metílico de 6-[5-(4-fluorobencil)furano-2-carbonil]-5-hidroxi-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato



5 (E-29) A una disolución del compuesto E-27 (400 mg, 0,89 mmoles) en THF (3 ml), se le añadió trimetilsilildiazometano (2,0 mol/l en THF, 0,53 ml, 1,07 mmoles). Se añadió a la misma ácido acético para detener la reacción. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo: n-hexano =3:1) dando éster metílico de 5-benciloxi-6-[5-(4-fluorobencil)furan-2-carbonil]-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato (320 mg, rendimiento: 78%).

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 3,95(3H, s), 4,02(2H, s), 5,29(2H, s), 6,16(1H, d, J=3,8Hz), 6,98-7,04(2H, m), 7,17-7,34(9H, m).

(E-30) Con el uso del compuesto E-29 anteriormente mencionado según el método sintético de E-16, se sintetizó éster metílico de 6-[5-(4-fluorobencil)furan-2-carbonil]-5-hidroxi-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato.

10 Punto de fusión: 174-176°C

Análisis elemental como  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{O}_7\text{F}$

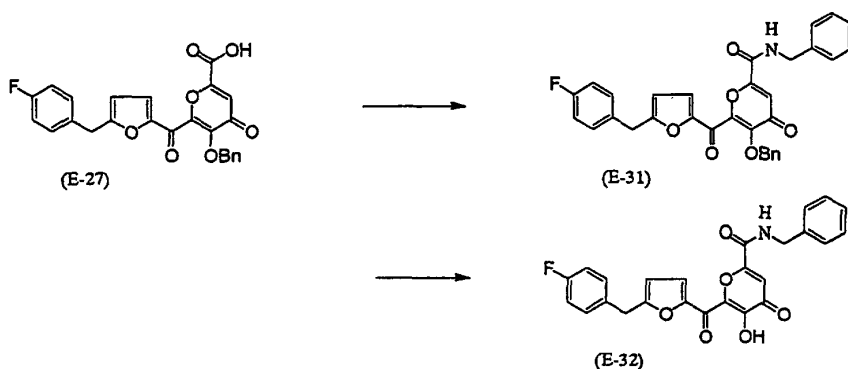
Calc. (%) C: 61,30 H: 3,52 F: 5,10

Hallado (%) C: 61,30 H: 3,52 F: 4,97

15  $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 4,03(3H, s), 4,13(2H, s), 6,32(1H, d, J=3,7Hz), 7,01-7,07(2H, m), 7,21-7,28(3H, m), 8,23(1H, d, J=3,7Hz).

Compuesto E-32

Bencilamida de 6-[5-(4-fluorobencil)furan-2-carbonil]-5-hidroxi-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato



20 (E-31) A una disolución del compuesto E-27 (224 mg, 0,5 mmoles), HOBT (7 mg, 0,05 mmoles) y WSCD (115 mg, 0,6 mmoles) en DMF (3 ml), se le añadió bencilamina (4 mg, 0,6 mmoles) a temperatura ambiente. Tras agitar 20 horas, se añadió a la misma agua para detener la reacción. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano=2:1) dando bencilamida de 5-benciloxi-6-[5-(4-fluorobencil)furan-2-carbonil]-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato (112 mg, rendimiento: 42 %).

25  $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 3,92(2H, s), 4,56(2H, d, J=5,8Hz), 5,24(2H, s), 6,12(1H, d, J=3,7Hz), 6,97-7,35(16H, m).

(E-32) Usando el compuesto E-31 anteriormente mencionado según el método sintético de E-16, se sintetizó bencilamida de 6-[5-(4-fluorobencil)furan-2-carbonil]-5-hidroxi-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato.



Punto de fusión: 195-197°C

Análisis elemental como C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>F<sub>1</sub>N<sub>1</sub>

Calc. (%) C: 67,11 H: 4,06 F: 4,25 N: 3,13

Hallado (%) C: 65,21 H: 4,06 F: 4,07 N: 3,04

- 5 <sup>1</sup>H-RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,72(2H, s), 4,63(2H, d, J=5,8Hz), 6,14(1H, d, J=3,7Hz), 6,99-7,35(10H, m), 7,70(1H, d, J=3,7Hz), 11,54(1H, sa).

Según el mismo método, se sintetizaron los siguientes compuestos.

(E-32-a) Metilamida de 6-[5-(4-fluorobencil)furan-2-carbonil]-5-hidroxi-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato

Punto de fusión: 231-232°C

- 10 Análisis elemental como C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>6</sub>F

Calc. (%) C: 61,46 H: 3,80 N: 3,77 F: 5,12

Hallado (%) C: 61,26 H: 3,76 N: 3,71 F: 5,02

<sup>1</sup>H-RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,97(d, 3H, J=4,8Hz), 4,14(s, 2H), 6,35(d, 1H, J=3,6Hz), 6,87(1H, sa), 7,03-7,09(m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,19-7,27(m,2H), 7,87(d, 1H, J=3,6Hz).

- 15 (E-32-b) Etilamida de 6-[5-(4-fluorobencil)furan-2-carbonil]-5-hidroxi-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato

Punto de fusión: 217-219°C

Análisis elemental como C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>F<sub>1</sub>N<sub>1</sub>

Calc. (%) C: 62,34 H: 4,19 F: 4,93 N: 3,63

Hallado (%) C: 62,46 H: 4,15 F: 4,79 N: 3,56

- 20 <sup>1</sup>H-RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,25(3H, t, J=7,3Hz), 3,46(2H, m), 4,13(2H, s), 6,32(1H, d, J=3,7Hz), 6,78(1H, sa), 7,03-7,09 (2H, m), 7,14(1H, s), 7,21-7,26(2H, m), 7,88(1H, d, J=4,0Hz), 11,30(1H, sa).

(E-32-c) Isopropilamida de 6-[5-(4-fluorobencil)furan-2-carbonil]-5-hidroxi-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato

Punto de fusión: 208-210°C

Análisis elemental como C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>F<sub>1</sub>N<sub>1</sub>

- 25 Calc. (%) C: 63,16 H: 4,54 F: 4,76 N: 3,51

Hallado (%) C: 63,19 H: 4,54 F: 4,55 N: 3,40

<sup>1</sup>H-RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,29(6H, d, J=6,7Hz), 4,12(2H, s), 4,26(1H, m), 6,29(1H, d, J=3,7Hz), 6,49(1H, d, J=7,9Hz), 7,02-7,09(2H, m), 7,13(1H, s), 7,21-7,27(2H, m), 7,89(1H, d, J=3,7Hz), 11,32(1H, sa).

(E-32-d) Fenilamida de 6-[5-(4-fluorobencil)furan-2-carbonil]-5-hidroxi-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato

- 30 Punto de fusión: 263-266°C

<sup>1</sup>H-RMN(DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 4,17(2H, s), 6,58(1H, d, J=3,7Hz), 7,14-7,21(3H, m), 7,32-7,42(5H, m); 7,72(2H, d, J=7,6Hz), 7,98(1H, d, J=3,7Hz), 10,5(1H, s), 11,00(1H, sa).

(E-32-e) (2-Metoxietil)-amida del ácido 6-[5-(4-fluorobencil)furan-2-carbonil]-5-hidroxi-4-oxo-4H-piran-2-carboxílico

Punto de fusión: 177-179°C

- 35 Análisis elemental como C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>O<sub>7</sub>F<sub>1</sub>N<sub>1</sub>

Calc. (%) C: 60,72 H: 4,37 F: 4,57 N: 3,37

Hallado (%) C: 60,94 H: 4,30 F: 4,44 N: 3,31

<sup>1</sup>H-RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,36(3H, s), 3,53-3,56(2H, m), 3,61-3,65(2H, m), 4,17(1H, s), 6,28(1H, d, J=3,7Hz), 7,02-7,08 (2H, m), 7,15(1H, sa), 7,19-7,27(2H, m), 7,81(1H, d, J=3,7Hz), 11,65(1H, sa).

(E-32-f) Amida de 6-[5-(4-fluorobencil) furan-2-carbonil]-5-hidroxi-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato

Punto de fusión: 259-262°C

$^1\text{H-RMN(DMSO-D}_6\text{)}$   $\delta$ : 4,16(2H, s), 6,57(1H, d,  $J=3,7\text{Hz}$ ), 7,11(1H, s), 7,15-7,20(2H, m), 7,32-7,37(2H, m), 7,97 (1H, d,  $J=3,7\text{Hz}$ ), 8,13(1H, sa), 8,29(1H, sa), 10,92(1H, sa).

5 (E-32-g) 2-[5-(4-Fluorobencil) furan-2-carbonil]-3-hidroxi-6-(piperidin-1-carbonil)-piran-4-ona

Punto de fusión: 146-148°C

Análisis elemental como  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{F}_1\text{N}_1$

Calc. (%) C: 64,94 H: 4,74 F: 4,47 N: 3,29

Hallado (%) C: 64,87 H: 4,82 F: 4,30 N: 3,17

10  $^1\text{H-RMN(CDCl}_3\text{)}$   $\delta$ : 1,50-1,80(6H, m), 3,40-3,75(4H, m), 4,10(2H, s), 6,27(1H, d,  $J=3,7\text{Hz}$ ), 6,57(1H, s), 7,01-7,06 (2H, m), 7,21-7,26(2H, m), 7,80(1H, d,  $J=3,7\text{Hz}$ ), 11,82(1H, sa).

(E-32-h) Dimetilamida de 6-[5-(4-fluorobencil) furan-2-carbonil]-5-hidroxi-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato

Punto de fusión: 182-183°C

Análisis elemental como  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{NO}_6\text{F}$

15 Calc. (%) C: 62,34 H: 4,19 N: 3,63 F: 4,93

Hallado (%) C: 62,19 H: 4,16 N: 3,64 F: 4,73

$^1\text{H-RMN(CDCl}_3\text{)}$   $\delta$ : 3,13(m, 6H), 4,10(s, 2H), 6,28(d, 1H,  $J=3,6\text{Hz}$ ), 6,63(s, 1H), 7,00-7,07(m, 2H), 7,06-7,27(m, 2H), 7,83(d, 1H,  $J=3,6\text{Hz}$ ), 11,81(s, 1H).

(E-32-i) Éster de acetato de ({6-[5-(4-fluorobencil) furan-2-carbonil]-5-hidroxi-4-oxo-4H-piran-2-carbonil} amino) etilo

20 Punto de fusión: 150-151°C

Análisis elemental como  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{NO}_8\text{F} \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$

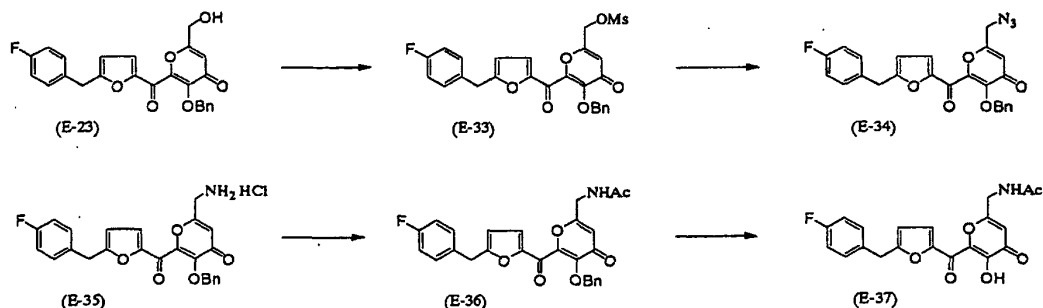
Calc. (%) C: 59,12 H: 4,15 N: 3,13 F: 4,25

Hallado (%) C: 58,87 H: 4,00 N: 3,15 F: 4,13

25  $^1\text{H-RMN(CDCl}_3\text{)}$   $\delta$ : 1,32(t, 3H,  $J=7,2\text{Hz}$ ), 4,14(m, 4H), 7,27(q, 2H,  $J=7,2\text{Hz}$ ), 6,34(d, 1H,  $J=3,6\text{Hz}$ ), 7,01-7,07(m, 2H), 7,19-7,26(m, 3H), 7,85(d, 1H,  $J=3,6\text{Hz}$ ).

Compuesto E-37

N-{6-[5-(4-Fluorobencil) furan-2-carbonil]-5-hidroxi-4-oxo-4H-piran-2-il-metil}-acetamida



30 (E-33) A una disolución del compuesto E-23 (434 mg, 1 mmol) en cloruro de metileno (4 ml), se le añadieron diisopropiletamina (142 mg, 1,1 mmoles) y luego cloruro de metanosulfonylo (126 mg, 1,1 mmoles) con enfriamiento con hielo. Tras agitar durante 10 minutos, se añadió a la misma agua para detener la reacción. Se extrajo la mezcla con cloroformo, se lavó y se secó dando éster 5-benciloxi-6-[5-(4-fluorobencil) furan-2-carbonil]-4-oxo-4H-piran-2-il-metilico del ácido metanosulfónico (521 mg, rendimiento: 100%).

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 3,09(3H, s), 3,99(2H, s), 4,99(2H, s), 5,22(2H, s), 6,15(1H, d,  $J=3,6\text{Hz}$ ), 6,59(1H, s), 6,98-7,04 (2H, m), 7,16-7,23(8H, m).

- 5 (E-34) A una disolución del compuesto E-33 anteriormente mencionado (256 mg, 0,5 mmoles) en DMF (3 ml), se le añadió azida de sodio (49 mg, 0,75 mmoles) y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se añadió a la misma agua para detener la reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se lavó y se secó dando 6-azidametil-3-benciloxi-2-[5-(4-fluorobencil)furan-2-carbonil]-piran-4-ona (228 mg, rendimiento: 99%).

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 3,99(2H, s), 4,19(2H, s), 5,22 (2H, s), 6,15(1H, d,  $J=3,6\text{Hz}$ ), 6,50(1H, s), 6,98-7,04(2H, m), 7,15-7,26(8H, m).

- 10 (E-35, 36) A una disolución del compuesto E-34 anteriormente mencionado (228 mg, 0,5 mmoles) en THF (3 ml), se le añadieron agua (0,3 ml) y luego trifetilfosfina (292 mg, 1 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió a la misma disolución de HCl 4 N/dioxano (0,25 ml) y se evaporó el disolvente a presión reducida. A la mezcla, se le añadieron cloruro de metileno (3 ml) y luego anhídrido acético (102 mg, 1 mmol) con enfriamiento con hielo. A la mezcla, se le añadió trietilamina (101 mg, 1 mmol) a la misma temperatura. Se añadió a la misma agua para detener la reacción. Se extrajo la mezcla con cloroformo, se lavó y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) dando N-{5-benciloxi-6-[5-(4-fluorobencil)furan-2-carbonil]-4-oxo-4H-piran-2-ilmetil}-acetamida (177 mg, rendimiento: 74%).

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 1,98(3H, s), 3,99(2H, s), 4,24(2H, d,  $J=6,1\text{Hz}$ ), 5,16(2H, s), 6,13(1H, d,  $J=3,7\text{Hz}$ ), 6,33(1H, s), 6,82(1H, sa), 6,98-7,05(2H, m), 7,15-7,35(8H, m).

- 20 (E-37) Usando el compuesto E-36 anteriormente mencionado (170 mg, 0,36 mmoles) según el método sintético de E-16, se sintetizó N-{6-[5-(4-fluorobencil)furan-2-carbonil]-5-hidroxi-4-oxo-4H-piran-2-il-metil}-acetamida (110 mg, 80%).

Punto de fusión: 263-265°C

- 25  $^1\text{H-RMN}(\text{DMSO-D}_6)\delta$ : 1,90(3H, s), 4,16(2H, s), 4,25(2H, d,  $J=5,6\text{Hz}$ ), 6,39(1H, s), 6,52(1H, d,  $J=3,8\text{Hz}$ ), 7,14-7,20 (2H, m), 7,32-7,36(2H, m), 7,66(1H, d,  $J=3,4\text{Hz}$ ), 8,53(1H, t,  $J=5,6\text{Hz}$ ).

Según el mismo método, se sintetizaron los siguientes compuestos.

(E-37-a) N-{6-[5-(4-Fluorobencil)furan-2-carbonil]-5-hidroxi-4-oxo-4H-piran-2-ilmetil}-3-metilbutilamida

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 0,94(6H, d,  $J=4,2\text{Hz}$ ), 2,10-2,18(3H, m), 4,10(2H, s), 4,23(2H, d,  $J=6,1$ ), 6,22(1H, sa), 6,29 (1H, d,  $J=4,0\text{Hz}$ ), 6,37(1H, s), 7,01-7,08(2H, m), 7,22-7,26(2H, m); 7,78(1H, d,  $J=3,7\text{Hz}$ ), 11,90(1H, s).

- 30 (E-37-b) N-{6-[5-(4-Fluorobencil)furan-2-carbonil]-5-hidroxi-4-oxo-4H-piran-2-ilmetil}-2-metoxiacetamida

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 3,44(3H, s), 3,97(2H, s), 4,11(2H, s), 4,45(2H, d,  $J=6,4$ ), 6,43(1H, s), 7,01-7,08(3H, m), 7,22-7,26(2H, m), 7,75(1H, d,  $J=3,7\text{Hz}$ ), 11,88(1H, s).

(E-37-c) N-{6-[5-(4-Fluorobencil)furan-2-carbonil]-5-hidroxi-4-oxo-4H-piran-2-ilmetil}-benzamida

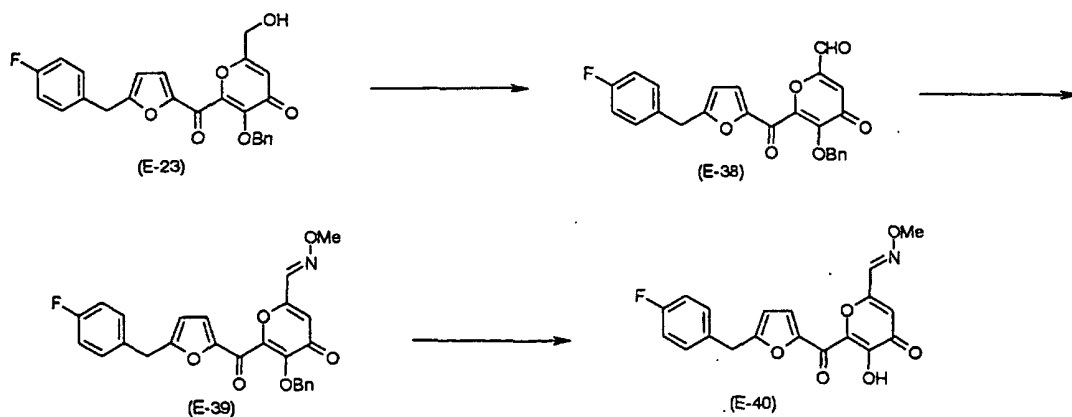
- 35  $^1\text{H-RMN}(\text{DMSO-d}_6)\delta$ : 4,12(2H, s), 4,49(2H, d,  $J=5,8$ ), 6,34(1H, d,  $J=3,7\text{Hz}$ ), 6,48(1H, s), 7,14-7,20(2H, m), 7,29-7,33(2H, m), 7,47-7,60(3H, m), 7,64(1H, d,  $J=3,7\text{Hz}$ ), 7,88-7,91(2H, m), 9,18(1H, t,  $J=5,5\text{Hz}$ ), 10,83(1H, s).

(E-37-d) N-(6-[5-(4-Fluorobencil)furan-2-carbonil]-5-hidroxi-4-oxo-4H-piran-2-ilmetil)-bencenosulfonamida

$^1\text{H-RMN}(\text{DMSO-d}_6)\delta$ : 4,09(2H, d,  $J=5,8\text{Hz}$ ), 4,17(2H, s), 6,42(1H, s), 6,52(1H, d,  $J=3,7\text{Hz}$ ), 7,15-7,21(2H, m), 7,33-7,38(2H, m), 7,47-7,60(3H, m), 7,70(1H, d,  $J=3,7\text{Hz}$ ), 7,75-7,78(2H, m), 8,54(1H, t,  $J=5,5\text{Hz}$ ), 10,81(1H, sa).

Compuesto E-40

- 40 O-metiloxima de 6-[5-(4-fluorobencil)furan-2-carbonil]-5-hidroxi-4-oxo-4H-piran-2-carbaldehído



(E-38) A una disolución de alcohol E-23 (1,00 g, 2,31 mmoles) en cloroformo (40 ml), se le añadió dióxido de manganeso (4,02 g, 46,2 mmoles) y se sometió a reflujo la mezcla durante 4 horas con calentamiento. Se separó el producto insoluble con filtración y se disolvió el residuo concentrado en una disolución de cloroformo (40 ml) a presión reducida. Se añadió al mismo dióxido de manganeso (4,02 g, 46,2 mmoles) y se sometió a reflujo la mezcla durante 2 horas con calentamiento. Se separó el producto insoluble con filtración. Se purificó el residuo concentrado a presión reducida con cromatografía en columna de gel de sílice (tolueno: acetona=2:1) y se cristalizó en acetona-diisopropiléter dando 5-benciloxi-6[5-(4-fluorobencil)furano-2-carbonil]-4-oxo-4*H*-piran-2-carbaldehído (364 mg, rendimiento: 36%)

10 Punto de fusión: 69-72°C

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,01 (2H, s), 5,29 (2H, s), 6,17 (1H, d, J=3,6Hz), 7,01 (2H, similar a t, J=8,7Hz) 7,06 (1H, s), 7,16-7,30 (8H, m), 9,67 (1H, s).

(E-39) A una disolución del compuesto E-38 anteriormente mencionado (150 mg, 0,346 mmoles) en etanol (5 ml)-agua (1 ml), se le añadieron acetato de sodio (85 mg) y *O*-metilhidroxilamina de ácido clorhídrico (35 mg) y se agitó la mezcla a 80°C durante 5 horas. Se añadió a la misma agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo con una columna lobar (tamaño B) (tolueno:acetato de etilo=5:1) y se cristalizó en acetato de etilo-diisopropiléter dando *O*-metiloxima de 5-benciloxi-6-[5-(4-fluorobencil)furano-2-carbonil]-4-oxo-4*H*-piran-2-carbaldehído (103 mg, rendimiento: 64%).

Punto de fusión: 116-117°C

20 RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 4,01 (2H, s), 4,02 (3H, s), 5,27 (2H, s), 6,14 (1H, d, J=3,6Hz), 6,69 (1H, s), 7,00 (2H, similar a t, J=8,7Hz), 7,15-7,30 (7H, m), 7,73 (1H, s).

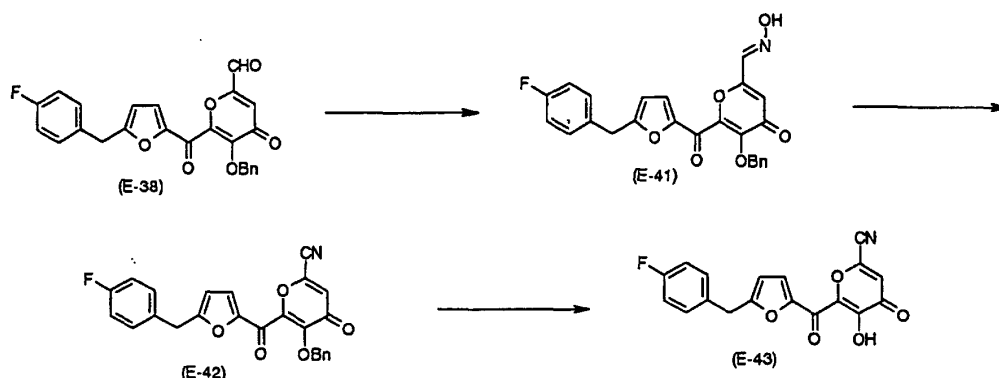
(E-40) Se disolvió el compuesto E-39 anteriormente mencionado (132 mg, 0,286 mmoles) en ácido trifluoroacético (1 ml) y se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 35 minutos. El residuo, del que se evaporó a presión reducida el ácido trifluoroacético, se disolvió en cloroformo, se lavó con agua dos veces y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se cristalizó el residuo en tetrahidrofurano-diisopropiléter dando *O*-metiloxima de 6-[5-(4-fluorobencil)furano-2-carbonil]-5-hidroxi-4-oxo-4*H*-piran-2-carbaldehído (100 mg, rendimiento: 94%).

Punto de fusión: 180-182°C

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,10 (3H, s), 4,12 (2H, s), 6,26 (1H, d, J=3,6Hz), 6,54 (1H, s), 7,04 (2H, similar a t, J=8,7Hz), 7,23-7,28 (2H, m), 7,80 (1H, s), 8,19 (1H, d, J=3,6Hz), 11,97 (1H, s.a.).

30 Compuesto E-43

6-[5-(4-Fluorobencil)furano-2-carbonil]-5-hidroxi-4-oxo-4*H*-piran-2-carbonitrilo



(E-41) A una disolución del compuesto E-38 (264 mg, 0,611 mmoles) en etanol (5 ml)-agua (1 ml), se le añadieron acetato de sodio (150 mg) y clorhidrato de hidroxilamina (51 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. A una disolución, se le añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida dando cristal bruto (250 mg) de oxima de 5-benciloxi-6-[5-(4-fluorobencil)furan-2-carbonil]-4-oxo-4H-piran-2-carbaldehído. Esto se usó para la siguiente reacción sin purificar.

(E-42) A una disolución de imidazol (250 mg) en cloruro de metileno (5 ml), se le añadió cloruro de tionilo (0,067 ml) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla durante 15 minutos. A la disolución, se le añadió una suspensión del compuesto E-41 anteriormente mencionado (250 mg) en cloruro de metileno (10 ml) y se agitó la mezcla con calentamiento hasta temperatura ambiente durante 51 minutos. Se añadió agua a la disolución y se extrajo la mezcla con cloroformo. Se lavó el extracto y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (tolueno:acetato de etilo=10:1) dando 5-benciloxi-6-[5-(4-fluorobencil)furan-2-carbonil]-4-oxo-4H-piran-2-carbonitrilo (195 mg, rendimiento total de los 2 procedimientos: 74%).

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,00 (2H, s), 5,26 (2H, s), 6,18 (1H, d, J=3,6Hz), 6,95 (1H, s), 7,02 (2H, similar a t, J=8,7Hz), 7,13-7,28 (8H, m).

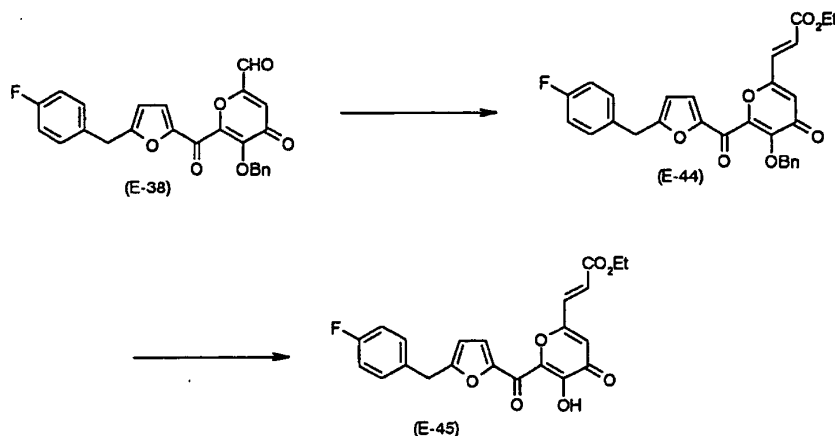
(E-43) Se disolvió el compuesto E-42 anteriormente mencionado (195 mg, 0,454 mmoles) en ácido trifluoroacético (2 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 35 minutos. El residuo, del que se evaporó el ácido trifluoroacético a presión reducida, se disolvió en cloroformo, se lavó con agua dos veces y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se cristalizó el residuo en tetrahidrofurano-diisopropiléter dando 6-[5-(4-fluorobencil)furan-2-carbonil]-5-hidroxi-4-oxo-4H-piran-2-carbonitrilo (98 mg, rendimiento: 64%).

Punto de fusión: 190-194°C (descomp.)

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,12 (3H, s), 6,35 (1H, d, J=3,9Hz), 6,95 (1H, s), 7,05 (2H, similar a t, J=8,7Hz), 7,23-7,29 (2H, m), 7,67 (1H, d, J=3,9Hz), 12,15 (1H, s.a.).

Compuesto E-45

Acrilato de 3-[6-[5-(4-fluorobencil)furan-2-carbonil]-5-hidroxi-4-oxo-4H-piran-2-il]etilo



(E-44) A una suspensión de hidruro de sodio al 60% (20 mg, 0,5 mmoles) en tetrahidrofurano (2 ml), se le añadió acetato de dietilfosfonoetilo (0,119 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la disolución, se le añadió una disolución del compuesto E-38 (220 mg, 0,506 mmoles) en tetrahidrofurano (3 ml) con

enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla durante 35 minutos. La disolución, a la que se añadió disolución acuosa de cloruro de amonio, se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo con una columna lobar (tamaño B) (tolueno:acetato de etilo=5:1) dando acrilato de 3-[5-benciloxi[6-[5-(4-fluorobencil)piran-2-carbonil]-4-oxo-4H-piran-2-il]etililo (149 mg, rendimiento: 58%).

5 Punto de fusión: 104-106°C

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,31 (3H, t, J=7,2Hz), 4,00 (2H, s), 4,26 (2H, q, J=7,2Hz), 5,25 (2H, s), 6,16 (1H, d, J=3,6Hz), 6,56 (1H, d, J=15,3Hz), 6,57 (1H, s), 7,00 (2H, similar a t, J=8,7Hz), 7,13-7,29 (9H, m).

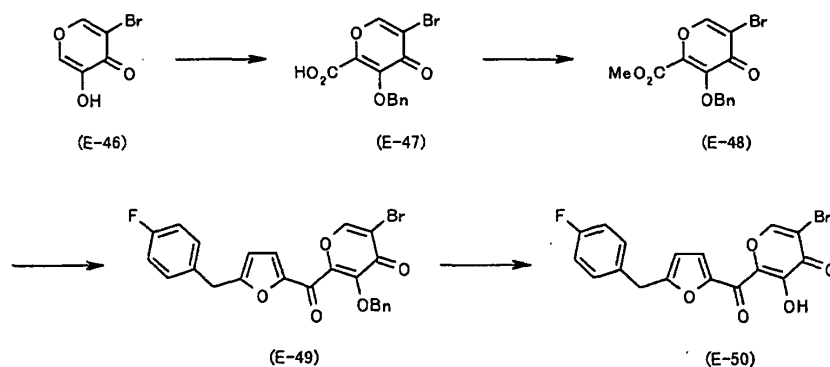
10 (E-45) Se disolvió el compuesto E-44 anteriormente mencionado (149 mg, 0,297 mmoles) en ácido trifluoroacético (1 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 35 minutos. El residuo, del que se evaporó el ácido trifluoroacético a presión reducida, se disolvió, se lavó con agua dos veces y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se cristalizó el residuo en tetrahidrofurano-diisopropiléter dando acrilato de 3-[6-[5-(4-fluorobencil)piran-2-carbonil]-5-hidroxi-4-oxo-4H-piran-2-il]etililo (99 mg, rendimiento: 81%).

Punto de fusión: 205-207°C

15 RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (3H, t, J=6,9Hz), 4,17 (2H, s), 4,30 (2H, q, J=6,9Hz), 6,32 (1H, d, J=3,6Hz), 6,62 (1H, s), 6,83 (1H, d, J=15,6Hz), 7,04 (2H, similar a t, J=8,7Hz), 7,23-7,27 (2H, m), 7,30 (1H, d, J=15,6Hz), 7,62 (1H, d, J=3,6Hz), 11,85 (1H, s.a.).

Compuesto E-50

5-Bromo2-[5-(4-fluorobencil)piran-2-carbonil]-3-hidroxipiran-4-ona



20 (E-47) A una disolución de 3-bromo-5-hidroxipiran-4-ona E-46 (10,0 g, 52,4 mmoles) sintetizada según el método descrito en la referencia (Heterocycles, 1992, 34, p. 1803) en alcohol metílico (40 ml), se le añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio (2,61 g, 65,3 mmoles) (12 ml) y se agitó la mezcla durante 5 minutos. Se añadió gota a gota a la misma disolución acuosa de formaldehído al 37% (10,6 ml, 131 mmoles) a lo largo de 40 minutos y se agitó la mezcla durante la noche. Tras eliminar el formaldehído y alcohol metílico a presión reducida, se añadieron al residuo alcohol metílico (40 ml) y clorobencilo (7,2 ml, 62,9 mmoles) y se agitó la mezcla a 60°C durante 2 horas. Tras enfriar, se neutralizó la mezcla con ácido clorhídrico 2 M y se evaporó el alcohol metílico a presión reducida. Se extrajo la fase de agua con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida dando el producto bruto (12,2 g). A una disolución del producto bruto obtenido (12,2 g) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo, radical libre (613 mg, 3,92 mmoles) en acetato de etilo (80 ml), se le añadió disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio 1,0 M (80 ml, 80 mmoles). Se añadió gota a gota a la misma disolución acuosa de hipoclorito de sodio al 10% (58 ml, 78,5 mmoles) durante 50 minutos con agitación fuerte a aproximadamente 5°C. Se dividió la fase de agua, se acidificó con ácido clorhídrico 2 M y entonces se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida dando ácido 3-benciloxi-5-bromo-4-oxo-4H-piran-2-carboxílico (6,26 g, rendimiento: 37%).

35 (E-48) A una disolución del compuesto E-47 anteriormente mencionado (685 mg, 2,11 mmoles) en dimetilformamida (5 ml), se le añadieron 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno (0,35 ml, 2,32 mmoles) y yodometano (0,13 ml, 2,53 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua a la disolución y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida dando éster metílico de 3-benciloxi-5-bromo-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato (643 mg, rendimiento: 90%).

40 RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 3,89(3H, s), 5,32(2H, s), 7,32-7,40(2H, m), 7,44-7,49(2H, m), 8,11(1H, s).

(E-49) Se enfrió una disolución de 2-bromo-5-(4-fluorobencil)furano (181 mg, 0,708 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) hasta -78°C. Se añadió gota a gota a la misma disolución de butil-litio-hexano 1,57 M (0,45 ml, 0,649 mmoles). Tras agitar a la misma temperatura durante 10 minutos, se añadió a la misma una disolución del compuesto E-48

(200 mg, 0,59 mmoles) en tetrahidrofurano (2 ml) y se agitó la mezcla durante 80 minutos. Se añadió a la misma la disolución acuosa de cloruro de amonio saturada y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/ acetato de etilo=3/1) dando 3-benciloxi-5-bromo-2-[5-(4-fluorobencil)furan2-carbonil]piran-4-ona (109 mg, rendimiento: 38%).

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,99(2H, s), 5,24(2H, s), 6,14(1H, d, J=3,6Hz), 6,97-7,05(2H, m), 7,13-7,21(3H, m), 7,21-7,26(5H, m), 8,11(1H, s).

(E-50) Se disolvió el compuesto E-49 anteriormente mencionado (100 mg, 0,207 mmoles) en ácido trifluoroacético (2 ml) y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se añadió agua al residuo y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se recristalizó el sólido obtenido en la mezcla de acetona-alcohol metílico dando 5-bromo-2-[5-(4-fluorobencil)furan-2-carbonil]-3-hidroxipiran-4-ona (61 mg, rendimiento: 75%).

Punto de fusión: 191-192°C

Análisis elemental como C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>BrFO<sub>5</sub>

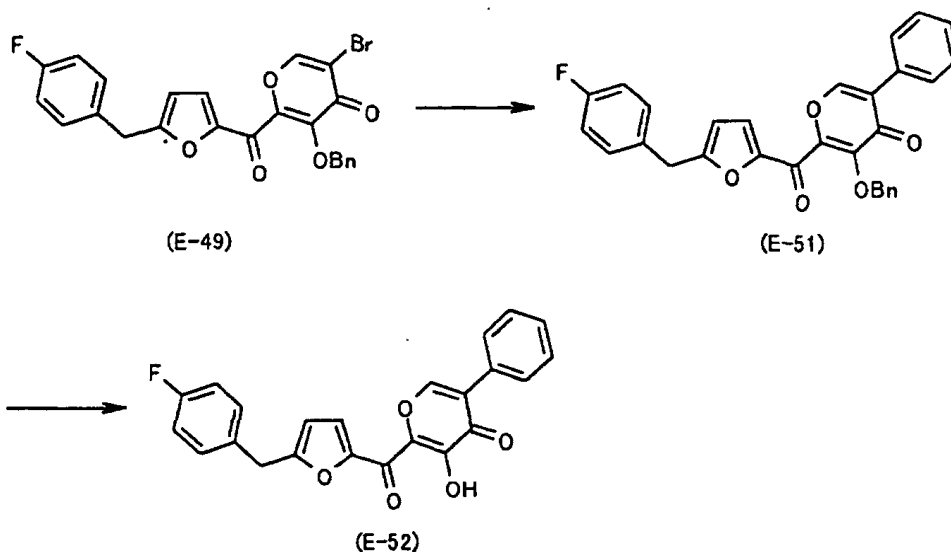
Calc. (%) C, 51,93; H, 2,56; Br, 20,32; F, 4,83.

Hallado (%) C, 52,12; H, 2,55; Br, 20,37; F, 4,66.

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,11(2H, s), 6,28(1H, d, J=3,7Hz), 7,01-7,09(2H, m), 7,21-7,29(2H, m), 7,64(1H, d, J=3,7Hz), 8,16(1H, s), 11,92(1H, s).

Compuesto E-52

2-[5-(4-Fluorobencil)furan-2-carbonil]-3-hidroxi-5-fenilpiran-4-ona



(E-51) A una disolución del compuesto E-49 (250 mg, 0,518 mmoles), ácido fenilborónico (76 mg, 0,622 mmoles) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio (30 mg, 0,0259 mmoles) en dimetoxietano (4 ml) etanol (1 ml), se le añadió disolución acuosa de carbonato de sodio 2 M (0,93 ml, 1,86 mmoles) y se sometió a reflujo la mezcla con calentamiento durante 1 hora. Tras enfriar, se añadió a la misma la disolución acuosa de cloruro de amonio saturada y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo=3/1) dando 3-benciloxi-2-[5-(4-fluorobencil)furan-2-carbonil]-5-fenilpiran-4-ona (67 mg, rendimiento: 27 %).

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,02(2H, s), 5,25(2H, s), 6,15(1H, d, J=3,6Hz), 6,97-7,05(2H, m), 7,17-7,38(7H, m), 7,41-7,50(4H, m), 7,52-7,58(2H, m), 7,92(1H, s).

(E-52) Según el mismo método del ejemplo E-16, se sintetizó 2-[5-(4-fluorobencil)furan-2-carbonil]-3-hidroxi-5-fenilpiran-4-ona (28 mg, rendimiento: 51%) a partir del compuesto E-51 anteriormente mencionado (67 mg, 0,140 mmoles).

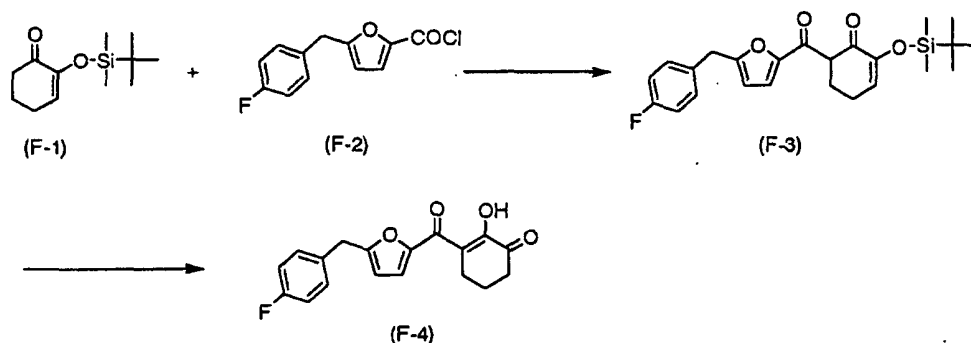
Punto de fusión: 199-201°C

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,12(2H, s), 6,27(1H, d, J=3,6Hz), 7,01-7,09(2H, m), 7,22-7,28(2H, m), 7,40-7,50(3H, m), 7,53-7,58(2H, m), 7,69(1H, d, J=3,6Hz), 7,98(1H, s), 11,68(1H, s).

Compuestos de grupo F (compuestos de referencia)

Compuesto F-4

5 3-[5-(4-Fluorobencil)fulan-2-carbonil]-2-hidroxi-2-ciclohexeno-1-ona



(F-3) A una disolución de bis(trimetilsilil)amida de litio preparada a partir de hexametildisilazano (0,23 ml) y n-butillitio (1,1 mmoles) en tetrahidrofurano (3 ml), se le añadió gota a gota una disolución de 2-(terc-butildimetilsililoxi)-2-ciclohexeno-1-ona (F-1) (226 mg, 1,0 mmol) sintetizado según el método descrito en la referencia (Tetrahedron, 1997, 53, p. 8963) en tetrahidrofurano (2 ml) con enfriamiento a -78°C. Tras agitar a la misma temperatura durante 19 minutos, se añadió gota a gota a la misma una disolución de cloruro de 5-(4-fluorobencil)fulan-2-carboxilato (F-2) (documento WO-00039086, ejemplo 120) (120 mg, 0,5 mmoles) en tetrahidrofurano (1 ml). Tras agitar durante 1 hora, se calentó la mezcla hasta 0°C a lo largo de 20 minutos. Se añadió la disolución acuosa de cloruro de amonio a la disolución y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=10:1-5:1) dando 2-(terc-butildimetilsililoxi)-6-[5-(4-fluorobencil)fulan-2-carbonil]-2-ciclohexeno-1-ona (189 mg, rendimiento: 88%).

(F-4) A una disolución del compuesto F-3 anteriormente mencionado (172 mg, 0,40 mmoles) en tetrahidrofurano (1 ml)-alcohol metílico (4 ml), se le añadió ácido clorhídrico 2 N (1 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos y luego a 50°C durante 1 hora. Se añadió agua helada a la disolución y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se cristalizó el residuo en acetato de etilo-diisopropiléter dando 3-[5-(4-fluorobencil)fulan-2-carbonil]-2-hidroxi-2-ciclohexeno-1-ona (85 mg, rendimiento: 68%).

Punto de fusión: 133-134°C

25 Análisis elemental como C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>FO<sub>4</sub>

Calc. (%) C, 68,78; H, 4,81; F, 6,04.

Hallado (%) C, 68,56; H, 54,77; F, 5,90.

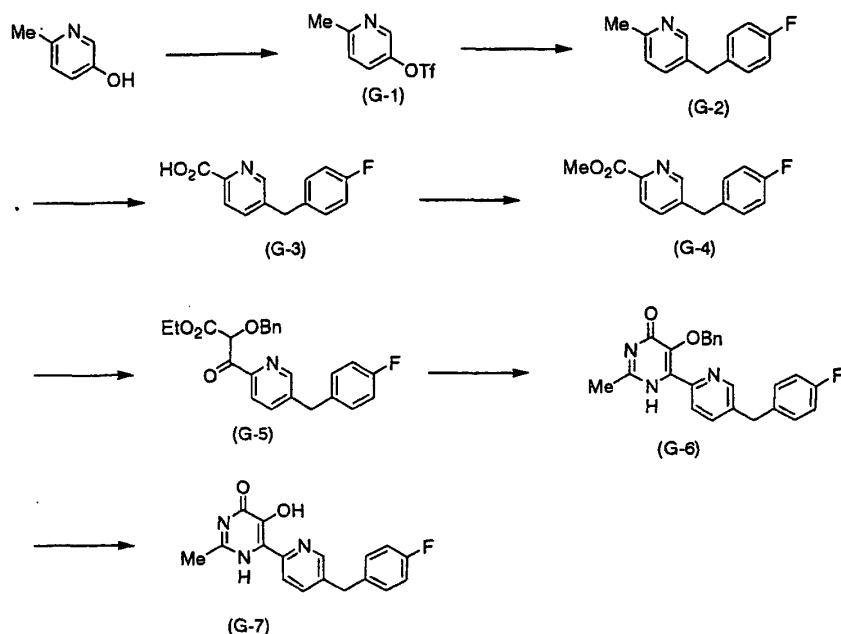
30 RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 2,02-2,10 (2H, m), 2,61 (2H, similar a t, J=7Hz), 2,87 (2H, t, J=6,0Hz), 4,06 (2H, s), 6,22 (1H, J=3,6Hz), 7,03 (2H, similar a t, J=9Hz), 7,23 (2H, dd, J=8,3Hz, 5,3Hz), 7,30 (1H, d, J=3,6Hz), 13,26 (1H, s.a.). Había una mezcla de tres clases de tautómeros en CDCl<sub>3</sub> y se mostraron los datos del compuesto F-4, que tenía la mayor razón de presencia (70%).

Compuestos de grupo G

Compuesto G-7

6-[5-(4-Fluorobencil)piridin-2-il]-5-hidroxi-2-metil-1H-pirimidin-4-ona





(G-1) Se disolvieron 5-hidroxi-2-metilpiridina (10,9 g, 100 mmoles) y piridina (12,2 ml, 150 mmoles) en cloruro de metileno (100 ml) y se añadió gota a gota a los mismos anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico (18,5 ml, 120 mmoles) con enfriamiento con hielo. Tras agitar a la misma temperatura durante 1,5 horas, se añadieron a los mismos alcohol metílico (2 ml) y luego la disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio saturada (150 ml) y se extrajo la mezcla con cloruro de metileno. Se lavó el extracto y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=9:1-4:1) dando 2-metil-5-(trifluorometanosulfonilo)piridina (23,0 g, rendimiento: 95%).

(G-2) A una disolución del compuesto G-1 anteriormente mencionado (10,4 g, 43,2 mmoles) en tetrahidrofurano (130 ml), se le añadió una disolución de bromuro de 4-fluorobencil-zinc-tetrahidrofurano (65 mmoles) sintetizada según el método descrito en la referencia (J. Org. Chem., 1994, 59, p. 2671) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (2,4 g) y se sometió a reflujo la mezcla con calentamiento durante 5 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se añadieron agua y acetato de etilo se añadió al residuo y se filtró el producto insoluble con celite. Se extrajo la filtración con acetato de etilo y se lavó el residuo con agua. Se extrajo la disolución obtenida de acetato de etilo con ácido clorhídrico 1 N. El extracto de ácido clorhídrico se hizo se volvió alcalino con disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N. Se extrajo la disolución con acetato de etilo, se lavó y se secó. El residuo, del cual se evaporó el disolvente, se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=2:1) dando 5-(4-fluorobencil)-2-metilpiridina (5,42 g, rendimiento: 62%).

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ:2,53 (3H, s), 3,91 (2H, s), 6,96 (2H, similar a t, J=8,7Hz), 7,06-7,15 (3H, m), 7,34 (1H, dd, J=8,1Hz, 1,5Hz), 7,36 (1H, d, J=1,5Hz).

(G-3) A una disolución del compuesto G-2 anteriormente mencionado (4,64 g, 22,9 mmoles) en piridina (40 ml), se le añadió dióxido de selenio (15,3 g, 138 mmoles) y se sometió a reflujo la mezcla con calentamiento durante 36 horas. Se añadieron agua y cloroformo al residuo, del que se evaporó la piridina a presión reducida. Se separó el producto insoluble con filtración. Se extrajo la filtración con cloroformo y se lavó el extracto y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en tolueno (50 ml) y se trató la disolución con carbono activo (4 g). Se evaporó el disolvente a presión reducida dando producto bruto (5,6 g) de ácido 5-(4-fluorobencil)piridin-2-carboxílico.

Además, usando 5-(4-fluorofenilo)2-metilpiridina sintetizada según el método descrito en la referencia (documento JP1979-125681), se sintetizó ácido 5-(4-fluorofenilo)piridin-2-carboxílico según el mismo método.

(G-4) A una disolución del producto G-3 bruto anteriormente mencionado (5,6 g) en alcohol metílico (50 ml), se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (8,36 ml, 115 mmoles) con enfriamiento con hielo. Tras añadir gota a gota, se sometió a reflujo la mezcla con calentamiento durante 4 horas. Se añadieron a la misma agua y acetato de etilo con enfriamiento con hielo. Se añadió gradualmente hidrogenocarbonato de sodio (14 g) a la misma temperatura y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetona=2:1) dando 5-(4-fluorobencil)piridin-2-carboxilato de metilo (3,40 g, rendimiento total de los 2 procedimientos: 60%).

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 4,00(3H, s), 4,04 (2H, s), 7,01 (2H, similar a t, J=8,7Hz), 7,10-7,16 (2H, m), 7,58 (1H, dd, J=7,8Hz, 2,4Hz), 8,06 (1H, d, J=7,8Hz), 8,62 (1H, d, J=2,4Hz). Según el mismo método, se sintetizó 5-(4-fluorofeniloxi)piridin-2-carboxilato de metilo

5 RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 4,00 (3H, s), 7,03-7,16 (4H,m), 7,25 (1H, dd, J=8,7Hz, 2,4Hz), 8,10 (1H, dd, J=8,7Hz), 8,47 (1H, d, J=2,4Hz).

10 (G-5) A una disolución de acetato de benciloxietilo (521 mg, 2,7 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml), se le añadió gota a gota disolución de (bistrimetilsilil)amida de litio-tetrahidrofurano (2,7 mmoles) a -78°C. Tras agitar a la misma temperatura durante 25 minutos, se añadió gota a gota a la misma una disolución del compuesto G-4 anteriormente mencionado (328 mg, 1,34 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) y se agitó la mezcla durante 32 minutos. A la disolución, se le añadió disolución acuosa de cloruro de amonio saturada y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetona=3:1) dando propionato de 2-benciloxi-3-[5-(4-fluorobencil)piridin-2-il]-3-oxoetilo (315 mg, rendimiento: 58%).

Según el mismo método, se sintetizó propionato de 2-benciloxi-3-[5-(4-fluorofeniloxi)piridin-2-il]-3-oxoetilo.

15 Además, usando éster etílico de 2-carboxilato de [5-(4-fluorobencil)-[1,3,4]oxadiazol sintetizado según el método descrito en la referencia (Carbohydr. Res., 1994, 254, p. 91), se sintetizó propionato de 2-benciloxi-3-[5-(4-fluorobencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-oxoetilo.

20 (G-6) Se disolvieron el compuesto G-5 anteriormente mencionado (315 mg, 0,77 mmoles) y clorhidrato de acetamidina (293 mg, 3,1 mmoles) en una disolución de alcohol metílico (6 ml). Se añadió a la misma disolución de alcohol metílico-metóxido de sodio al 28% (0,47 ml) y se sometió a reflujo la mezcla con calentamiento durante 2 horas 25 minutos. A la disolución, que se enfrió hasta temperatura ambiente, se le añadió la disolución acuosa de cloruro de amonio saturada y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se cristalizó el residuo en acetato de etilo-isopropiléter dando 5-benciloxi-6-[5-(4-fluorobencil)piridin-2-il]-2-metil-1*H*-pirimidin-4-ona (164 mg, rendimiento: 53%).

25 RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 2,57 (3H, s), 4,01 (2H, s), 5,20 (2H, s), 7,01 (2H, similar a t, J=8,7Hz), 7,10-7,18 (2H, m), 7,20-7,27 (5H, m), 7,49 (1H, dd, J=8,1Hz, 2,1Hz), 7,88 (1H, d, J=8,1Hz), 8,64 (1H, d, J=2,1Hz).

Se preparó el siguiente compuesto tal como anteriormente.

5-Benciloxi-6-[5-(4-fluorofeniloxi)piridin-2-il]-2-metil-1*H*-pirimidin-4-ona

30 RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 2,59 (3H, s), 5,21 (2H, s), 7,00-7,14 (4H, m), 7,21-7,31 (6H, m), 7,93 (1H, d, J=9,0Hz), 8,49 (1H, d, J=2,7Hz).

5-Benciloxi-6-[5-(4-fluorobencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2-metil-1*H*-pirimidin-4-ona

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 2,55 (3H, s), 4,23 (2H, s), 5,36 (2H, s), 7,23-7,40 (6H, m), 12,61 (1H, s.a.).

35 (G-7) A una disolución del compuesto G-6 anteriormente mencionado (102 mg, 0,25 mmoles) en tetrahidrofurano (2 ml)-alcohol metílico (2 ml), se le añadió paladio sobre carbono al 10% (13 mg) y se agitó la mezcla bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadieron cloroformo (8 ml) y alcohol metílico (3 ml) a la disolución. Se disolvió el cristal precipitado en la disolución y se separó el catalizador con filtración. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se recristalizó el residuo cristalino en *N,N*-dimetilformamida dando 6-[5-(4-fluorobencil)piridin-2-il]-5-hidroxi-2-metil-1*H*-pirimidin-4-ona (47 mg, rendimiento: 59%).

Punto de fusión: >300°C

40 Análisis elemental como C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Calc. (%) C, 65,59; H, 4,53; N, 13,50; F, 6,10.

Hallado (%) C, 65,57; H, 4,44; N, 13,50; F, 5,82.

RMN(DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,27 (3H, s), 4,07 (3H, s), 7,15 (2H, similar a t J=9Hz), 7,30-7,38 (2H, m), 7,93 (1H, dd, J=1,8Hz, 8,1Hz), 8,23 (1H, d, J=8,1Hz), 8,59 (1H, d, J=1,8Hz), 12,41 (1H, s.a.), 13,82 (1H, s.a.).

45 Se preparó el siguiente compuesto tal como anteriormente.

6-[5-(4-Fluorofeniloxi)piridin-2-il]-5-hidroxi-2-metil-1*H*-pirimidin-4-ona (G-7-a)

Punto de fusión: 255-256°C

Análisis elemental como C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 0,5H<sub>2</sub>O

Calc. (%) C, 59,63; H, 4,07; N, 13,04; F, 5,89.

Hallado (%) C, 59,71; H, 4,04; N, 12,93; F, 5,74.

RMN(DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,28 (3H, s), 7,22-7,36 (4H, m), 7,68 (1H, dd, J=3Hz, 9Hz), 8,29 (1H, d, J=9Hz), 8,47 (1H, d, J=3Hz), 12,43 (1H, s.a.), 13,23 (1H, s.a.).

5 6-[5-(4-Fluorobencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-5-hidroxi-2-metil-1*H*-pirimidin-4-ona (G-7-b)

Punto de fusión: 283-286°C

Análisis elemental como C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

Calc. (%) C, 55,63; H, 3,67; N, 18,54; F, 6,29.

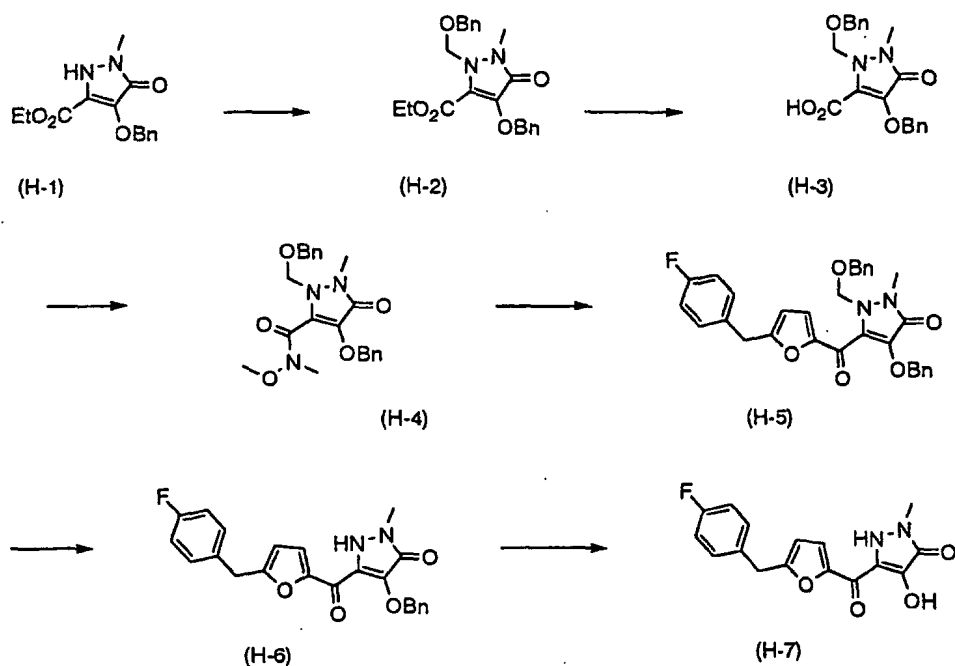
Hallado (%) C, 55,61; H, 3,69; N, 18,36; F, 5,99.

10 RMN(DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,25 (3H, s), 4,37 (2H, s), 7,20 (2H, similar a t J=9Hz), 7,36-7,42 (2H, m).

Compuestos de grupo H (compuestos de referencia)

Compuesto H-7

3-Hidroxi-1-isopropil-4-(6-fenilpirimidin-4-il)-1,5-dihidropirrol-2-ona



15 (H-1) Según el método descrito en la referencia (Tetrahedron 1997, 53(15), 5617), se sintetizó éster etílico de 4-benciloxi-1-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-carboxilato.

Punto de fusión: 131-133°C

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,39(3H, t, J=7,0Hz), 3,58(3H, s), 4,40(2H, q, J=7,0Hz), 5,03(2H, s), 7,33-7,39(5H, m).

20 (H-2) A una disolución de hidruro de sodio (856 mg, 21,4 mmoles) y dimetilformamida (25 ml), se le añadió el compuesto H-1 anteriormente mencionado (4,93 g, 17,8 mmoles) y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadió a la misma clorometoximetilbenceno (3,35 g, 21,4 mmoles) con enfriamiento con hielo y se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Se añadió a la misma la disolución acuosa de cloruro de amonio para detener la reacción y se extrajo la mezcla con dietil éter. Se lavó el extracto y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida dando éster etílico de 4-benciloxi-2-benciloximetil-1-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-carboxilato (6,68 g, rendimiento: 95%).

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,40(3H, t, J=7,0Hz), 3,67(3H, s), 4,42(2H, q, J=7,0Hz), 4,73(2H, s), 5,05(2H, s), 5,33(2H, s), 7,26-7,44(10H, m).

(H-3) A una disolución del compuesto H-2 anteriormente mencionado (6,68 g, 16,8 mmoles) en alcohol metílico (50 ml), se le añadió disolución acuosa de hidróxido de litio 1 N (25,3 ml, 25,3 mmoles). Se calentó la mezcla hasta 60°C y se agitó durante 2 horas. Se evaporó el alcohol metílico a presión reducida y se lavó la fase de agua con dietil éter. Se acidificó la disolución acuosa con ácido cítrico y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó y se evaporó el disolvente dando ácido 4-benciloxi-2-benciloximetil-1-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico (5,28 g, rendimiento: 85%).

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,63(3H, s), 4,77(2H, s), 4,98(2H, s), 5,34(2H, s), 7,25-7,38(10H, m).

(H-4) Se agitó una disolución del producto H-3 anteriormente mencionado (5,28 g, 14,3 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (189 mg, 1,4 mmoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (3,3 g, 17,2 mmoles), N,O-dimetilhidroxilamina (1,68 g, 17,2 mmoles) y trietilamina (1,74 g, 17,2 mmoles) en dimetilformamida (50 ml) a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió a la misma agua para detener la reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo=1:1-1:2) dando metoxi-metilamida del ácido 4-benciloxi-2-benciloximetil-1-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico (3,89 g, rendimiento: 66%).

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,37(3H, s), 3,63(3H, s), 3,76(3H, s), 4,75(2H, s), 5,12(2H, s), 5,32(2H, s), 7,26-7,37(10H, m).

(H-5) A una disolución de 2-bromo-5-(4-fluorobencil)furano (2,41 g, 9,45 mmoles) sintetizado según el método del ejemplo A-6 en THF (60 ml), se le añadieron n-butil-litio (9,45 mmoles) a -78°C y luego una disolución del compuesto H-4 anteriormente mencionado (3,89 g, 9,45 mmoles) en THF (10 ml). Se añadió a la misma la disolución acuosa de cloruro de amonio para detener la reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo=3:1-1:2) dando 4-benciloxi-1-benciloximetil-5-[5-(4-fluorobencil)furano-2-carbonil]-2-metil-1,2-dihidropirazol-3-ona (2,36 g, rendimiento: 47%).

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,67(3H, s), 4,07(2H, s), 4,76(2H, s), 5,10(2H, s), 5,37(2H, s), 6,10(1H, d, J=3,6Hz), 6,97-7,03 (2H, m), 7,21-7,36(10H, m), 7,45-7,48(2H, m), 7,69(1H, d, J=3,4Hz).

(H-6) A una disolución del compuesto H-5 anteriormente mencionado (2,36 g, 4,48 mmoles) en dioxano (205 ml), se le añadió disolución acuosa de ácido clorhídrico 6 N (20 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo=1:1-0:1) dando 4-benciloxi-5-[5-(4-fluorobencil)furano-2-carbonil]-2-metil-1,2-dihidropirazol-3-ona (1,56 g, rendimiento:86%).

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,61(3H, s), 4,06(2H, s), 5,09(2H, s), 6,11(1H, d, J=3,7Hz), 7,98-7,03(2H, m), 7,21-7,42(7H, m), 7,71(1H, d, J=3,1Hz).

(H-7) A una disolución del compuesto H-6 anteriormente mencionado (837 mg, 2,1 mmoles) en ácido acético (10 ml), se le añadió disolución acuosa de bromuro de hidrógeno al 47% (10 ml) y se agitó la mezcla a 50°C durante 1 hora. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se disolvió el residuo en acetato de etilo, se lavó con agua y se secó. Se lavó el cristal precipitado obtenido evaporando el disolvente a presión reducida con n-hexano-acetato de etilo (2:1) dando 3-hidroxi-1-isopropil-4-(6-fenetilpirimidin-4-il)-1,5-dihidropirrol-2-ona (476 mg, rendimiento: 72%).

Punto de fusión: 156-159°C

Análisis elemental como C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

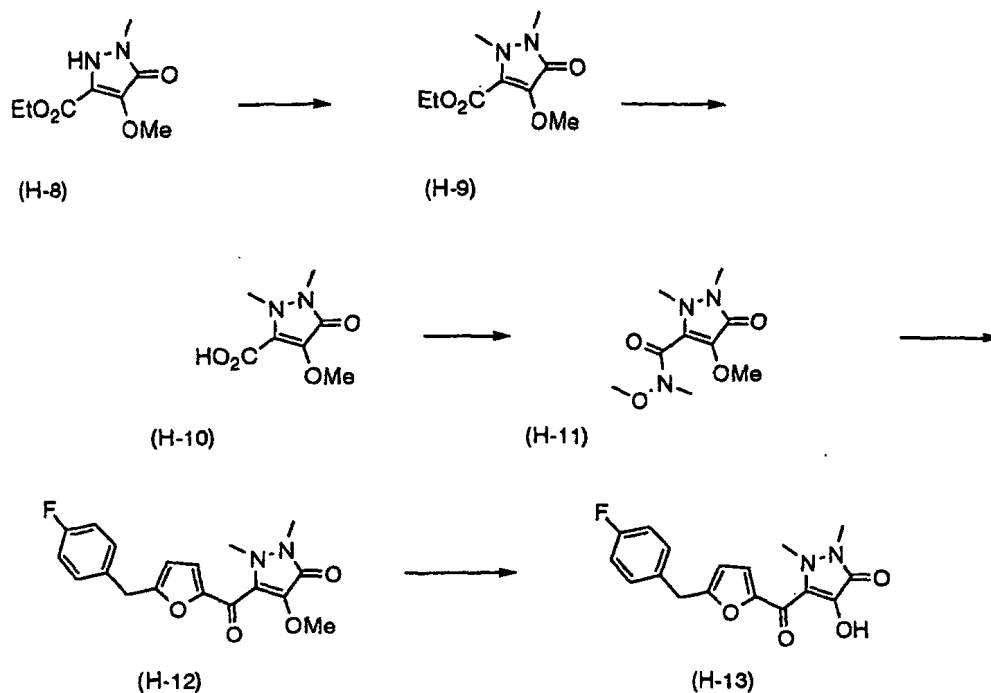
Calc. (%) C, 60,76; H, 4,14; N, 8,86; F, 6,01.

Hallado (%) C, 60,94; H, 4,16; N, 8,66; F, 5,86.

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,77(3H, s), 4,09(2H, s), 6,21(1H, d, J=3,7Hz), 6,99-7,05(2H, m), 7,26-7,32(2H, m), 8,00(1H, d, J=3,7Hz).

Compuesto H-13

5-[5-(4-Fluorobencil)furano-2-carbonil]-4-hidroxi-1,2-dimetil-1,2-dihidropirazol-3-ona



(H-8) Según el método descrito en la referencia (Tetrahedron 1997, 53(15), 5617), se sintetizó éster etílico de 4-metoxi-1-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxilato.

Punto de fusión: 99-100°C

- 5 RMN(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1,37(3H, t, J=7,0Hz), 3,67(3H, s), 3,84(3H, s), 4,38(2H, q, J=7,0Hz).

(H-9) Usando el compuesto H-8 anteriormente mencionado y yodometano según el método sintético de (H-2), se sintetizó éster etílico de 4-metoxi-1,2-dimetil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxilato.

RMN(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1,41(3H, t, J=7,0Hz), 3,68(3H, s), 3,87(3H, s), 4,09(3H, s), 4,41(2H, q, J=7,0Hz).

- 10 (H-10) Usando el compuesto H-9 anteriormente mencionado según el método sintético de (H-3), se sintetizó el producto bruto de ácido 4-metoxi-1,2-dimetil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico.

(H-11) Usando el producto H-10 bruto anteriormente mencionado según el método sintético de (H-4), se sintetizó metoxi-metil-amida del ácido 4-metoxi-1,2-dimetil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico.

RMN(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3,39(3H, s), 3,63(3H, s), 3,77(3H, s), 3,83(3H, s), 4,07(3H, s).

- 15 (H-12) Usando el producto H-11 anteriormente mencionado según el método sintético de (H-5), se sintetizó 5-[5-(4-fluorobencil)furan-2-carbonil]-4-metoxi-1,2-dimetil-1,2-dihidropirazol-3-ona.

Punto de fusión: 111-113°C

RMN(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3,69(3H, s), 3,89(3H, s), 4,06(2H, s), 4,11(3H, s), 6,09(1H, d, J=3,7Hz), 6,97-7,03(2H, m), 7,21-7,26(2H, m), 7,66(1H, d, J=3,7Hz).

- 20 (H-13) Se calentaron el compuesto H-12 anteriormente mencionado (750 mg, 2,18 mmoles) y clorhidrato de piridina (7,5 g) hasta 150°C durante 12 minutos. Se añadió a los mismos agua para detener la reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se recristalizó el cristal precipitado en n-hexano-acetato de etilo (2:1) dando 5-[5-(4-fluorobencil)furan-2-carbonil]-4-hidroxi-1,2-dimetil-1,2-dihidropirazol-3-ona (250 mg, rendimiento: 35%).

Punto de fusión: 110-111°C

- 25 Análisis elemental como C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Calc. (%) C, 61,82; H, 4,58; N, 8,48; F, 5,75.

Hallado (%) C, 61,82; H, 4,46; N, 8,41; F, 5,64.

RMN(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3,68(3H, s), 3,92(3H, s), 4,06(2H, s), 6,12(1H, d, J=3,4Hz), 6,97-7,03(2H, m), 7,21-7,26(2H, m), 7,71(1H, d, J=3,7Hz).

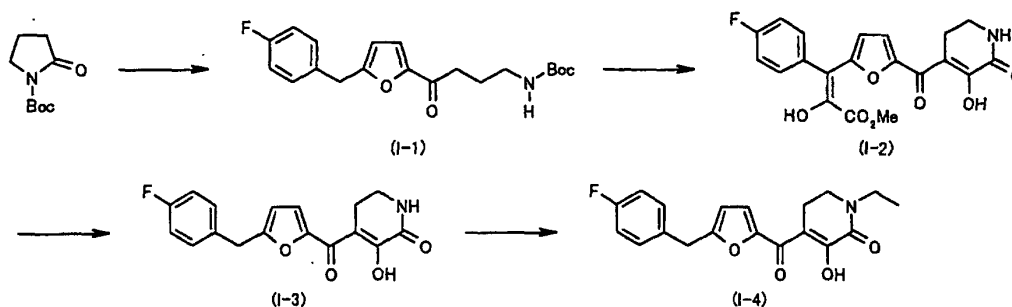
Compuestos de grupo I (compuestos de referencia)

Compuesto I-3

5 4-[5-(4-Fluorobencil)furano-2-carbonil]-3-hidroxi-5,6-dihidro-1H-piridin-2-ona

Compuesto I-4

1-Etil-4-[5-(4-fluorobencil)furano-2-carbonil]-3-hidroxi-5,6-dihidro-1H-piridin-2-ona



(I-1) Se suspendió cloruro de aluminio (2,96 g, 22,2 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml) y se añadió al mismo borohidruro de sodio (1,41 g, 37,3 mmoles) con enfriamiento con hielo. Tras agitar durante 10 minutos, se añadió al mismo (5-bromofuran-2-il)-(4-fluorofenil)metanona (2,00 g, 7,43 mmoles) y se sometió a reflujo la mezcla con calentamiento durante 20 minutos. Tras enfriar, se añadió gota a gota agua (60 ml) a la disolución y se extrajo la mezcla con dietil éter. Se lavó el extracto y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida dando 2-bromo-5-(4-fluorobencil)furano. Se disolvió este residuo en tetrahidrofurano (40 ml) y se añadió gota a gota n-butil-litio (5,20 ml, 8,16 mmoles) a -78°C. Tras 5 minutos, se añadió al mismo éster terc-butílico del ácido 2-oxopirrolidin-1-carboxílico (2,76 g, 14,9 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) conocido por la referencia (Tetrahedron Lett., 36, 8949-8952 (1995)) y se agitó la mezcla durante 2 horas. Se añadió la disolución acuosa de cloruro de amonio saturada a la disolución para detener la reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=3:1) dando éster terc-butílico del ácido {4-[5-(4-fluorobencil)furano-2-il]-4-oxobutil}carbámico (1,95 g, rendimiento: 73%).

RMN(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1,42(9H, s), 1,89(2H, m), 2,81(2H, t, J=7,2Hz), 3,19(2H, m), 4,01(2H, s), 4,64(1H, sa), 6,09(1H, d, J=3,5Hz), 7,01(2H, m), 7,10(1H, d, J=3,5Hz), 7,21(2H, m).

(I-2) A una disolución del compuesto I-1 anteriormente mencionado (900 mg, 2,49 mmoles) y oxalato de dimetilo (881 mg, 7,46 mmoles) en tolueno (20 ml), se le añadió etóxido de sodio (5,00 mmoles, disolución en alcohol metílico al 28%) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió ácido clorhídrico 5 N (5 ml) a la disolución para detener la reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo-tetrahidrofurano. Se lavó el extracto y se secó y se evaporó el disolvente a presión reducida dando el producto bruto de éster metílico del ácido 3-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-3-[5-(5-hidroxi-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-carbonil)furano-2-il]propenoico.

(I-3) A una disolución del producto bruto del compuesto I-2 anteriormente mencionado en tetrahidrofurano (50 ml), se le añadió disolución acuosa de hidróxido de litio 1 N (20 ml) a 60°C y se agitó la mezcla durante 2 horas. Se añadió ácido clorhídrico 5 N (4 ml) a la disolución para detener la reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se recristalizó el cristal precipitado obtenido en alcohol metílico dando 4-[5-(4-fluorobencil)furano-2-carbonil]-3-hidroxi-5,6-dihidro-1H-piridin-2-ona (138 mg, rendimiento: 18%).

Punto de fusión: 166-168°C

Análisis elemental como C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>FNO<sub>4</sub>

Calc. (%) C, 64,76; H, 4,48; N, 4,44; F, 6,03.

Hallado (%) C, 64,51; H, 4,55; N, 4,41; F, 5,88.

RMN(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2,96(2H, t, J=6,8Hz), 3,46(2H, dt, J=2,9, 6,8Hz), 4,05(2H, s), 6,22(1H, d, J=3,5Hz), 6,57(1H, sa), 7,03(2H, m), 7,21(2H, m), 7,29(1H, d, J=3,5Hz), 14,75(1H, sa).

(I-4) A una disolución del compuesto I-3 anteriormente mencionado (336 mg, 1,07 mmoles) y bromoetano (0,320 ml, 4,29 mmoles) en tetrahidrofurano (27 ml), se le añadió una disolución de bis(trimetilsilil)amida de potasio (2,70 mmoles, disolución en tolueno 0,5 M) y se sometió a reflujo la mezcla con calentamiento durante 2,5 horas. Se añadió ácido clorhídrico 2 N (30 ml) a la disolución para detener la reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:alcohol metílico=50:1) dando 1-etil-4-[5-(4-fluorobencil)furano-2-carbonil]-3-hidroxi-5,6-dihidro-1H-piridin-2-ona (184 mg, rendimiento: 50%).

10 RMN(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1,21(3H, t, J=7,2Hz), 2,92(2H, t, J=6,8Hz), 3,56(2H, t, J= 6,8Hz), 3,56(2H, q, J=7,2Hz), 4,04(2H, s), 6,21(1H, d, J=3,3Hz), 7,03(2H, m), 7,21(2H, m), 7,26(1H, d, J=3,3Hz), 14,51(1H, sa).

Se preparó el siguiente compuesto tal como anteriormente.

(I-4-a) 4-[5-(4-Fluorobencil)furano-2-carbonil]-3-hidroxi-1-metil-5,6-dihidro-1H-piridin-2-ona

15 RMN(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2,94(2H, t, J=6,6Hz), 3,11(3H, s), 3,46(2H, t, J= 6,6Hz), 4,04(2H, s), 6,21(1H, d, J=3,3Hz), 7,03 (2H, m), 7,21(2H, m), 7,26(1H, d, J=3,3Hz), 14,55(1H, sa).

(I-4-b) 4-[5-(4-Fluorobencil)furano-2-carbonil]-3-hidroxi-1-(2-metoxietil)-5,6-dihidro-1H-piridin-2-ona

RMN(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2,91(2H, t, J=6,6Hz), 3,55(2H, t, J= 6,6Hz), 3,61(3H, s), 3,56-3,70(4H, m), 4,04(2H, s), 6,20(1H, d, J=4,5Hz), 7,02(2H, m), 7,21(2H, m), 7,26(1H, d, J=4,5Hz), 14,64(1H, sa).

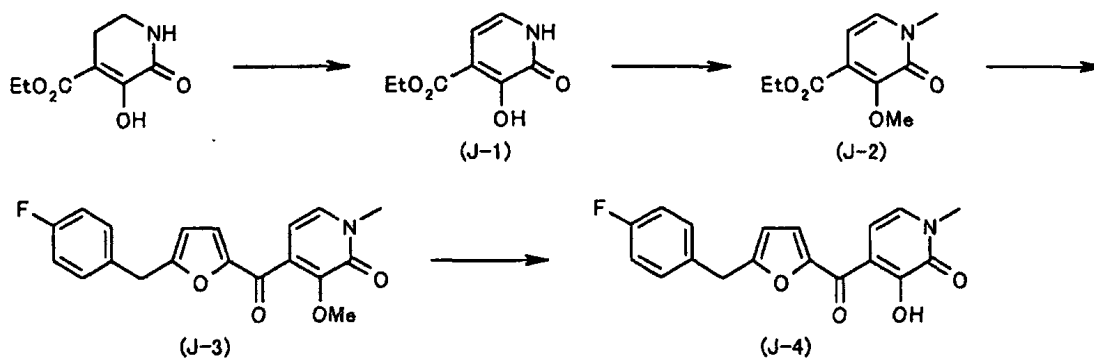
(I-4-c) 4-[5-(4-Fluorobencil)furano-2-carbonil]-3-hidroxi-1-(2-hidroxietil)-5,6-dihidro-1H-piridin-2-ona

20 RMN(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2,95(2H, t, J=6,6Hz), 3,56(2H, t, J= 6,6Hz), 3,66(2H, t, J=4,8Hz), 3,86(2H, t, J=4,8Hz), 4,04(2H, s), 6,21(1H, d, J=3,3Hz), 7,02(2H, m), 7,21(2H, m), 7,26(1H, d, J=3,3Hz), 14,71(1H, sa).

Compuestos de grupo J (compuestos de referencia)

Compuesto J-4

4-[5-(4-Fluorobencil)furano-2-carbonil]-3-hidroxi-1-metil-1H-piridin-2-ona



25 (J-1) Se sometió a reflujo una suspensión de éster etílico de 5-hidroxi-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-carboxilato (5,32 g, 28,7 mmoles) conocido por la referencia (Org. Prep. Proced. Int., 29, 330-335 (1997)) y paladio sobre carbono al 10% (1,18 g) en xileno (100 ml) con calentamiento durante 21 horas. Se diluyó la disolución con cloroformo-alcohol metílico y se eliminó el paladio sobre carbono con filtración. Se evaporó el disolvente a presión reducida dando un producto bruto de éster etílico de 3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxilato.

30 (J-2) A una disolución de producto bruto del compuesto J-1 anteriormente mencionado y carbonato de potasio (20,28 g, 143,8 mmoles) en dimetilformamida (90 ml), se le añadió yodometano (7,20 ml, 116 mmoles) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla a 50°C durante 3 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1 N (135 ml) a la disolución para detener la reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó y se evaporó el disolvente a presión reducida dando éster etílico de 3-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxilato (2,69 g, rendimiento: 44%).

35 RMN(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1,39(3H, t, J=7,2Hz), 3,57(3H, s), 4,01(3H, s), 4,36(2H, q, J=7,2Hz), 6,33(1H, d, J=6,9Hz), 7,07 (1H, d, J=6,9Hz).

(J-3) Se suspendió cloruro de aluminio (4,84 g, 36,3 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml) y se añadió al mismo borohidruro de sodio (2,28 g, 60,3 mmoles) con enfriamiento con hielo. Tras agitar durante 10 minutos, se añadió al mismo (5-bromofuran-2-il)-(4-fluorofenil)metanona (3,25 g, 12,1 mmoles) y se sometió a reflujo la mezcla con calentamiento durante 20 minutos. Tras enfriar, se añadió gota a gota agua (100 ml) a la disolución y se extrajo la mezcla con dietil éter. Se lavó el extracto y se secó y se evaporó el disolvente a presión reducida dando 2-bromo-5-(4-fluorobencil)furano. Se disolvió este residuo en tetrahidrofurano (50 ml) y se añadió gota a gota al mismo n-butil-litio (8,00 ml, 12,6 mmoles) a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Tras 10 minutos, se añadió al mismo el compuesto J-2 anteriormente mencionado (2,55 g, 12,1 mmoles) en tetrahidrofurano (25 ml) y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se añadió la disolución acuosa de cloruro de amonio saturada a la disolución para detener la reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se diluyó el residuo con alcohol metílico (50 ml). Se añadió al mismo disolución acuosa de hidróxido de litio 1 N (25 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió ácido clorhídrico 1 N (20 ml) a la disolución para detener la reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=1:2) dando 4-[5-(4-fluorobencil)furano-2-carbonil]-3-metoxi-1-metil-1H-piridin-2-ona (1,09 g, rendimiento: 27%).

RMN( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,60(3H, s), 3,90(3H, s), 4,04(2H, s), 6,11(1H, d,  $J=6,9\text{Hz}$ ), 6,12(1H, d,  $J=3,3\text{Hz}$ ), 7,02(2H, m), 7,05(1H, d,  $J=3,3\text{Hz}$ ), 7,12(1H, d,  $J=6,9\text{Hz}$ ), 7,23(2H, m).

(J-4) A una disolución del compuesto J-3 anteriormente mencionado (518 mg, 1,52 mmoles) en cloruro de metileno (25 ml), se le añadió tribromuro de boro (4,50 mmoles, disolución en cloruro de metileno 1,0 M) a  $-78^{\circ}\text{C}$  y se agitó la mezcla durante 1,5 horas. Se añadió agua (15 ml) a la disolución para detener la reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se recristalizó el cristal precipitado en etanol dando 4-[5-(4-fluorobencil)furano-2-carbonil]-3-hidroxi-1-metil-1H-piridin-2-ona (279 mg, rendimiento: 56%).

Punto de fusión:  $145-147^{\circ}\text{C}$

Análisis elemental como  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{FNO}_4$

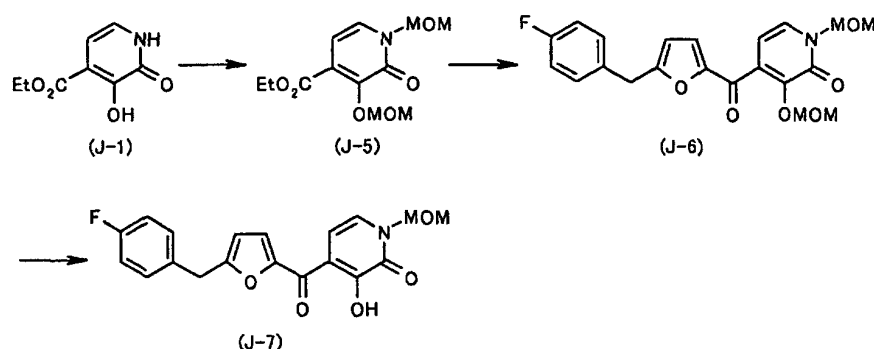
Calc. (%) C, 66,05; H, 4,31; N, 4,28; F, 5,80.

Hallado (%) C, 65,87; H, 4,32; N, 4,13; F, 5,58.

RMN( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,63(3H, s), 4,07(2H, s), 6,20(1H, d,  $J=3,9\text{Hz}$ ), 6,57(1H, d,  $J=7,2\text{Hz}$ ), 6,83(1H, d,  $J=7,2\text{Hz}$ ), 7,03 (2H, m), 7,24(2H, m), 7,29(1H, d,  $J=3,9\text{Hz}$ ), 9,94(1H, sa).

Compuesto J-7

4-[5-(4-Fluorobencil)furano-2-carbonil]-3-hidroxi-1-metoximetil-1H-piridin-2-ona



(J-5) A una disolución del compuesto J-1 anteriormente mencionado (3,66 g, 20 mmoles) en dimetilformamida (80 ml), se le añadió hidruro de sodio (2,40 g, 60 mmoles) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla durante 20 minutos. Se añadió gota a gota a la misma clorometilmetiléter (4,56 ml, 60 mmoles). Entonces, se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. A una mezcla de acetato de etilo y disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, se le añadió la disolución con enfriamiento con hielo y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=3:1) dando éster etílico de 3-metoximetoxi-1-metoximetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxilato (1,47 g, rendimiento: 26%).

RMN( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,31(3H, t,  $J=7,1\text{Hz}$ ), 3,31(3H, s), 3,48(3H, s), 4,30(2H, q,  $J=7,1\text{Hz}$ ), 5,25(2H, s), 5,32(2H, s), 6,32(1H, d,  $J=7,3\text{Hz}$ ), 7,12(1H, d,  $J=7,3\text{Hz}$ ).



(J-6) Se suspendió cloruro de aluminio (3,25 g, 24,4 mmoles) en tetrahidrofurano (22 ml) y se añadió al mismo borohidruro de sodio (1,54 g, 40,7 mmoles) con enfriamiento con hielo. Tras agitar durante 10 minutos, se añadió al mismo (5-bromofuran-2-il)-(4-fluorofenil)metanona (2,19 g, 8,13 mmoles) y se sometió a reflujo la mezcla con calentamiento durante 30 minutos. Tras enfriar, se añadió gota a gota agua (40 ml) a la disolución y se extrajo la mezcla con dietil éter. Se lavó el extracto y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida dando el producto purificado bruto (2,22 g) de 2-bromo-5-(4-fluorobencil)furano. Se disolvió este residuo en tetrahidrofurano (30 ml) y se añadió gota a gota al mismo n-butil-litio (5,18 ml, 8,13 mmoles) a -78°C. Tras agitar durante 10 minutos, se añadió al mismo una disolución del compuesto J-5 anteriormente mencionado (1,47 g, 5,42 mmoles) en tetrahidrofurano (3 ml) y se agitó la mezcla durante 90 minutos. Se añadieron disolución acuosa de cloruro de amonio y agua a la disolución a -78°C y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo a partir de n-hexano-acetato de etilo=3:1) dando 4-[5-(4-fluorobencil)furano-2-carbonil]-3-metoximetoxi-1-metoximetil-1H-piridin-2-ona (735 mg, rendimiento: 34%).

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,25(3H, s), 3,43(3H, s), 4,05(2H, s), 5,25(2H, s), 5,35(2H, s), 6,16(1H, d, J=3,4Hz), 6,20(1H, d, J=7,0Hz), 6,98-7,04(2H, m), 7,11(1H, d, J=3,7Hz), 7,20-7,29(3H, m).

(J-7) A una disolución del compuesto J-6 anteriormente mencionado (141 mg, 0,35 mmoles) en etanol (5 ml), se le añadió ácido clorhídrico 3 N (5 ml) y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se neutralizó la disolución con disolución acuosa de hidróxido de sodio y disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se recristalizó el cristal precipitado obtenido en diisopropiléter y etanol y se secó a presión reducida dando 4-[5-(4-fluorobencil)furano-2-carbonil]-3-hidroxi-1-metoximetil-1H-piridin-2-ona (52 mg, rendimiento: 42%).

Punto de fusión: 128-130°C

Análisis elemental como C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>FNO<sub>5</sub>

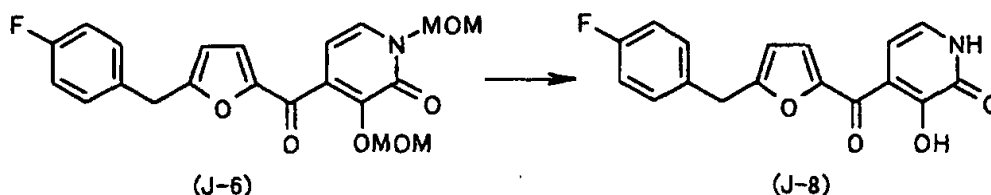
Calc. (%) C, 63,86; H, 4,51; N, 3,92; F, 5,32.

Hallado (%) C, 63,35; H, 4,43; N, 3,79; F, 5,07.

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,42(3H, s), 4,08(2H, s), 5,38(2H, s), 6,21(1H, d, J=3,7Hz), 6,64(1H, d, J=7,6Hz), 6,95(1H, d, J=7,6Hz), 7,01-7,06(2H, m), 7,22-7,27(2H, m), 7,32(1H, d, J=3,7Hz).

Compuesto J-8

4-[5-(4-Fluorobencil)furano-2-carbonil]-3-hidroxi-1H-piridin-2-ona



(J-8) A una disolución del compuesto J-6 anteriormente mencionado (685 mg, 1,71 mmoles) en cloruro de metileno (15 ml), se le añadió disolución de tribromuro de boro-cloruro de metileno (5,13 ml) a -78°C. Se agitó la mezcla durante 90 minutos, se calentó hasta 0°C y entonces se agitó durante 20 minutos. Se añadió agua a la disolución con enfriamiento con hielo y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó. Se evaporó el disolvente. Se lavó el cristal precipitado obtenido con cloroformo, se recristalizó en etanol y se secó a presión reducida dando 4-[5-(4-fluorobencil)furano-2-carbonil]-3-hidroxi-1H-piridin-2-ona (301 mg, rendimiento: 56%).

Punto de fusión: 229-231°C

Análisis elemental como C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>FNO<sub>4</sub>

Calc. (%) C, 65,18; H, 3,86; N, 4,47; F, 6,06.

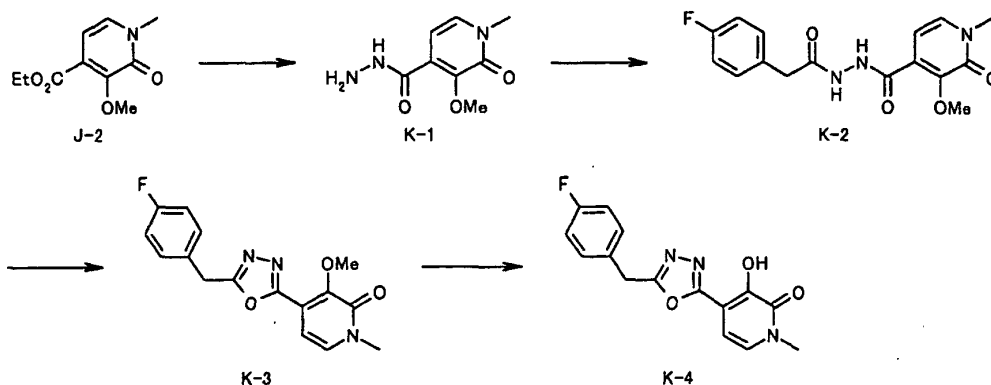
Hallado (%) C, 63,80; H, 3,75; N, 4,37; F, 5,77; Cl, 0,87.

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4,15(2H, s), 6,14(1H, d, J=6,7Hz), 6,44(1H, d, J=3,7Hz), 6,97(1H, d, J=6,7Hz), 7,19-7,25(3H, m), 7,35-7,40(2H, m), 9,76(1H, sa), 11,98(1H, sa).

Compuestos de grupo K

Compuesto K-4

## 4-[5-(4-fluorobencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-hidroxi-1-metil-1H-piridin-2-ona



5 (K-1) A una disolución del compuesto J-2 (1,00 g, 4,73 mmoles) en etanol (5 ml), se le añadió monohidrato de hidrazina (1 ml) y se sometió a reflujo la mezcla con calentamiento durante 1 hora. Se evaporó el disolvente a presión reducida dando producto bruto de hidrazida del ácido 3-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxílico.

10 (K-2) A una suspensión de producto bruto del compuesto K-1 anteriormente mencionado, ácido 4-fluorofenilacético (1,12 g, 7,12 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (132 mg, 0,977 mmoles) en dimetilformamida (10 ml), se le añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,36 g, 7,09 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió agua (20 ml) a la disolución para detener la reacción y se extrajo la mezcla con cloroformo. Se lavó el extracto y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo) dando N'-[2-(4-fluorofenil)acetil]-hidrazida del ácido 3-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxílico (919 mg, rendimiento: 58%)

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,57(3H, s), 3,66(3H, s), 4,22(2H, s), 6,72(1H, d, J=7,2Hz), 7,04(2H, m), 7,12(1H, d, J=7,2Hz), 7,30(2H, m).

15 (K-3) Al compuesto K-2 anteriormente mencionado (916 mg, 2,75 mmoles), se le añadió ácido polifosfórico (18 g) y se agitó la mezcla a 150°C durante 1 hora. Se añadió agua helada (50 g) a la disolución y se lavó el cristal precipitado obtenido con agua y se recristalizó en etanol dando 4-[5-(4-fluorobencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-metoxi-1-metil-1H-piridin-2-ona (498 mg, rendimiento: 58%).

20 RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,59(3H, s), 4,01(3H, s), 4,28(2H, s), 6,69(1H, d, J=7,2Hz), 7,05(2H, m), 7,13(1H, d, J=7,2Hz), 7,35(2H, m).

25 (K-4) A una disolución del compuesto K-3 anteriormente mencionado (261 mg, 0,828 mmoles) en cloruro de metileno (25 ml), se le añadió tribromuro de boro (2,40 mmoles, disolución en cloruro de metileno 1,0 M) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla durante 75 minutos. Se añadió agua (10 ml) a la disolución para detener la reacción y se extrajo la mezcla con cloroformo. Se lavó el extracto y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se recristalizó el cristal precipitado obtenido en cloroformo-alcohol metílico dando 4-[5-(4-fluorobencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-hidroxi-1-metil-1H-piridin-2-ona (200 mg, rendimiento: 80%).

Punto de fusión: 216-218°C

Análisis elemental como C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>(CHCl<sub>3</sub>)<sub>0,04</sub>

Calc. (%) C, 59,02; H, 3,97; N, 13,73; Cl, 1,39; F, 6,21.

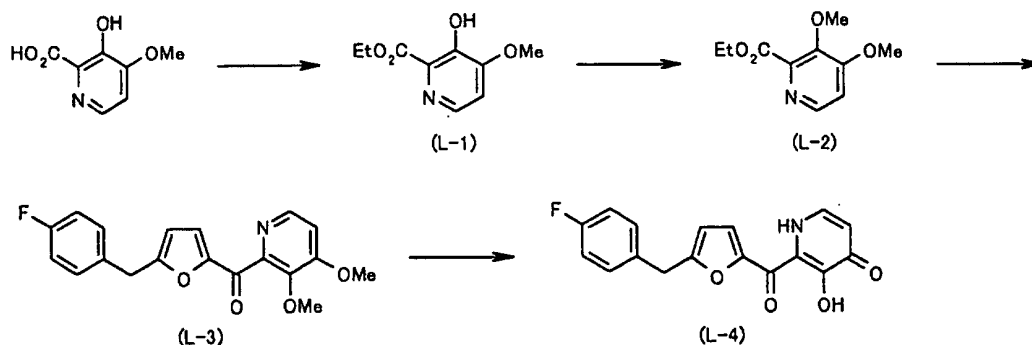
30 Hallado (%) C, 59,10; H, 3,92; N, 13,68; Cl, 1,20; F, 6,13.

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,52(3H, s), 4,37(2H, s), 6,56(1H, d, J=7,5Hz), 7,19(2H, m), 7,27(1H, d, J=7,5Hz), 7,41(2H, m), 10,37(1H, sa).

Compuestos de grupo L (compuestos de referencia)

Compuesto L-4

35 2-[5-(4-fluorobencil)furan-2-carbonil]-3-hidroxi-1H-piridin-4-ona



(L-1) A una disolución de ácido 3-hidroxi-4-metoxipiridin-2-carboxílico (2,85 g, 16,8 mmoles) en etanol (60 ml) conocido por la referencia (Tetrahedron, 54, 12745-12774 (1998)), se le añadió ácido sulfúrico fuerte (1 ml) y se sometió a reflujo la mezcla con calentamiento durante 75 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se añadieron agua (60 ml) y carbonato de potasio (1,6 g) al residuo obtenido para neutralizarlo y se extrajo la mezcla con cloroformo. Se lavó el extracto y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida dando éster etílico de 3-hidroxi-4-metoxipiridin-2-carboxilato (2,06 g, rendimiento: 62%).

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,49(3H, t, J=7,2Hz), 3,97(3H, s), 4,54(2H, q, J=7,2Hz), 6,94(1H, d, J=5,1Hz), 8,19(1H, d, J=5,1Hz), 11,01(1H, sa).

(L-2) A una disolución del compuesto L-1 anteriormente mencionado (2,05 g, 10,4 mmoles) y carbonato de potasio (2,85 g, 20,6 mmoles) en dimetilformamida (40 ml), se le añadió sulfato de dimetilo (1,45 ml, 15,3 mmoles) y se agitó la mezcla a 80°C durante 2 horas. Se añadieron ácido clorhídrico 1 N (30 ml) y agua (50 ml) a la disolución para detener la reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo=1:1) dando éster etílico de 3,4-dimetoxipiridin-2-carboxilato (1,08 g, rendimiento: 49%).

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,43(3H, t, J=7,2Hz), 3,93(3H, s), 3,95(3H, s), 4,45(2H, q, J=7,2Hz), 6,95(1H, d, J=5,4Hz), 8,32 (1H, d, J=5,4Hz).

(L-3) Se suspendió cloruro de aluminio (3,06 g, 22,9 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml). Se añadió al mismo borohidruro de sodio (1,45 g, 38,3 mmoles) con enfriamiento con hielo. Se agitó la mezcla durante 10 minutos. Se añadió al mismo (5-bromofuran-2-il)-(4-fluorofenil)metanona (2,05 g, 7,62 mmoles) y se sometió a reflujo la mezcla con calentamiento durante 20 minutos. Tras enfriar, se añadió gota a gota agua (60 ml) a la disolución y se extrajo la mezcla con dietil éter. Se lavó el extracto y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida dando 2-bromo-5-(4-fluorobencil)furano. Se disolvió este residuo en tetrahidrofurano (35 ml). Se añadió gota a gota al mismo n-butil-litio (4,90 ml, 7,64 mmoles) a -78°C. Tras 10 minutos, se añadió al mismo una disolución de tetrahidrofurano (15 ml) del compuesto L-2 anteriormente mencionado (1,07 g, 5,07 mmoles) y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se añadió la disolución acuosa de cloruro de amonio saturada a la disolución para detener la reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=1:1) dando (3,4-dimetoxipiridin-2-il)-[5-(4-fluorobencil)furan-2-il]metanona (1,53 g, rendimiento: 90%).

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,90(3H, s), 3,96(3H, s), 4,05(2H, s), 6,09(1H, d, J=3,5Hz), 6,95(1H, d, J=5,6Hz), 7,00(2H, m), 7,03(1H, d, J=3,5Hz), 7,22(2H, m), 8,28(1H, d, J=5,6Hz).

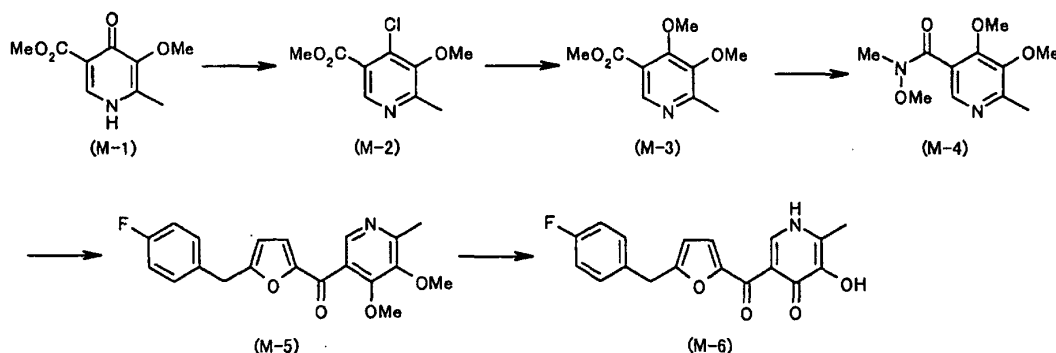
(L-4) A una suspensión del compuesto L-3 anteriormente mencionado (1,48 g, 4,34 mmoles) y yoduro de sodio (5,22 g, 34,8 mmoles) en acetonitrilo (30 ml), se le añadió clorotrimetilsilano (4,40 ml, 34,7 mmoles) y se sometió a reflujo la mezcla con calentamiento durante 3 horas. Se añadieron agua (30 ml) y disolución acuosa de hidrogenosulfato de sodio al 10% (30 ml) a la disolución para detener la reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice. Se evaporó el disolvente de la fracción del producto obtenido eluyendo con acetato de etilo a presión reducida y se cristalizó el cristal precipitado obtenido en tolueno dando 2-[5-(4-fluorobencil)furan-2-carbonil]-3-hidroxi-1H-piridin-4-ona (448 mg, rendimiento: 33%).

RMN(CD<sub>3</sub>OD) δ: 4,10(2H, s), 6,35(1H, d, J=3,6Hz), 6,69(1H, d, J=5,9Hz), 7,05(2H, m), 7,32(2H, m), 7,81(1H, d, J=5,9Hz), 7,84(1H, sa).

Compuestos de grupo M (compuestos de referencia)

Compuesto M-6

5-[5-(4-Fluorobencil)furan-2-carbonil]-3-hidroxi-2-metil-1H-piridin-4-ona



(M-1) Según el método descrito en el documento WO92/02523, se sintetizó éster metílico de 5-metoxi-6-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato.

5 (M-2) Se sometió a reflujo una disolución del compuesto M-1 anteriormente mencionado (980 mg, 5,0 mmoles) en oxiclورو de fósforo (5 ml) con calentamiento durante 30 minutos. Se evaporó el disolvente de la disolución a presión reducida y se neutralizó el residuo con disolución acuosa de hidróxido de sodio. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo y se lavó el extracto y se secó. Se evaporó el disolvente dando producto bruto (738 mg) de éster metílico de 4-cloro-5-metoxi-6-metil-nicotinato.

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,61(3H, s), 3,88(3H, s), 3,96(3H, s), 8,71(1H, s).

10 (M-3) A una disolución del producto M-2 bruto anteriormente mencionado (738 mg) en alcohol metílico (5 ml), se le añadió disolución en alcohol metílico de metilato de sodio (2,49 ml) con enfriamiento con hielo. Tras agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se calentó la mezcla hasta 50°C y se agitó durante 2 horas. Se neutralizó la disolución con disolución acuosa de cloruro de amonio. Se evaporó el alcohol metílico a presión reducida y se extrajo el residuo con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó. Se evaporó el disolvente dando producto bruto  
15 (609 mg) de éster metílico de 4,5-dimetoxi-6-metil-nicotinato.

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,53(3H, s), 3,85(3H, s), 3,92(3H, s), 4,02(3H, s), 8,61(1H, s).

(M-4) Se sometió a reflujo una disolución del producto M-3 bruto anteriormente mencionado (449 mg) en hidróxido de sodio (10 ml) con calentamiento durante 1 hora. Se neutralizó la disolución con ácido clorhídrico y se evaporó el disolvente a presión reducida. A una disolución del residuo en cloruro de metileno (10 ml), se le añadieron clorhidrato de N,O-dimetilhidroxiamina (249 mg, 2,56 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (58 mg, 0,43 mmoles). Se añadieron a la misma trietilamina (357 ul, 2,56 mmoles) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (491 mg, 2,56 mmoles) con enfriamiento con hielo y se calentó la mezcla y se agitó durante 2 horas. Se añadió la disolución acuosa de cloruro de amonio saturada a la disolución y se extrajo la mezcla con cloroformo. Se lavó el extracto y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo=1:1) dando 4,5,N-trimetoxi-6,N-dimetil-nicotinamida (449 mg, rendimiento: 80%).  
20  
25

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,51(3H, s), 3,34(3H, sa), 3,52(3H, sa), 3,83(3H, s), 4,00(3H, s), 8,13(1H s).

(M-5) Se suspendió cloruro de aluminio (2,02 g, 15,0 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml). Se añadió al mismo borohidruro de sodio (851 mg, 22,5 mmoles) con enfriamiento con hielo. Tras agitar durante 10 minutos, se añadió al mismo (5-bromofuran-2-il)-(4-fluorofenil)metanona (2,02 g, 7,5 mmoles) y se sometió a reflujo la mezcla con calentamiento durante 30 minutos. Tras enfriar, se añadió gota a gota agua (20 ml) a la disolución y se extrajo la mezcla con dietil éter. Se lavó el extracto y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida dando 2-bromo-5-(4-fluorobencil)furano (1,74 g, rendimiento: 91%). Se disolvió este residuo (715 mg, 2,80 mmoles) en tetrahidrofurano (9 ml). Se añadió gota a gota al mismo n-butil-litio (1,79 ml, 2,80 mmoles) a -78°C. Tras agitar durante 5 minutos, se añadió al mismo una disolución del compuesto M-4 anteriormente mencionado (449 mg, 1,87 mmoles) en tetrahidrofurano (1 ml) y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadieron la disolución acuosa de cloruro de amonio y agua a la disolución a -78°C y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto y se secó. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo=1:1) dando (4,5-dimetoxi-6-metilpiridin-3-il)-[5-(4-fluorobencil)furano-2-il]-metanona (348 mg, rendimiento: 52%).  
30  
35  
40

RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,54(3H, s), 3,84(3H, s), 3,91(3H, s), 4,05(2H, s), 6,15(1H, d, J=3,7Hz), 6,99-7,06(3H, m), 7,21-7,26(2H, m), 8,26(1H, s).

(M-6) A una disolución del compuesto M-5 anteriormente mencionado (289 mg, 0,81 mmoles) en cloruro de metileno (6 ml), se le añadió disolución en cloruro de metileno de tribromuro de boro (4,05 ml) con enfriamiento con hielo. Se

5 agitó la mezcla a 0°C durante 30 minutos, se calentó hasta temperatura ambiente y entonces se agitó durante 2 horas. Se añadió ácido clorhídrico 2 N (6 ml) a la disolución y se agitó la mezcla durante 10 minutos y se neutralizó con hidrogenocarbonato de sodio. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo y se lavó el extracto y se secó. Se evaporó el disolvente y se lavó el cristal precipitado obtenido con cloroformo, se recristalizó en etanol y se secó a presión reducida dando 5-[5-(4-fluorobencil)furan-2-carbonil]-3-hidroxi-2-metil-1H-piridin-4-ona (123 mg, rendimiento: 46%).

Punto de fusión: 190-192°C

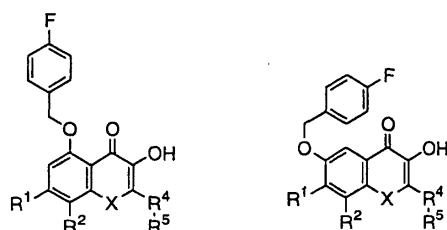
Análisis elemental como C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>FNO<sub>4</sub>

Calc. (%) C, 66,05; H, 4,31; N, 4,28; F, 5,80.

10 Hallado (%) C, 65,17; H, 4,18; N, 4,27; F, 5,56.

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,20(3H, s), 4,08(2H, s), 6,34(1H, d, J=3,7Hz), 7,14-7,20(2H, m), 7,25(1H, d, J=3,7Hz), 7,30-7,35(2H, m), 7,72(1H, s).

Los compuestos de la presente invención incluyen los siguientes compuestos que pueden sintetizarse de una manera similar al de los ejemplos anteriores.

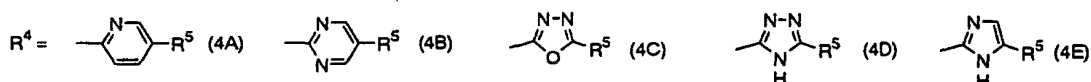


Los sustituyentes de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> de los compuestos anteriores incluyen los siguientes grupos de sustitución.

R<sup>1</sup> = H(1A), Me(1B), OMe(1C), Cl(1D), Ph(1E)

R<sup>2</sup> = H(2A), Me(2B), OMe(2C), Cl(2D), Ph(2E)

X = O(3A), NH(3B)



R<sup>5</sup> = H(5A), Me(5B), OMe(5C), Cl(5D), Ph(5E)

mediante lo cual los compuestos en los que R<sup>5</sup> es OMe(5C) no están abarcados en la presente invención.

Las combinaciones preferibles (R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>) de los sustituyentes del compuesto anterior incluyen las siguientes, mediante lo cual los compuestos en los que R<sup>5</sup> es OMe(5C) no están abarcados en la presente invención.

25 (1A,2A,3A,4A,5A), (1A,2A,3A,4A,5B), (1A,2A,3A,4A,5C), (1A,2A,3A,4A,5D), (1A,2A,3A,4A,5E), (1A,2A,3A,4B,5A), (1A, 2A,3A,4B,5B), (1A,2A,3A,4B,5C), (1A,2A,3A,4B,5D), (1A,2A,3 A,4B,5E), (1A,2A,3A,4C,5A), (1A,2A,3A,4C,5B), (1A,2A, 3A,4C,5C), (1A,2A,3A,4C,5D), (1A, 2A,3A,4C,5E), (1A,2A,3A,4D,5A), (1A,2A,3A,4D,5B), (1A,2A,3A,4D,5C), (1A,2A,3A, 4D,5D), (1A,2A,3A,4D,5E), (1A,2A,3A,4E,5A), (1A,2A,3A,4E,5B), (1A,2A,3A,4E,5C), (1A,2A,3A,4E, 5D), (1A,2A,3A,4E, 5E), (1A,2A,3B,4A,5A), (1A,2A,3B,4A,5B), (1A,2A,3B,4A,5C), (1A,2A,3 B,4A,5D), (1A,2A,3B,4A,5E), (1A,2A,3B,4B,5A), (1A,2A,3B,4B,5B), (1A,2A,3B,4B,5C), (1A, 2A,3B,4B,5D), (1A,2A,3B,4B,5E), (1A,2A,3B,4C,5A), (1A,2A,3B,4C,5B), (1A,2A,3B,4C,5C), (1A,2A,3B,4C,5D), (1A,2A,3B,4C,5E), (1A,2A,3B,4D,5A), (1A,2A,3B,4D,5B), (1A,2A,3B,4D, 5C), (1A, 2A,3B,4D,5D), (1A,2A,3B,4D,5E), (1A,2A,3B,4E,5A), (1A,2A,3B,4E,5B), (1A,2A,3 B,4E,5C), (1A,2A,3B,4E,5D), (1A,2A, 3B,4E,5E), (1A,2B,3A,4A,5A), (1A,2B,3A,4A,5B), (1A, 2B,3A,4A,5C), (1A,2B,3A,4A,5D), (1A,2B,3A,4A,5E), (1A,2B,3A,4B,5A), (1A,2B,3A,4B,5B), (1A,2B,3A,4B,5C), (1A,2B,3A,4B,5D), (1A,2B,3A,4B,5E), (1A,2B,3A,4C,5A), (1A,2B,3A,4C, 5B), (1A,2B,3A,4C,5C), (1A,2B,3A,4C,5D), (1A,2B,3A,4C,5E), (1A,2B,3A,4D,5A), (1A,2B,3 A,4D,5B), (1A,2B,3A,4D, 5C), (1A,2B,3A,4D,5D), (1A,2B,3A,4D,5E), (1A,2B,3A,4E,5A), (1A, 2B,3A,4E,5B), (1A,2B,3A,4E,5C), (1A,2B,3A,4E, 5D), (1A,2B,3A,4E,5E), (1A,2B,3B,4A,5A), (1A,2B,3B,4A,5B), (1A,2B,3B,4A,5C), (1A,2B,3B,4A,5D), (1A,2B,3B,4A,5E), (1A,2B,3B,4B, 5A), (1A,2B,3B,4B,5B), (1A,2B,3B,4B,5C), (1A,2B,3B,4B,5D), (1A,2B,3B,4B,5E), (1A,2B,3 B,4C,5A), (1A,2B,3B,4C,5B), (1A,2B,3B,4C,5C), (1A,2B,3B,4C,5D), (1A,2B,3B,4C,5E), (1A, 2B,3B,4D,5A), (1A,2B,3B,4D,5B), (1A,2B,3B,4D,5C), (1A,2B,3B,4D,5D), (1A,2B,3B,4D,5E), (1A,2B,3B,4E,5A), (1A,2B,3B,4E,5B), (1A,2B,3B,4E,5C), (1A,2B,3B,4E,5D), (1A,2B,3B,4E, 5E), (1A,2C,3A,4A,5A), (1A,2C,3A,4A,5B), (1A,2C,3A,4A,5C), (1A,2C,3A,4A,5D), (1A,2C,3 A,4A,5E), (1A,2C,3A,4B,5A), (1A,2C,3A,4B,5B), (1A,2C,3A,4B,5C),

ES 2 383 262 T3

(1A,2C,3A,4B,5D), (1A, 2C,3A,4B,5E), (1A,2C,3A,4C,5A), (1A,2C,3A,4C,5B), (1A,2C,3A,4C,5C), (1A,2C,3A,4C,5D),  
 (1A,2C,3A,4C,5E), (1A,2C,3A,4D,5A), (1A,2C,3A,4D,5B), (1A,2C,3A,4D,5C), (1A,2C,3A,4D, 5D), (1A,2C,3A,4D,5E),  
 (1A,2C,3A,4E,5A), (1A,2C,3A,4E,5B), (1A,2C,3A,4E,5C), (1A,2C,3 A,4E,5D), (1A,2C,3A,4E,5E), (1A,2C,3B,4A,5A),  
 5 (1A,2C,3B,4A,5B), (1A,2C,3B,4A,5C), (1A, 2C,3B,4A,5D), (1A,2C,3B,4A,5E), (1A,2C,3B,4B,5A), (1A,2C,3B,4B,5B),  
 (1A,2C,3B,4B,5C), (1A,2C,3B,4B,5D), (1A,2C,3B,4B,5E), (1A,2C,3B,4C,5A), (1A,2C,3B,4C,5B), (1A,2C,3B,4C,5C),  
 (1A,2C,3B,4C,5D), (1A,2C,3B,4C,5E), (1A,2C,3B,4D,5A), (1A,2C,3B,4D,5B), (1A,2C,3 B,4D,5C), (1A,2C,3B,4D,5D),  
 (1A,2C,3B,4E,5A), (1A,2C,3B,4E,5B), (1A,2C,3B,4E,5C), (1A,2C,3B,4E,5D), (1A,2C,3B,4E,5E), (1A,2D,3A,4A,5A),  
 10 (1A,2D,3A,4A,5B), (1A,2D,3A,4A,5C), (1A,2D,3A,4A,5D), (1A,2D,3A,4A,5E), (1A,2D,3A,4B,5A),  
 (1A,2D,3A,4B, 5B), (1A,2D,3A,4B,5C), (1A,2D,3A,4B,5D), (1A,2D,3A,4B,5E), (1A,2D,3A,4C,5A), (1A,2D,3 A,4C,5B),  
 (1A,2D,3A,4C,5C), (1A,2D,3A,4C,5D), (1A,2D,3A,4C,5E), (1A,2D,3A,4D,5A), (1A, 2D,3A,4D,5B), (1A,2D,3A,4D,5C),  
 (1A,2D,3A,4D,5D), (1A,2D,3A,4D,5E), (1A,2D,3A,4E,5A), (1A,2D,3A,4E,5B), (1A,2D,3A,4E,5C), (1A,2D,3A,4E,5D),  
 (1A,2D,3A,4E,5E), (1A,2D,3B,4A, 5A), (1A,2D,3B,4A,5B), (1A,2D,3B,4A,5C), (1A,2D,3B,4A,5D), (1A,2D,3B,4A,5E),  
 15 (1A,2D,3B,4B,5A), (1A,2D,3B,4B,5B), (1A,2D,3B,4B,5C), (1A,2D,3B,4B,5D), (1A,2D,3B,4B,5E), (1A, 2D,3B,4C,5A),  
 (1A,2D,3B,4C,5B), (1A,2D,3B,4C,5C), (1A,2D,3B,4C,5D), (1A,2D,3B,4C,5E), (1A,2D,3B,4D,5A), (1A,2D,3B,4D,5B),  
 (1A,2D,3B,4D,5C), (1A,2D,3B,4D,5D), (1A,2D,3B,4D, 5E), (1A,2D,3B,4E,5A), (1A,2D,3B,4E,5B), (1A,2D,3B,4E,5C),  
 (1A,2D,3B,4E,5D), (1A,2D,3 B,4E,5E), (1A,2E,3A,4A,5A), (1A,2E,3A,4A,5B), (1A,2E,3A,4A,5C), (1A,2E,3A,4A,5D),  
 (1A, 2E,3A,4A,5E), (1A,2E,3A,4B,5A), (1A, 2E,3A,4B,5B), (1A,2E,3A,4B,5C), (1A,2E,3A,4B,5D), (1A,2E,3A,4B,5E),  
 (1A,2E,3A,4C,5A), (1A,2E,3A,4C,5B), (1A,2E, 3A,4C,5C), (1A,2E,3A,4C, 5D), (1A,2E,3A,4C,5E), (1A,2E,3A,4D,5A),  
 20 (1A,2E,3A,4D,5B), (1A,2E,3A,4D,5C), (1A,2E,3 A,4D,5D), (1A,2E,3A,4D,5E), (1A,2E,3A,4E,5A), (1A,2E,3A,4E,5B),  
 (1A,2E,3A,4E,5C), (1A, 2E,3A,4E,5D), (1A,2E,3A, 4E,5E), (1A,2E,3B,4A,5A), (1A,2E,3B,4A,5B), (1A,2E,3B,4A,5C),  
 (1A,2E,3B,4A,5D), (1A,2E,3B,4A,5E), (1A,2E,3B,4B,5A), (1A,2E,3B,4B,5B), (1A,2E,3B,4B,5C), (1A,2E,3B,4B,5D),  
 (1A,2E,3B,4B,5E), (1A,2E,3B,4C,5A), (1A,2E,3B,4C,5B), (1A,2E,3B,4C,5C), (1A,2E,3B,4C,5D), (1A,2E,3B,4C,5E),  
 25 (1A,2E,3B,4D,5A), (1A,2E,3B,4D,5B), (1A, 2E,3B,4D,5C), (1A,2E,3B,4D,5D), (1A,2E,3B,4D,5E), (1A,2E,3B,4E,5A),  
 (1A,2E,3B,4E,5B), (1A,2E,3B,4E,5C), (1A,2E,3B,4E,5D), (1A,2E,3B,4E,5E), (1B,2A,3A,4A,5A), (1B,2A,3A,4A, 5B),  
 (1B,2A,3A,4A,5C), (1B,2A,3A,4A,5D), (1B,2A,3A,4A,5E), (1B, 2A,3A,4B,5A), (1B,2A,3 A,4B,5B), (1B,2A,3A,4B,5C),  
 (1B,2A,3A,4B,5D), (1B,2A,3A,4B,5E), (1B,2A,3A,4C,5A), (1B, 2A, 3A,4C,5B), (1B,2A,3A,4C,5C), (1B,2A,3A,4C,5D),  
 (1B,2A,3A,4C,5E), (1B,2A,3A,4D,5A), (1B,2A,3A,4D,5B), (1B,2A,3A, 4D,5C), (1B,2A,3A,4D,5D), (1B,2A,3A,4D,5E),  
 (1B,2A,3A,4E, 5A), (1B,2A,3A,4E,5B), (1B,2A,3A,4E,5C), (1B,2A,3A,4E, 5D), (1B,2A,3A,4E,5E), (1B,2A,3 B,4A,5A),  
 30 (1B,2A,3B,4A,5B), (1B,2A,3B,4A,5C), (1B,2A,3B,4A,5D), (1B,2A,3B,4A,5E), (1B, 2A,3B,4B,5A), (1B,2A,3B,4B,5B),  
 (1B,2A,3B,4B,5C), (1B,2A,3B,4B,5D), (1B,2A,3B,4B,5E), (1B,2A,3B,4C,5A), (1B,2A,3B,4C,5B), (1B,2A,3B,4C,5C),  
 (1B,2A,3B,4C,5D), (1B,2A,3B,4C, 5E), (1B,2A,3B,4D,5A), (1B,2A,3B,4D,5B), (1B,2A,3B,4D,5C), (1B,2A,3B,4D,5D),  
 (1B,2A,3 B,4D,5E), (1B,2A,3B,4E,5A), (1B,2A,3B,4E,5B), (1B,2A,3B,4E,5C), (1B,2A,3B,4E,5D), (1B, 2A,3B,4E,5E),  
 (1B,2B,3A,4A,5A), (1B,2B,3A,4A,5B), (1B,2B,3A,4A,5C), (1B,2B,3A,4A,5D), (1B,2B,3A,4A,5E), (1B,2B,3A,4B,5A),  
 35 (1B,2B,3A,4B,5B), (1B,2B,3A,4B,5C), (1B,2B,3A,4B, 5D), (1B,2B,3A,4B,5E), (1B, 2B,3A,4C,5A), (1B,2B,3A,4C,5B),  
 (1B,2B,3A,4C,5C), (1B,2B,3A,4C,5D), (1B,2B,3A,4C,5E), (1B,2B,3A,4D,5A), (1B,2B,3A,4D,5B), (1B,2B,3A,4D,5C),  
 (1B, 2B,3A,4D,5D), (1B,2B,3A,4D,5E), (1B,2B,3A,4E,5A), (1B,2B,3A,4E,5B), (1B,2B,3A, 4E,5C), (1B,2B,3A,4E,5D),  
 (1B,2B,3A,4E,5E), (1B,2B,3B,4A,5A), (1B,2B,3B,4A,5B), (1B,2B,3B,4A, 5C), (1B,2B,3B,4A, 5D), (1B,2B,3B,4A,5E),  
 (1B,2B,3B,4B,5A), (1B,2B,3B,4B,5B), (1B,2B,3 B,4B,5C), (1B,2B,3B,4B,5D), (1B,2B,3B,4B,5E), (1B,2B,3B,4C,5A),  
 40 (1B,2B,3B,4C,5B), (1B, 2B,3B,4C,5C), (1B,2B,3B,4C,5D), (1B,2B,3B,4C,5E), (1B,2B,3B,4D,5A), (1B,2B,3B,4D,5B),  
 (1B,2B,3B,4D,5C), (1B,2B,3B,4D,5D), (1B,2B,3B,4D,5E), (1B,2B,3B,4E,5A), (1B,2B,3B,4E, 5B), (1B,2B,3B,4E,5C),  
 (1B,2B,3B,4E,5D), (1B,2B,3B,4E,5E), (1B,2C,3A,4A,5A), (1B,2C,3 A,4A,5B), (1B,2C,3A,4A,5C), (1B,2C,3A,4A,5D),  
 (1B,2C,3A,4A,5E), (1B,2C,3A,4B,5A), (1B, 2C,3A,4B,5B), (1B, 2C,3A,4B,5C), (1B,2C,3A,4B,5D), (1B,2C,3A,4B,5E),  
 45 (1B,2C,3A,4C,5A), (1B,2C,3A,4C,5B), (1B,2C,3A,4C,5C), (1B,2C,3A,4C,5D), (1B,2C,3A,4C,5E), (1B,2C,3A,4D, 5A),  
 (1B,2C,3A,4D,5B), (1B,2C,3A,4D,5C), (1B,2C,3A,4D,5D), (1B,2C,3A,4D,5E), (1B,2C,3 A,4E,5A), (1B,2C,3A,4E,5B),  
 (1B,2C,3A,4E,5C), (1B,2C,3A,4E,5D), (1B,2C,3A,4E,5E), (1B, 2C,3B,4A,5A), (1B,2C,3B,4A,5B), (1B,2C,3B,4A,5C),  
 (1B,2C,3B,4A,5D), (1B,2C,3B,4A,5E), (1B,2C,3B,4B,5A), (1B,2C,3B,4B,5B), (1B,2C,3B,4B,5C), (1B,2C,3B,4B,5D),  
 (1B,2C,3B,4B, 5E), (1B,2C,3B,4C,5A), (1B,2C,3B,4C,5B), (1B,2C,3B,4C,5C), (1B,2C,3B,4C,5D), (1B,2C,3 B,4C,5E),  
 (1B,2C,3B,4D,5A), (1B,2C,3B,4D,5B), (1B,2C,3B,4D,5C), (1B,2C,3B,4D,5D), (1B, 2C,3B,4D,5E), (1B,2C,3B,4E,5A),  
 50 (1B,2C,3B,4E,5B), (1B,2C,3B,4E,5C), (1B,2C,3B,4E,5D), (1B,2C,3B,4E,5E), (1B,2D,3A,4A,5A), (1B,2D,3A,4A,5B),  
 (1B,2D,3A,4A,5C), (1B,2D,3A,4A, 5D), (1B,2D,3A,4A,5E), (1B,2D,3A,4B,5A), (1B,2D,3A,4B,5B), (1B,2D,3A,4B,5C),  
 (1B,2D,3 A,4B,5D), (1B,2D,3A,4B,5E), (1B,2D,3A,4C,5A), (1B,2D,3A,4C,5B), (1B,2D,3A,4C,5C), (1B, 2D,3A,4C,5D),  
 (1B,2D,3A,4C,5E), (1B,2D,3A,4D,5A), (1B,2D,3A,4D,5B), (1B,2D,3A,4D,5C), (1B,2D,3A,4D,5D), (1B,2D,3A,4D,5E),  
 (1B,2D,3A,4E,5A), (1B,2D,3A,4E,5B), (1B,2D,3A,4E, 5C), (1B,2D,3A,4E,5D), (1B,2D,3A,4E,5E), (1B,2D,3B,4A,5A),  
 55 (1B,2D,3B,4A,5B), (1B,2D,3 B,4A,5C), (1B,2D,3B,4A,5D), (1B,2D,3B,4A,5E), (1B,2D,3B,4B,5A), (1B,2D,3B,4B,5B),  
 (1B, 2D,3B,4B,5C), (1B,2D,3B,4B,5D), (1B,2D,3B,4B,5E), (1B,2D,3B,4C,5A), (1B,2D,3B,4C,5B), (1B,2D,3B,4C,5C),  
 (1B,2D,3B,4C,5D), (1B,2D,3B,4C,5E), (1B,2D,3B,4D,5A), (1B,2D,3B,4D, 5B), (1B,2D,3B,4D,5C), (1B,2D,3B,4D,5D),  
 (1B,2D,3B,4D,5E), (1B,2D,3B,4E,5A), (1B,2D,3 B,4E,5B), (1B,2D,3B,4E,5C), (1B,2D,3B,4E,5D), (1B,2D,3B,4E,5E),  
 (1B,2E,3A,4A,5A), (1B, 2E,3A,4A,5B), (1B,2E,3A,4A,5C), (1B,2E,3A,4A,5D), (1B,2E,3A,4A,5E), (1B, 2E,3A,4B,5A),  
 60 (1B,2E,3A,4B,5B), (1B,2E,3A,4B,5C), (1B,2E,3A,4B,5D), (1B,2E,3A,4B,5E), (1B,2E,3A,4C, 5A), (1B,2E, 3A,4C,5B),  
 (1B,2E,3A,4C,5C), (1B,2E,3A,4C,5D), (1B,2E,3A,4C,5E), (1B,2E,3 A,4D,5A), (1B,2E,3A,4D,5B), (1B,2E,3A, 4D,5C),  
 (1B,2E,3A,4D,5D), (1B,2E,3A,4D,5E), (1B, 2E,3A,4E,5A), (1B,2E,3A,4E,5B), (1B,2E,3A,4E,5C), (1B,2E,3A,4E, 5D),  
 (1B,2E,3A,4E,5E), (1B,2E,3B,4A,5A), (1B,2E,3B,4A,5B), (1B,2E,3B,4A,5C), (1B,2E,3B,4A,5D), (1B,2E,3B,4A, 5E),  
 (1B,2E,3B,4B,5A), (1B,2E,3B,4B,5B), (1B,2E,3B,4B,5C), (1B,2E,3B,4B,5D), (1B,2E,3 B,4B,5E), (1B,2E,3B,4C,5A),  
 65 (1B,2E,3B,4C,5B), (1B,2E,3B,4C,5C), (1B,2E,3B,4C,5D), (1B,2E,3B,4C,5E), (1B,2E,3B,4D,5A), (1B,2E,3B,4D,5B),  
 (1B,2E,3B,4D,5C), (1B,2E,3B,4D,5D), (1B,2E,3B,4D,5E), (1B,2E,3B,4E,5A), (1B,2E,3B,4E,5B), (1B,2E,3B,4E,5C),  
 (1B,2E,3B,4E, 5D), (1B,2E,3B,4E,5E), (1C,2A,3A,4A,5A), (1C,2A,3A,4A,5B), (1C,2A,3A,4A,5C), (1C,2A,3 A,4A,5D),

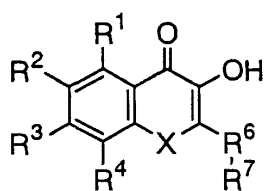


- 5 (1D,2D,3A,4A,5A), (1D,2D,3A,4A,5B), (1D,2D,3 A,4A,5C), (1D,2D,3A,4A,5D), (1D,2D,3A,4A,5E), (1D,2D,3A,4B,5A), (1D,2D,3A,4B,5B), (1D, 2D,3A,4B,5C), (1D,2D,3A,4B,5D), (1D,2D,3A,4B,5E), (1D,2D,3A,4C,5A), (1D,2D,3A,4C,5B), (1D,2D,3A,4C,5C), (1D,2D,3A,4C,5D), (1D,2D,3A,4C,5E), (1D,2D,3A,4D,5A), (1D,2D,3A,4D, 5B), (1D,2D,3A,4D,5C), (1D,2D,3A,4D,5D), (1D,2D,3A,4D,5E), (1D,2D,3A,4E,5A), (1D,2D,3 A,4E,5B), (1D,2D,3A,4E,5C), (1D,2D,3A,4E,5D), (1D,2D,3A,4E,5E), (1D,2D,3B,4A,5A), (1D, 2D,3B,4A,5B), (1D,2D,3B,4A,5C), (1D,2D,3B,4A,5D), (1D,2D,3B,4A,5E), (1D,2D,3B,4B,5A), (1D,2D,3B,4B,5B), (1D,2D,3B,4B,5C), (1D,2D,3B,4B,5D), (1D,2D,3B,4B,5E), (1D,2D,3B,4C, 5A), (1D,2D,3B,4C,5B), (1D,2D,3B,4C,5C), (1D,2D,3B,4C,5D), (1D,2D,3B,4C,5E), (1D,2D,3B,4D,5A), (1D,2D,3B,4D,5B), (1D,2D,3B,4D,5C), (1D,2D,3B,4D,5D), (1D,2D,3B,4D,5E), (1D, 2D,3B,4E,5A), (1D,2D,3B,4E,5B), (1D,2D,3B,4E,5C), (1D,2D,3B,4E,5D), (1D,2D,3B,4E,5E), (1D,2E,3A,4A,5A), (1D,2E,3A,4A,5B), (1D,2E,3A,4A,5C), (1D,2E,3A,4A,5D), (1D,2E,3A,4A,5E), (1D,2E,3A,4B,5A), (1D,2E,3A,4B,5B), (1D,2E,3A,4B,5C), (1D,2E,3A,4B,5D), (1D,2E,3 A,4B,5E), (1D,2E,3A,4C,5A), (1D,2E,3A,4C,5B), (1D,2E,3A,4C,5C), (1D,2E,3A,4C,5D), (1D, 2E,3A,4C,5E), (1D,2E,3A,4D,5A), (1D,2E,3A,4D,5B), (1D,2E,3A,4D,5C), (1D,2E,3A,4D,5D), (1D,2E,3A,4D,5E), (1D,2E,3A,4E,5A), (1D,2E,3A,4E,5B), (1D,2E,3A,4E,5C), (1D,2E,3A,4E,5D), (1D,2E,3A,4E,5E), (1D,2E,3B,4A,5A), (1D,2E,3B,4A,5B), (1D,2E,3B,4A,5C), (1D,2E,3B,4A,5D), (1D,2E,3B,4A,5E), (1D,2E,3B,4B,5A), (1D,2E,3B,4B,5B), (1D,2E,3B,4B,5C), (1D,2E,3B,4B,5D), (1D,2E,3B,4B,5E), (1D,2E,3B,4C,5A), (1D,2E,3B,4C,5B), (1D,2E,3B,4C,5C), (1D,2E,3B,4C,5D), (1D,2E,3B,4C,5E), (1D,2E,3B,4D,5A), (1D,2E,3B,4D,5B), (1D,2E,3B,4D, 5C), (1D,2E,3B,4D,5D), (1D,2E,3B,4D,5E), (1D,2E,3B,4E,5A), (1D,2E,3B,4E,5B), (1D,2E,3B,4E,5C), (1D,2E,3 B,4E,5D), (1D,2E,3B,4E,5E), (1E,2A,3A,4A,5A), (1E,2A,3A,4A,5B), (1E, 2A,3A,4A,5C), (1E,2A,3A,4A,5D), (1E,2A,3A,4A,5E), (1E,2A,3A,4B,5A), (1E,2A,3A,4B,5B), (1E,2A,3A,4B,5C), (1E,2A,3A,4B,5D), (1E,2A,3A,4B,5E), (1E,2A,3A,4C,5A), (1E,2A,3A,4C,5B), (1E,2A,3A,4C,5C), (1E,2A,3A,4C, 5D), (1E,2A,3A,4C,5E), (1E,2A,3A,4D,5A), (1E,2A,3 A,4D,5B), (1E,2A,3A,4D,5C), (1E,2A,3A,4D,5D), (1E,2A,3A,4D,5E), (1E,2A,3A,4E,5A), (1E, 2A,3A,4E,5B), (1E,2A,3A,4E,5C), (1E,2A,3A,4E,5D), (1E,2A,3A,4E,5E), (1E,2A,3B,4A,5A), (1E,2A,3B,4A,5B), (1E,2A,3B,4A,5C), (1E,2A,3B,4A,5D), (1E,2A,3B,4A,5E), (1E,2A,3B,4B,5A), (1E,2A,3B,4B,5B), (1E,2A,3B,4B,5C), (1E,2A,3B,4B,5D), (1E,2A,3B,4B,5E), (1E,2A,3 B,4C,5A), (1E,2A,3B,4C,5B), (1E,2A,3B,4C,5C), (1E,2A, 3B,4C,5D), (1E,2A,3B,4C,5E), (1E, 2A,3B,4D,5A), (1E,2A,3B,4D,5B), (1E,2A,3B,4D,5C), (1E,2A,3B,4D,5D), (1E,2A,3B, 4D,5E), (1E,2A,3B,4E,5A), (1E,2A,3B,4E,5B), (1E,2A,3B,4E,5C), (1E,2A,3B,4E,5D), (1E,2A,3B,4E, 5E), (1E,2B,3A,4A, 5A), (1E,2B,3A,4A,5B), (1E,2B,3A,4A,5C), (1E,2B,3A,4A,5D), (1E,2B,3 A,4A,5E), (1E,2B,3A,4B,5A), (1E,2B,3A,4B,5B), (1E,2B,3A,4B,5C), (1E,2B,3A,4B,5D), (1E, 2B,3A,4B,5E), (1E,2B,3A,4C,5A), (1E,2B,3A,4C,5B), (1E,2B,3A,4C,5C), (1E,2B,3A,4C,5D), (1E,2B,3A,4C,5E), (1E,2B,3A,4D,5A), (1E,2B,3A,4D,5B), (1E,2B,3A,4D,5C), (1E,2B,3A,4D,5D), (1E,2B,3A,4D,5E), (1E,2B,3A,4E,5A), (1E,2B,3A,4E,5B), (1E,2B,3A,4E,5C), (1E,2B,3A,4E,5D), (1E,2B,3A,4E,5E), (1E, 2B,3B,4A,5A), (1E,2B,3B,4A,5B), (1E,2B,3B,4A,5C), (1E, 2B,3B,4A,5D), (1E,2B,3B,4A,5E), (1E,2B,3B,4B,5A), (1E,2B,3B,4B,5B), (1E,2B,3B,4B,5C), (1E,2B,3B,4B,5D), (1E,2B,3B,4B,5E), (1E,2B,3B,4C,5A), (1E,2B,3B,4C, 5B), (1E,2B,3B, 4C, 5C), (1E,2B,3B,4C,5D), (1E,2B,3B,4C,5E), (1E,2B,3B,4D,5A), (1E,2B,3B,4D,5B), (1E,2B,3 B,4D,5C), (1E,2B,3B, 4D,5D), (1E,2B,3B,4D,5E), (1E,2B,3B,4E,5A), (1E,2B,3B,4E,5B), (1E, 2B,3B,4E,5C), (1E,2B,3B,4E,5D), (1E,2B,3B,4E, 5E), (1E,2C,3A,4A,5A), (1E,2C,3A,4A,5B), (1E,2C,3A,4A,5C), (1E,2C,3A,4A,5D), (1E,2C,3A,4A,5E), (1E,2C,3A,4B,5A), (1E,2C,3A,4B,5B), (1E,2C,3A,4B,5C), (1E,2C,3A,4B,5D), (1E,2C,3A,4B,5E), (1E,2C,3A,4C,5A), (1E,2C,3A,4C,5B), (1E,2C,3A,4C,5C), (1E,2C,3A,4C,5D), (1E,2C,3A,4C,5E), (1E,2C,3A,4D,5A), (1E,2C,3A,4D, 5B), (1E,2C,3A,4D, 5C), (1E,2C,3A,4D,5D), (1E,2C,3A,4D,5E), (1E,2C,3A,4E,5A), (1E,2C,3A,4E,5B), (1E,2C,3A,4E,5C), (1E,2C,3A,4E,5D), (1E,2C,3A,4E,5E), (1E,2C,3B,4A, 5A), (1E,2C,3B,4A,5B), (1E,2C,3B,4A,5C), (1E,2C,3B,4A,5D), (1E,2C,3B,4A,5E), (1E,2C,3B,4B,5A), (1E,2C,3B,4B,5B), (1E,2C,3B,4B,5C), (1E,2C,3B,4B,5D), (1E,2C,3B,4B,5E), (1E,2C,3B,4C,5A), (1E, 2C,3B,4C, 5B), (1E,2C,3B,4C,5C), (1E,2C,3B,4C,5D), (1E,2C,3B,4C,5E), (1E,2C,3B,4D,5A), (1E,2C,3B,4D, 5B), (1E,2C,3B,4D,5C), (1E,2C,3B,4D,5D), (1E,2C,3B,4D, 5E), (1E,2C,3B,4E,5A), (1E,2C,3B,4E,5B), (1E,2C,3B,4E,5C), (1E,2C,3B,4E,5D), (1E,2C,3B,4E,5E), (1E,2D,3A,4A,5A), (1E,2D,3A,4A,5B), (1E,2D,3A,4A,5C), (1E,2D,3A,4A,5D), (1E,2D,3A,4A,5E), (1E,2D,3A,4B,5A), (1E,2D,3A,4B,5B), (1E,2D,3A,4B,5C), (1E,2D,3A,4B,5D), (1E,2D,3A,4B,5E), (1E,2D,3A,4C,5A), (1E,2D,3A,4C,5B), (1E,2D,3A,4C,5C), (1E,2D,3A,4C, 5D), (1E,2D,3A,4C,5E), (1E,2D,3A,4D, 5A), (1E,2D,3A,4D,5B), (1E,2D,3A,4D,5C), (1E,2D,3 A,4D,5D), (1E,2D,3A,4D,5E), (1E,2D,3A,4E,5A), (1E,2D,3A,4E, 5B), (1E,2D,3A,4E,5C), (1E, 2D,3A,4E,5D), (1E,2D,3A,4E,5E), (1E,2D,3B,4A,5A), (1E,2D,3B,4A,5B), (1E,2D,3B,4A, 5C), (1E,2D,3B,4A,5D), (1E,2D,3B,4A,5E), (1E,2D,3B,4B,5A), (1E,2D,3B,4B,5B), (1E,2D,3B,4B, 5C), (1E,2D,3B,4B, 5D), (1E,2D,3B,4B,5E), (1E,2D,3B,4C,5A), (1E,2D,3B,4C,5B), (1E,2D,3 B,4C,5C), (1E,2D,3B,4C,5D), (1E,2D,3B,4C, 5E), (1E,2D,3B,4D,5A), (1E,2D,3B,4D,5B), (1E,2D,3B,4D,5C), (1E,2D,3B,4D,5D), (1E,2D,3B,4D,5E), (1E,2E,3A,4A,5A), (1E,2E,3A,4A, 5B), (1E,2E,3A,4A,5C), (1E,2E,3A,4A,5D), (1E,2E,3A,4A,5E), (1E,2E,3A,4B,5A), (1E,2E,3 A,4B,5B), (1E,2E,3A,4B,5C), (1E,2E,3A,4B,5D), (1E,2E,3A,4B,5E), (1E,2E,3A,4C,5A), (1E, 2E,3A,4C,5B), (1E,2E,3A,4C,5C), (1E,2E,3A,4C,5D), (1E,2E,3A,4C,5E), (1E,2E,3A,4D,5A), (1E,2E,3A,4D,5B), (1E,2E,3A,4D,5C), (1E,2E,3A,4D,5D), (1E,2E,3A,4D,5E), (1E,2E,3A,4E, 5A), (1E,2E,3A,4E,5B), (1E,2E,3A,4E,5C), (1E,2E,3A,4E,5D), (1E,2E,3A,4E,5E), (1E,2E,3B,4A,5A), (1E,2E,3B,4A,5B), (1E,2E,3B,4A,5C), (1E,2E,3B,4A,5D), (1E,2E,3B,4A,5E), (1E,2E,3B,4B,5A), (1E,2E,3B,4B,5B), (1E,2E,3B,4B,5C), (1E,2E,3B,4B,5D), (1E,2E,3B,4B,5E), (1E,2E,3B,4C,5A), (1E,2E,3B,4C,5B), (1E,2E,3B,4C,5C), (1E,2E, 3B,4C,5D), (1E,2E,3B,4C, 5E), (1E,2E,3B,4D,5A), (1E,2E,3B,4D,5B), (1E,2E,3B,4D,5C), (1E,2E,3B,4D,5D), (1E,2E,3B,4D,5E), (1E,2E,3 B,4E,5A), (1E,2E,3B,4E,5B), (1E,2E,3B,4E,5C), (1E,2E,3B,4E,5D), (1E,2E,3B,4E,5E)

60 Y (R<sup>1</sup>,R<sup>2</sup>,X,R<sup>4</sup>,R<sup>5</sup>)=(1A,2A,3A,4A,5A) es el compuesto en el que R<sup>1</sup> es 1A, R<sup>2</sup> es 2A, X es 3A, R<sup>4</sup> es 4A y R<sup>5</sup> es 5A. Las otras combinaciones son las mismas.

Los compuestos de la presente invención incluyen los siguientes compuestos. Los siguientes compuestos se sintetizan de una manera similar a la de los ejemplos anteriores.





Los sustituyentes de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , X,  $R^6$  y  $R^7$  del compuesto anterior incluyen el siguiente grupo de sustitución.

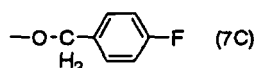
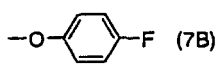
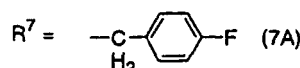
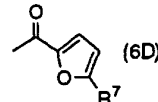
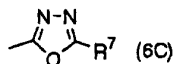
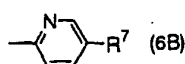
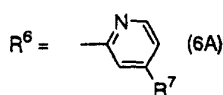
$R^1$  = H(1A), Me(1B), OMe(1C), Cl(1D), Ph(1E)

$R^2$  = H(2A), Me(2B), OMe(2C), Cl(2D), Ph(2E)

5  $R^3$  = H(3A), Me(3B), OMe(3C), Cl(3D), Ph(3E)

$R^4$  = H(4A), Me(4B), OMe(4C), Cl(4D), Ph(4E)

X = O(5A), NH(5B)



10 Los compuestos en los que  $R^6$  es (6D) no están abarcados en la invención.

Las combinaciones preferibles ( $R^1, R^2, R^3, R^4, X, R^6, R^7$ ) de los sustituyentes del compuesto anterior incluyen las siguientes.

15	(1A,2A,3A,4A,5A,6A,7A), (1A,2A,3A,4A,5A,6B,7B), (1A,2A,3A,4A,5A,6C,7C), (1A,2A,3A,4A,5B,6A,7A), (1A,2A,3A,4A,5B,6B,7B), (1A,2A,3A,4A,5B,6C,7C), (1A,2A,3A,4B,5A,6A,7A), (1A,2A,3A,4B,5A,6B,7B), (1A,2A,3A,4B,5A,6C,7C), (1A,2A,3A,4B,5B,6A,7A), (1A,2A,3A,4B,5B,6B,7B), (1A,2A,3A,4B,5B,6C,7C), (1A,2A,3A,4C,5A,6A,7A), (1A,2A,3A,4C,5A,6B,7B), (1A,2A,3A,4C,5A,6C,7C), (1A,2A,3A,4C,5B,6A,7A), (1A,2A,3A,4C,5B,6B,7B), (1A,2A,3A,4C,5B,6C,7C), (1A,2A,3A,4C,5A,6A,7A), (1A,2A,3A,4C,5A,6B,7B), (1A,2A,3A,4C,5A,6C,7C), (1A,2A,3A,4C,5B,6A,7A), (1A,2A,3A,4C,5B,6B,7B), (1A,2A,3A,4C,5B,6C,7C), (1A,2A,3A,4D,5A,6A,7A), (1A,2A,3A,4D,5A,6B,7B), (1A,2A,3A,4D,5A,6C,7C), (1A,2A,3A,4D,5B,6A,7A), (1A,2A,3A,4D,5B,6B,7B), (1A,2A,3A,4D,5B,6C,7C), (1A,2A,3A,4E,5A,6A,7A), (1A,2A,3A,4E,5A,6B,7B), (1A,2A,3A,4E,5A,6C,7C), (1A,2A,3A,4E,5B,6A,7A), (1A,2A,3A,4E,5B,6B,7B), (1A,2A,3A,4E,5B,6C,7C), (1A,2A,3B,4A,5A,6A,7A), (1A,2A,3B,4A,5A,6B,7B),	(1A,2A,3A,4A,5A,6A,7B), (1A,2A,3A,4A,5A,6B,7C), (1A,2A,3A,4A,5A,6D,7A), (1A,2A,3A,4A,5B,6A,7B), (1A,2A,3A,4A,5B,6B,7C), (1A,2A,3A,4A,5B,6D,7A), (1A,2A,3A,4B,5A,6A,7B), (1A,2A,3A,4B,5A,6B,7C), (1A,2A,3A,4B,5A,6D,7A), (1A,2A,3A,4B,5B,6A,7B), (1A,2A,3A,4B,5B,6B,7C), (1A,2A,3A,4B,5B,6D,7A), (1A,2A,3A,4C,5A,6A,7B), (1A,2A,3A,4C,5A,6B,7C), (1A,2A,3A,4C,5A,6D,7A), (1A,2A,3A,4C,5B,6A,7B), (1A,2A,3A,4C,5B,6B,7C), (1A,2A,3A,4C,5B,6D,7A), (1A,2A,3A,4C,5A,6A,7B), (1A,2A,3A,4C,5A,6B,7C), (1A,2A,3A,4C,5A,6D,7A), (1A,2A,3A,4C,5B,6A,7B), (1A,2A,3A,4C,5B,6B,7C), (1A,2A,3A,4C,5B,6D,7A), (1A,2A,3A,4C,5A,6A,7B), (1A,2A,3A,4C,5A,6B,7C), (1A,2A,3A,4C,5A,6D,7A), (1A,2A,3A,4C,5B,6A,7B), (1A,2A,3A,4C,5B,6B,7C), (1A,2A,3A,4C,5B,6D,7A), (1A,2A,3A,4D,5A,6A,7B), (1A,2A,3A,4D,5A,6B,7C), (1A,2A,3A,4D,5A,6D,7A), (1A,2A,3A,4D,5B,6A,7B), (1A,2A,3A,4D,5B,6B,7C), (1A,2A,3A,4D,5B,6D,7A), (1A,2A,3A,4E,5A,6A,7B), (1A,2A,3A,4E,5A,6B,7C), (1A,2A,3A,4E,5A,6D,7A), (1A,2A,3A,4E,5B,6A,7B), (1A,2A,3A,4E,5B,6B,7C), (1A,2A,3A,4E,5B,6D,7A), (1A,2A,3B,4A,5A,6A,7B), (1A,2A,3B,4A,5A,6B,7C),	(1A,2A,3A,4A,5A,6A,7C), (1A,2A,3A,4A,5A,6C,7A), (1A,2A,3A,4A,5A,6D,7B), (1A,2A,3A,4A,5B,6A,7C), (1A,2A,3A,4A,5B,6C,7A), (1A,2A,3A,4A,5B,6D,7B), (1A,2A,3A,4B,5A,6A,7C), (1A,2A,3A,4B,5A,6C,7A), (1A,2A,3A,4B,5A,6D,7B), (1A,2A,3A,4B,5B,6A,7C), (1A,2A,3A,4B,5B,6C,7A), (1A,2A,3A,4B,5B,6D,7B), (1A,2A,3A,4C,5A,6A,7C), (1A,2A,3A,4C,5A,6C,7A), (1A,2A,3A,4C,5A,6D,7B), (1A,2A,3A,4C,5B,6A,7C), (1A,2A,3A,4C,5B,6C,7A), (1A,2A,3A,4C,5B,6D,7B), (1A,2A,3A,4C,5A,6A,7C), (1A,2A,3A,4C,5A,6C,7A), (1A,2A,3A,4C,5A,6D,7B), (1A,2A,3A,4C,5B,6A,7C), (1A,2A,3A,4C,5B,6C,7A), (1A,2A,3A,4C,5B,6D,7B), (1A,2A,3A,4C,5A,6A,7C), (1A,2A,3A,4C,5A,6C,7A), (1A,2A,3A,4C,5A,6D,7B), (1A,2A,3A,4C,5B,6A,7C), (1A,2A,3A,4C,5B,6C,7A), (1A,2A,3A,4C,5B,6D,7B), (1A,2A,3A,4D,5A,6A,7C), (1A,2A,3A,4D,5A,6C,7A), (1A,2A,3A,4D,5A,6D,7B), (1A,2A,3A,4D,5B,6A,7C), (1A,2A,3A,4D,5B,6C,7A), (1A,2A,3A,4D,5B,6D,7B), (1A,2A,3A,4E,5A,6A,7C), (1A,2A,3A,4E,5A,6C,7A), (1A,2A,3A,4E,5A,6D,7B), (1A,2A,3A,4E,5B,6A,7C), (1A,2A,3A,4E,5B,6C,7A), (1A,2A,3A,4E,5B,6D,7B), (1A,2A,3B,4A,5A,6A,7C), (1A,2A,3B,4A,5A,6C,7A),	(1A,2A,3A,4A,5A,6B,7A), (1A,2A,3A,4A,5A,6C,7B), (1A,2A,3A,4A,5A,6D,7C), (1A,2A,3A,4A,5B,6B,7A), (1A,2A,3A,4A,5B,6C,7B), (1A,2A,3A,4A,5B,6D,7C), (1A,2A,3A,4B,5A,6B,7A), (1A,2A,3A,4B,5A,6C,7B), (1A,2A,3A,4B,5A,6D,7C), (1A,2A,3A,4B,5B,6B,7A), (1A,2A,3A,4B,5B,6C,7B), (1A,2A,3A,4B,5B,6D,7C), (1A,2A,3A,4C,5A,6B,7A), (1A,2A,3A,4C,5A,6C,7B), (1A,2A,3A,4C,5A,6D,7C), (1A,2A,3A,4C,5B,6B,7A), (1A,2A,3A,4C,5B,6C,7B), (1A,2A,3A,4C,5B,6D,7C), (1A,2A,3A,4C,5A,6B,7A), (1A,2A,3A,4C,5A,6C,7B), (1A,2A,3A,4C,5A,6D,7C), (1A,2A,3A,4C,5B,6B,7A), (1A,2A,3A,4C,5B,6C,7B), (1A,2A,3A,4C,5B,6D,7C), (1A,2A,3A,4C,5A,6B,7A), (1A,2A,3A,4C,5A,6C,7B), (1A,2A,3A,4C,5A,6D,7C), (1A,2A,3A,4C,5B,6B,7A), (1A,2A,3A,4C,5B,6C,7B), (1A,2A,3A,4C,5B,6D,7C), (1A,2A,3A,4D,5A,6B,7A), (1A,2A,3A,4D,5A,6C,7B), (1A,2A,3A,4D,5A,6D,7C), (1A,2A,3A,4D,5B,6B,7A), (1A,2A,3A,4D,5B,6C,7B), (1A,2A,3A,4D,5B,6D,7C), (1A,2A,3A,4E,5A,6B,7A), (1A,2A,3A,4E,5A,6C,7B), (1A,2A,3A,4E,5A,6D,7C), (1A,2A,3A,4E,5B,6B,7A), (1A,2A,3A,4E,5B,6C,7B), (1A,2A,3A,4E,5B,6D,7C), (1A,2A,3B,4A,5A,6B,7A), (1A,2A,3B,4A,5A,6C,7B),
----	--	--	--	--







































































































































(1G, 2D, XB, 3D, 4B), (1G, 2D, XB, 3D, 4C), (1G, 2E, XA, 3A, 4A), (1G, 2E, XA, 3A, 4B), (1G, 2E, XA, 3A, 4C), (1G, 2E, XA, 3B, 4A), (1G, 2E, XA, 3B, 4B), (1G, 2E, XA, 3B, 4C), (1G, 2E, XA, 3C, 4A), (1G, 2E, XA, 3C, 4B), (1G, 2E, XA, 3C, 4C), (1G, 2E, XA, 3D, 4A), (1G, 2E, XA, 3D, 4B), (1G, 2E, XA, 3D, 4C), (1G, 2E, XB, 3A, 4A), (1G, 2E, XB, 3A, 4B), (1G, 2E, XB, 3A, 4C), (1G, 2E, XB, 3B, 4A), (1G, 2E, XB, 3B, 4B), (1G, 2E, XB, 3B, 4C), (1G, 2E, XB, 3C, 4A), (1G, 2E, XB, 3C, 4B), (1G, 2E, XB, 3C, 4C), (1G, 2E, XB, 3D, 4A), (1G, 2E, XB, 3D, 4B), (1G, 2E, XB, 3D, 4C), (1G, 2F, XA, 3A, 4A), (1G, 2F, XA, 3A, 4B), (1G, 2F, XA, 3A, 4C), (1G, 2F, XA, 3B, 4A), (1G, 2F, XA, 3B, 4B), (1G, 2F, XA, 3B, 4C), (1G, 2F, XA, 3C, 4A), (1G, 2F, XA, 3C, 4B), (1G, 2F, XA, 3C, 4C), (1G, 2F, XA, 3D, 4A), (1G, 2F, XA, 3D, 4B), (1G, 2F, XA, 3D, 4C), (1G, 2F, XB, 3A, 4A), (1G, 2F, XB, 3A, 4B), (1G, 2F, XB, 3A, 4C), (1G, 2F, XB, 3B, 4A), (1G, 2F, XB, 3B, 4B), (1G, 2F, XB, 3B, 4C), (1G, 2F, XB, 3C, 4A), (1G, 2F, XB, 3C, 4B), (1G, 2F, XB, 3C, 4C), (1G, 2F, XB, 3D, 4A), (1G, 2F, XB, 3D, 4B), (1G, 2F, XB, 3D, 4C), (1G, 2G, XA, 3A, 4A), (1G, 2G, XA, 3A, 4B), (1G, 2G, XA, 3A, 4C), (1G, 2G, XA, 3B, 4A), (1G, 2G, XA, 3B, 4B), (1G, 2G, XA, 3B, 4C), (1G, 2G, XA, 3C, 4A), (1G, 2G, XA, 3C, 4B), (1G, 2G, XA, 3C, 4C), (1G, 2G, XA, 3D, 4A), (1G, 2G, XA, 3D, 4B), (1G, 2G, XA, 3D, 4C), (1G, 2G, XB, 3A, 4A), (1G, 2G, XB, 3A, 4B), (1G, 2G, XB, 3A, 4C), (1G, 2G, XB, 3B, 4A), (1G, 2G, XB, 3B, 4B), (1G, 2G, XB, 3B, 4C), (1G, 2G, XB, 3C, 4A), (1G, 2G, XB, 3C, 4B), (1G, 2G, XB, 3C, 4C), (1G, 2G, XB, 3D, 4A), (1G, 2G, XB, 3D, 4B), (1G, 2G, XB, 3D, 4C)

Y (R<sup>1</sup>,R<sup>2</sup>,X,R<sup>3</sup>,R<sup>4</sup>)=(1A,2A,XA,3A,4A) es el compuesto en el que R<sup>1</sup> es 1A, R<sup>2</sup> es 2A, X es XA, R<sup>3</sup> es 3A y R<sup>4</sup> es 4A. Las otras combinaciones son las mismas.

#### Ejemplo experimental

Se han determinado las actividades inhibitorias frente a la integrasa de los compuestos en la presente invención mediante el ensayo descrito a continuación.

(1) Preparación de disoluciones de ADN.

Se sintetizan ADN sustrato y ADN diana, cuyas secuencias se indican a continuación, por Amersham Pharmacia Biotech y se disolvieron en tampón KTE (composición: KCl 100 mM, EDTA 1 mM, Tris-HCl 10 mM (pH 7,6)) a una concentración de 2 pmol/μl y 5 pmol/μl, respectivamente. Se hibridaron las disoluciones de ADN con cada complemento enfriando lentamente tras el calentamiento.

(ADN sustrato)

5'- Biotin-ACC CTT TTA GTC AGT GTG GAA AAT CTC TAG CAG T-3'

3'- GAA AAT CAG TCA CAC CTT TTA GAG ATC GTC A-5'

(ADN diana)

5'- TGA CCA AGG GCT AAT TCA CT-Dig-3'

3'-Dig-ACT GGT TCC CGA TTA AGT GA -5'

(2) Cálculos de las inhibiciones en porcentaje (los valores de CI<sub>50</sub> de los compuestos de prueba)

Se disolvió estreptavidina, obtenida de Vector Laboratories, en tampón carbonato 0,1 M (composición: Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 90 mM, NaHCO<sub>3</sub> 10 mM) a una concentración de 40 μg/ml. Tras cubrir cada pocillo de las placas de microtitulación (obtenidas de NUNC) con 50 μl de la disolución anterior a 4°C durante la noche, se lavó cada pocillo dos veces con PBS (composición: NaCl 13,7 mM, KCl 0,27 mM, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 0,43 mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,14 mM) y se bloqueó con 300 μl de leche desnatada al 1% en PBS durante 30 min. Adicionalmente, se lavó cada pocillo dos veces con PBS y se añadió 50 μl de disolución de ADN sustrato (0,04 pmol/μl) diluido hasta una quincuagésima parte con tampón NTE (composición: NaCl 1 M, Tris-HCl 10 mM (pH 8,0), EDTA 1mM). Se mantuvieron las placas de microtitulación a temperatura ambiente durante 30 min. Entonces, se lavó cada pocillo dos veces con PBS y una vez con H<sub>2</sub>O.

Posteriormente, se añadieron en cada pocillo preparado aproximadamente 45 μl del tampón de reacción preparado a partir de 12 l del tampón (composición: MOPS 150 mM (pH 7,2), MnCl<sub>2</sub> 75 mM, 2-mercaptoetanol 50 mM, glicerol al 25%, fracción V de albúmina sérica bovina 500 (g/ml), 1 l de ADN diana (5 pmol/l) y 32 μl de agua destilada. Adicionalmente, se mezclaron 6 μl de o bien un compuesto de prueba en DMSO o bien DMSO para control positivo (CP) con el tampón de reacción anterior, entonces se añadieron 9 μl de una disolución de integrasa (30 pmoles) y se mezclaron bien. En el pocillo de control negativo (CN) se añadieron 9 μl del tampón de dilución de

integrasa (composición: Hepes (pH 7,6), glutamato de potasio 400 mM, EDTA 1 mM, NP-40 al 0,1%, glicerol al 20%, DTT 1 mM, urea 4 M).

5 Se incubaron las placas de microtitulación a 30°C durante 1 hora. Se retiró la disolución de reacción y se lavó cada pocillo dos veces con PBS. Posteriormente, se cargó cada pocillo de las placas de microtitulación con 100 µl de anticuerpo anti-digoxigenina marcado con fosfatasa alcalina (fragmento Fab de oveja: obtenido de Boehringer) y se incubó a 30°C durante 1 hora. Entonces, se lavó cada pocillo dos veces con Tween20 al 0,05% en PBS y una vez con PBS. A continuación, se añadieron 150 µl del tampón de reacción de la fosfatasa alcalina (composición: *p*-nitrofenilfosfato 10 mM (obtenido de Vector Laboratories), MgCl<sub>2</sub> 5 mM, NaCl 100 mM, Tris-HCl 100 mM (pH 9,5)) en cada pocillo. Se incubaron las placas de microtitulación a 30°C durante 2 horas. Se midió la densidad óptica (DO) a 10 405 nm de cada pocillo y se determinó la inhibición en porcentaje mediante la siguiente expresión.

$$\text{La inhibición en porcentaje (\%)} = 100[1 - \{(C \text{ abs.} - CN \text{ abs.}) / (CP \text{ abs.} - NC \text{ abs.})\}]$$

C abs.: la DO del pocillo del compuesto de prueba

CN abs.: la DO del control negativo (CN)

CP abs.: la DO del control positivo (CP)

15 Cuando la inhibición en porcentaje (%) es X% a la concentración de x µg/ml y la inhibición en porcentaje (%) es Y% a la concentración de y µg/ml, una de los cuales es mayor del 50% y la otra menor del 50%, puede determinarse la CI<sub>50</sub> mediante la siguiente expresión.

$$CI_{50}(\mu\text{g/ml}) = x - \{(X-50)(x-y)/(X-Y)\}$$

20 Se muestran los valores de CI<sub>50</sub>, la concentración de los compuestos al 50% de inhibición en porcentaje, en la siguiente tabla 1. El n.º de compuesto en la tabla 1 es el mismo que el n.º del compuesto de los ejemplos anteriores.

Tabla 1

N.º de compuesto	CI <sub>50</sub> (µg/ml)	N.º de compuesto	CI <sub>50</sub> (µg/ml)
A-7*	0,76	C-26	0,36
A-12-a*	0,33	C-39	0,23
A-17*	0,80	D-5	0,45
A-17-c*	0,94	E-8	0,14
A-50*	0,16	E-16	0,12
A-141-k*	0,68	F-4	0,57
A-158*	0,67	G-7	0,48
B-6-a	1,6	H-7	0,68
B-6-d	2,4	I-4	0,50
B-12	0,29	J-4	0,26
B-12-b	0,21	K-4	0,57
B-29	0,12	L-4	0,49
B-68	0,22	M-6	2,9
C-22	0,48		

\*Compuestos de referencia

Los compuestos de la presente invención, excepto los compuestos anteriores, tuvieron la misma o más actividad inhibitoria de la integrasa.

25 Y los compuestos de la presente invención tienen alta estabilidad frente al metabolismo y son agentes inhibitorios superiores frente a la integrasa.

Ejemplo de formulación

30 Se indica que los siguientes ejemplos de formulación de 1 a 8 son mera ilustración, pero no pretenden limitar el alcance de la invención. La expresión "principio activo" significa los compuestos de la presente invención, los tautómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables o sus solvatos.

Ejemplo de formulación 1

## ES 2 383 262 T3

Se preparan cápsulas de gelatina dura usando los siguientes componentes:

	Dosis (mg/cápsula)
Principio activo	250
Almidón, secado	200
Estearato de magnesio	10
Total	460 mg

Ejemplo de formulación 2

Se prepara un comprimido usando los siguientes componentes:

	Dosis (mg/comprimido)
Principio activo	250
Celulosa, microcristales	400
Dióxido de silicio, pirogénico	10
Ácido esteárico	5
Total	665 mg

5

Se combinan los componentes y se comprimen para formar comprimidos que pesan cada uno 665 mg.

Ejemplo de formulación 3

Se prepara una disolución de aerosol que contiene los siguientes componentes:

	Peso
Principio activo	0,25
Etanol	25,75
Propelente 22 (clorodifluorometano)	74,00
Total	100,00

- 10 Se mezcla el principio activo con etanol y se añade la mezcla a una porción del propelente 22, se enfría hasta -30°C y se transfiere a un dispositivo de carga. Entonces se alimenta la cantidad requerida a un recipiente de acero inoxidable y se diluye con el resto del propelente. Entonces se ajustan las unidades de válvula al recipiente.

Ejemplo de formulación 4

Se preparan comprimidos, que contienen cada uno 60 mg de principio activo, tal como sigue.

Principio activo	60 mg
Almidón	45 mg
Microcristales de celulosa	35 mg
Polivinilpirrolidona (como disolución al 10% en agua)	4 mg
Carboximetilalmidón de sodio	4,5 mg
Estearato de magnesio	0,5 mg
Talco	1 mg
Total	150 mg

15

- 20 Se hacen pasar el principio activo, el almidón y la celulosa a través de un tamiz U.S. de malla número 45, y se mezclan meticulosamente. Se mezcla la disolución acuosa que contiene polivinilpirrolidona con el polvo resultante, y entonces se hace pasar la mezcla a través de un tamiz U.S. de malla número 14. Se secan los gránulos así producidos a 50°C y se hacen pasar a través de un tamiz U.S. de malla número 18. Se añaden entonces el carboximetilalmidón de sodio, estearato de magnesio y talco, que se han hecho pasar previamente a través de un tamiz U.S. de malla número 60, a los gránulos que, tras mezclar, se comprimen en una máquina de comprimidos para producir comprimidos que pesan cada uno 150 mg.

Ejemplo de formulación 5

Se preparan cápsulas, que contienen cada una 80 mg de principio activo, tal como sigue:

Principio activo	80 mg
Almidón	59 mg



## ES 2 383 262 T3

Microcristales de celulosa	59 mg	
Estearato de magnesio	2 mg	
Total		200 mg

Se combinan el principio activo, celulosa, almidón y estearato de magnesio, se hacen pasar a través de un tamiz U.S. de malla número 45, y se cargan en cápsulas de gelatina dura en cantidades de 200 mg.

Ejemplo de formulación 6

- 5 Se preparan supositorios, que contienen cada uno 225 mg de principio activo, tal como sigue:

Principio activo	225 mg	
Glicéridos de ácidos grasos saturados	2000 mg	
Total		2225 mg

Se hace pasar el principio activo a través de un tamiz U.S. de malla número 60 y se suspende en los glicéridos de ácidos grasos saturados previamente fundidos usando el mínimo calor necesario. Entonces se vierte la mezcla en un molde de supositorio de 2 g de capacidad nominal y se deja enfriar.

- 10 Ejemplo de formulación 7

Se preparan suspensiones, que contienen cada una 50 mg de principio activo, tal como sigue:

Principio activo	50 mg	
Carboximetilcelulosa de sodio	50 mg	
Jarabe	1,25 ml	
Disolución de ácido benzoico	0,10 ml	
Aromatizante	q.v.	
Colorante	q.v.	
Agua purificada al total	5 ml	

- 15 Se hace pasar el principio activo a través de un tamiz U.S. de malla número 45, y se mezcla con la carboximetilcelulosa de sodio y el jarabe para formar una pasta suave. Se diluyen la disolución de ácido benzoico, el aromatizante y el colorante con una porción del agua y se añaden, con agitación. Entonces se añade suficiente agua para producir el volumen requerido.

Ejemplo de formulación 8

Puede prepararse una formulación a intravenosa tal como sigue:

Principio activo	100 mg	
Solución salina isotónica	1000 ml	

- 20 En general, se administra la disolución de los componentes anteriores por vía intravenosa a un sujeto a una velocidad de 1 ml por minuto.

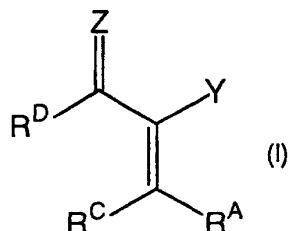
Aplicabilidad industrial

Los compuestos de la presente invención tienen actividades inhibitorias frente a la integrasa y son útiles para el tratamiento del SIDA como agente antiviral y agente anti-VIH.

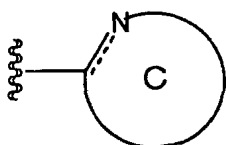
25

## REIVINDICACIONES

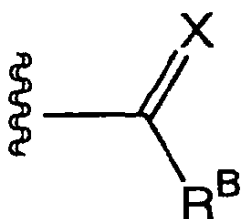
1. Uso de un compuesto de fórmula (I):



- 5 (en la que  $R^C$  y  $R^D$  tomados junto con los átomos de carbono vecinos forman un anillo de 5 a 6 miembros que puede contener un(os) heteroátomo(s) de N y/u O y puede estar condensado con un anillo de benceno; Y es hidroxilo; Z es O;  $R^A$  es un grupo mostrado por



- 10 (en la que el anillo C es un heterociclo aromático que contiene N de 5 a 6 miembros que puede contener de 1 a 4 átomo(s) de O, S y/o N, en el que al menos un átomo vecino al átomo en la posición de unión es un átomo de N no sustituido; la línea discontinua muestra la presencia o ausencia de un enlace) o por



(en la que, X es O;  $R^B$  es amino);

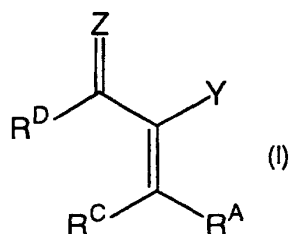
- 15 al menos uno del anillo formado por  $R^C$  y  $R^D$ , el anillo C y  $R^B$  está sustituido con un grupo de  $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (en el que  $Z^1$  y  $Z^3$  son cada uno independientemente un enlace, alquileo o alquenileno;  $Z^2$  es un enlace, alquileo, alquenileno,  $-\text{CH}(\text{OH})-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{SO}-$ ,  $-\text{SO}_2-$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^2-$ ,  $-\text{NR}^2\text{SO}_2-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{NR}^2-$ ,  $-\text{NR}^2\text{CO}-$ ,  $-\text{CONR}^2-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$ ,  $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})$  o  $-\text{CO}-$ ;  $R^2$  es hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo o heteroarilo;  $R^1$  es cicloalquilo, arilo o heteroarilo, estando  $R^1$  opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ , haloalquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ , halógeno o alcoxilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ ;

- 20 el anillo formado por  $R^C$  y  $R^D$  está opcionalmente sustituido con un sustituyente que no interfiere seleccionado de hidrógeno, halógeno, alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ , cicloalquilo  $\text{C}_3-\text{C}_6$ , fenilo o naftilo, alcoxilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ , alcoxilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ -alquilo( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ), amino, hidroxialquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ , alquenilo  $\text{C}_2-\text{C}_8$  o hidroxilo, y el anillo C o  $R^B$  está opcionalmente sustituido con un sustituyente que no interfiere seleccionado de hidrógeno, alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ , amino, halógeno e hidroxilo, en cualquier posición distinta de aquella en la que se ubica el grupo de  $Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (en el que  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$  y  $R^1$  son los mismos tal como se definió anteriormente);

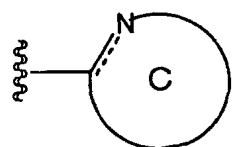
- 25 o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de una composición farmacéutica para prevenir o tratar una enfermedad viral.

2. Uso según la reivindicación 1, en el que el anillo formado por  $R^C$  y  $R^D$  es un anillo de 5 miembros que contiene un(os) heteroátomo(s) de N.
3. Uso según la reivindicación 1, en el que el anillo formado por  $R^C$  y  $R^D$  es un anillo de 6 miembros que contiene un(os) heteroátomo(s) de O y está condensado con un anillo de benceno.
- 30 4. Uso según la reivindicación 1, en el que el anillo formado por  $R^C$  y  $R^D$  es un anillo de 6 miembros que contiene un(os) heteroátomo(s) de N y está condensado con un anillo de benceno.
5. Uso según la reivindicación 1, en el que el anillo formado por  $R^C$  y  $R^D$  es un anillo de 6 miembros que contiene un(os) heteroátomo(s) de O.

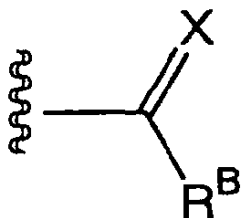
6. Uso según la reivindicación 1, en el que el anillo formado por R<sup>C</sup> y R<sup>D</sup> es un anillo de 6 miembros que contiene un(os) heteroátomo(s) de N.
7. Uso según la reivindicación 1, en el que el anillo formado por R<sup>C</sup> y R<sup>D</sup> es un carbociclo de 6 miembros.
8. Compuesto de fórmula (I):



- 5 (en la que R<sup>C</sup> y R<sup>D</sup> tomados junto con los átomos de carbono vecinos forman un anillo de 5 a 6 miembros que puede contener un(os) heteroátomo(s) de N y/u O y puede estar condensado con un anillo de benceno; Y es hidroxilo; Z es O; R<sup>A</sup> es un grupo mostrado por



- 10 (en la que el anillo C es un heterociclo aromático que contiene N de 5 a 6 miembros que puede contener de 1 a 4 átomo(s) de O, S y/o N, en el que al menos un átomo vecino al átomo en la posición de unión es un átomo de N no sustituido; la línea discontinua muestra la presencia o ausencia de un enlace) o por



(en la que, X es O; R<sup>B</sup> es amino);

- 15 al menos uno del anillo formado por R<sup>C</sup> y R<sup>D</sup>, el anillo C y R<sup>B</sup> está sustituido con un grupo de -Z<sup>1</sup>-Z<sup>2</sup>-Z<sup>3</sup>-R<sup>1</sup>, en el que Z<sup>1</sup> y Z<sup>3</sup> son cada uno independientemente un enlace, alquileo o alquenileno; Z<sup>2</sup> es un enlace, alquileo, alquenileno, -CH(OH)-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>-, -NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>-, -O-, -NR<sup>2</sup>-, -NR<sup>2</sup>CO-, -CONR<sup>2</sup>-, -C(=O)-O-, -O-C(=O) o -CO-; R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo o heteroarilo; R<sup>1</sup> es cicloalquilo, arilo o heteroarilo, estando R<sup>1</sup> opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;
- 20

- el anillo formado por R<sup>C</sup> y R<sup>D</sup> está opcionalmente sustituido con un sustituyente que no interfiere seleccionado de hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo o naftilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), amino, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> o hidroxilo, y el anillo C o R<sup>B</sup> está opcionalmente sustituido con un sustituyente que no interfiere seleccionado de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, halógeno e hidroxilo, en cualquier posición distinta de aquella en la que se ubica el grupo de Z<sup>1</sup>-Z<sup>2</sup>-Z<sup>3</sup>-R<sup>1</sup> (en el que Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup> y R<sup>1</sup> son los mismos tal como se definió anteriormente);
- 25

o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso para prevenir o tratar una enfermedad viral.

9. Compuesto para su uso según la reivindicación 8, en el que el anillo formado por R<sup>C</sup> y R<sup>D</sup> es un anillo de 5 miembros que contiene un(os) heteroátomo(s) de N.
  10. Compuesto para su uso según la reivindicación 8, en el que el anillo formado por R<sup>C</sup> y R<sup>D</sup> es un anillo de 6 miembros que contiene un(os) heteroátomo(s) de O y está condensado con un anillo de benceno.
  11. Compuesto para su uso según la reivindicación 8, en el que el anillo formado por R<sup>C</sup> y R<sup>D</sup> es un anillo de 6 miembros que contiene un(os) heteroátomo(s) de N y está condensado con un anillo de benceno.
- 30

12. Compuesto para su uso según la reivindicación 8, en el que el anillo formado por R<sup>C</sup> y R<sup>D</sup> es un anillo de 6 miembros que contiene un(os) heteroátomo(s) de O.
13. Compuesto para su uso según la reivindicación 8, en el que el anillo formado por R<sup>C</sup> y R<sup>D</sup> es un anillo de 6 miembros que contiene un(os) heteroátomo(s) de N.
- 5 14. Compuesto para su uso según la reivindicación 8, en el que el anillo formado por R<sup>C</sup> y R<sup>D</sup> es un carbociclo de 6 miembros.