

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 569 357**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/403** (2006.01)  
**A61K 31/519** (2006.01)  
**A61K 31/50** (2006.01)  
**A61K 31/495** (2006.01)  
**C07D 239/00** (2006.01)  
**C07D 241/36** (2006.01)  
**C07D 471/00** (2006.01)  
**C07D 487/00** (2006.01)  
**C07D 495/00** (2006.01)  
**C07D 497/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2006 E 06822311 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.02.2016 EP 1950212**

54 Título: **Derivado de carbamoilpiridona policíclico que tiene actividad inhibidora sobre integrasa de HIV**

30 Prioridad:

**27.10.2005 JP 2005312076**  
**21.08.2006 JP 2006223875**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**10.05.2016**

73 Titular/es:

**SHIONOGI & CO., LTD. (100.0%)**  
**1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku**  
**Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**YOSHIDA, HIROSHI;**  
**KAWASUJI, TAKASHI;**  
**TAISHI, TERUHIKO y**  
**TAODA, YOSHIYUKI**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 569 357 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**

Derivado de carbamoilpiridona policíclico que tiene actividad inhibidora sobre integrasa de HIV.

**Campo técnico**

- 5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos que poseen una actividad antiviral, más particularmente, derivados de carbamoilpiridona policíclicos que tienen una actividad inhibidora de integrasa de HIV y una composición farmacéutica, particularmente un agente contra el HIV, que contiene los mismos.

**Técnica anterior**

- 10 Entre los virus, se sabe que el virus de la inmunodeficiencia humana (en lo sucesivo denominado HIV, por sus siglas en inglés), un tipo de retrovirus, provoca el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (en lo sucesivo denominado sida). El agente terapéutico para el sida se selecciona principalmente de un grupo de inhibidores de transcriptasa inversa (p. ej., AZT, 3TC) e inhibidores de proteasa (p. ej., Indinavir), pero resultan estar acompañados por efectos secundarios tales como nefropatía y la aparición de virus resistentes. Así, se desea el desarrollo de agentes contra el HIV que tengan otro mecanismo de acción.

- 15 Por otra parte, actualmente, se presenta que una terapia combinada es eficaz en el tratamiento del sida debido a la frecuente aparición del mutante resistente. Dos tipos de inhibidores de transcriptasa inversa e inhibidores de proteasa se usan clínicamente como un agente contra el HIV; sin embargo, los agentes que tienen el mismo mecanismo de acción exhiben a menudo resistencia cruzada o solamente una actividad adicional. Por lo tanto, se desea el desarrollo de agentes contra el HIV que tengan otro mecanismo de acción.

- 20 Bajo las circunstancias anteriores, se ha fijado la atención en un inhibidor de integrasa como un agente contra el HIV que tiene un nuevo mecanismo de acción (Ref: Documentos de Patente 1 y 2). Como un agente contra el HIV que tiene tal mecanismo de acción, se conocen un derivado de hidroxipirimidinona sustituido con carbamoilo (Ref: Documentos de Patente 3 y 4) y un derivado de hidroxipirrolidinona sustituido con carbamoilo (Ref: Documento de Patente 5). Por otra parte, se ha presentado una solicitud de patente relativa a un derivado de hidroxipiridona sustituido con carbamoilo (Ref: Documento de Patente 6, Ejemplo 8).

- 25 Otros derivados de carbamoilpiridona conocidos incluyen derivados de 5-alcoxipiridin-3-carboxamida y derivados de  $\gamma$ -pirona-3-carboxamida, que son un inhibidor del crecimiento de las plantas o un herbicida (Ref: Documentos de Patente 7-9).

Otros inhibidores de integrasa de HIV incluyen compuestos cíclicos condensados que contienen N (Ref: Documento de Patente 10).

- 30 Además, el presente solicitante presentó un derivado de carbamoilpiridona dicíclico como un agente inhibidor de integrasa de HIV (Ref: Documento de Patente 11).

[Documento de Patente 1] WO03/016275

[Documento de Patente 2] WO2004/024693

[Documento de Patente 3] WO03/035076

- 35 [Documento de Patente 4] WO03/035076

[Documento de Patente 5] WO2004/004657

[Documento de Patente 6] Solicitud de Patente Japonesa 2003-32772

[Documento de Patente 7] Publicación de Patente Japonesa 1990-108668

[Documento de Patente 8] Publicación de Patente Japonesa 1990-108683

- 40 [Documento de Patente 9] Publicación de Patente Japonesa 1990-96506

[Documento de Patente 10] WO2005/016927

[Documento de Patente 11] WO2006/088173

**Divulgación de la invención**

Problema a resolver mediante la invención

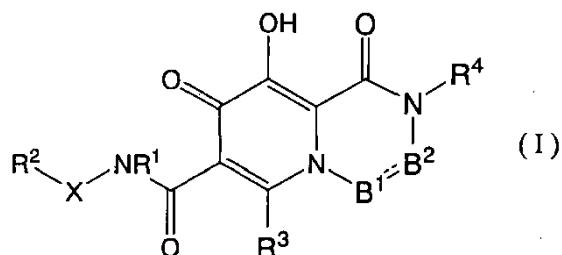
- 45 Bajo tales circunstancias, se desea el desarrollo de un nuevo inhibidor de integrasa.

Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores estudiaron intensivamente para encontrar que un nuevo derivado de carbamoilpiridona policíclico posee una potente actividad inhibidora de integrasa de HIV. Por otra parte, los presentes inventores han descubierto que un compuesto del presente compuesto y una composición farmacéutica que contiene el mismo son útiles como un agente antiviral (p. ej. agente antirretroviral, agente contra el HIV, agente contra el HTLV-1 (virus de leucemia de células T humana tipo 1, por sus siglas en inglés), agente contra el FIV (virus de inmunodeficiencia felina, por sus siglas en inglés), agente contra el SIV (virus de inmunodeficiencia simica, por sus siglas en inglés), especialmente un agente contra el HIV, un agente contra el sida, o un tratamiento para enfermedades asociadas, para completar la presente invención mostrada posteriormente.

(1) Un compuesto de la fórmula:

[Fórmula química 1]



(en el que,  
R1 es hidrógeno o alquilo inferior;

X es un enlace sencillo, un grupo heteroatómico seleccionado de O, S, SO, SO<sub>2</sub> y NH, o alquileo inferior o alquenileno inferior cada uno de los cuales puede estar interrumpido por el grupo heteroatómico;

R<sup>2</sup> es arilo opcionalmente sustituido;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloxi inferior opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, heterocicloxi opcionalmente sustituido o amino opcionalmente sustituido,

R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo(inferior) opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, ariloxi inferior opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, heterociclo-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, heterocicloxi inferior opcionalmente sustituido, hidroxilo, amino opcionalmente sustituido, un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, arilo sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, aralquilo sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, hidroxilo sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, amino sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido o alquilo inferior sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido (el alquilo inferior puede estar interrumpido por un grupo heteroatómico seleccionado de O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>a</sup> (R<sup>a</sup> es hidrógeno o alquilo inferior), -N= y =N-));

la línea quebrada representa la presencia o ausencia de un enlace;

uno de B<sup>1</sup> y B<sup>2</sup> es CR<sup>20</sup>R<sup>21</sup> y otro es NR<sup>22</sup>, donde la línea quebrada representa la ausencia de un enlace;

cuando B<sup>2</sup> es NR<sup>22</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>22</sup> tomados juntos pueden formar heterociclo opcionalmente sustituido;

cuando B<sup>2</sup> es CHR<sup>21</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>21</sup> tomados juntos pueden formar heterociclo opcionalmente sustituido; o

B<sup>1</sup> y B<sup>2</sup> son cada uno independientemente C, CR<sup>23</sup> o N, donde B<sup>1</sup> y B<sup>2</sup> tomados juntos forman un heterociclo opcionalmente sustituido o un carbociclo opcionalmente sustituido;

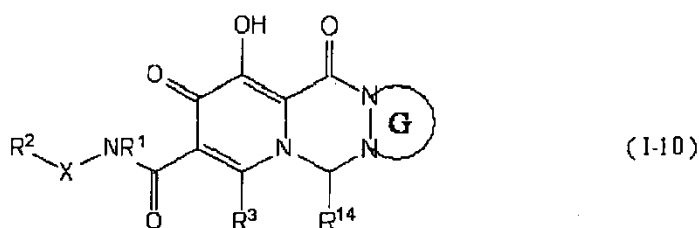
R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup> son cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo(inferior) opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloxi inferior opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, heterociclo-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, heterocicloxi inferior opcionalmente sustituido, un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, arilo sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, aralquilo sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, hidroxilo sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, amino sustituido con un residuo de ácido

fosfórico opcionalmente sustituido o alquilo inferior sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido (el alquilo inferior puede estar interrumpido por un grupo heteroatómico seleccionado de O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup> (R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del mismo grupo de sustituciones que R<sup>4</sup>), -N= y =N-), hidroxilo, amino opcionalmente sustituido, alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilcarbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, alcoxi(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, aril-alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, ariloxycarbonilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, tiourea sustituida o sulfonilo sustituido),

una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, con la condición de que cuando B<sup>1</sup> y B<sup>2</sup> tomados juntos formen un carbociclo opcionalmente sustituido, R<sup>23</sup> sea hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, arilo inferior opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo(inferior) opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo(inferior) opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo(inferior) opcionalmente sustituido, hidroxilo, amino opcionalmente sustituido, alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilcarbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, alcoxi(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, aril-alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, ariloxycarbonilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, tiourea sustituida o sulfonilo sustituido.

(2) Un compuesto de la fórmula:

[Fórmula química 2]



(en el que,

el anillo G es heterociclo opcionalmente sustituido

R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo inferior;

X es un enlace sencillo, un grupo heteroatómico seleccionado de O, S, SO, SO<sub>2</sub> y NH, o alqueno inferior o alqueno inferior cada uno de los cuales puede estar interrumpido por el grupo heteroatómico;

R<sup>2</sup> es arilo opcionalmente sustituido;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo(inferior) opcionalmente sustituido o amino opcionalmente sustituido,

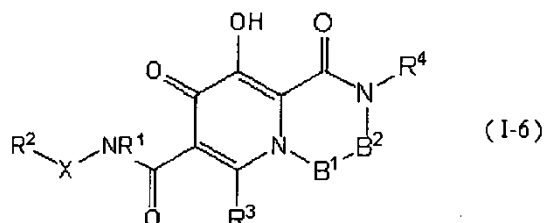
R<sup>14</sup> es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, arilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo(inferior) opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo(inferior) opcionalmente sustituido, un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, arilo sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, arilo sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, hidroxilo sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, amino sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido o alquilo inferior sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido (el alquilo inferior puede estar interrumpido por un grupo heteroatómico seleccionado de O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup> (R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del mismo grupo de sustituciones que R<sup>4</sup>), -N= y =N-), hidroxilo, amino opcionalmente sustituido, alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilcarbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, alcoxi(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, aril-alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, ariloxycarbonilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido,

sustituido, heterocicloxicarbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, tiourea sustituida o sulfonilo sustituido),

según (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

(3) Un compuesto de la fórmula:

5 [Fórmula química 3]



(en el que,

R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo inferior;

10 X es un enlace sencillo, un grupo heteroatómico seleccionado de O, S, SO, SO<sub>2</sub> y NH, o alquilenio inferior o alquenileno inferior cada uno de los cuales puede estar interrumpido por el grupo heteroatómico;

R<sup>2</sup> es arilo opcionalmente sustituido;

15 R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, heterocicloxi opcionalmente sustituido o amino opcionalmente sustituido;

20 R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, heterociclo-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, heterocicloxi opcionalmente sustituido, hidroxilo, amino opcionalmente sustituido, un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, arilo sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, aralquilo sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, hidroxilo sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, amino sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido o alquilo inferior sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido (el alquilo inferior puede estar interrumpido por un grupo heteroatómico seleccionado de O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>a</sup> (R<sup>a</sup> se selecciona de hidrógeno o alquilo inferior), -N= y =N-);

uno de B<sup>1</sup> y B<sup>2</sup> es CR<sup>20</sup>R<sup>21</sup> y otro es NR<sup>22</sup>;

30 R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> son cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, heterociclo-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, heterocicloxi opcionalmente sustituido, hidroxilo, amino opcionalmente sustituido, alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilcarbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, alcoxi(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, aril-alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, ariloxycarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclo-alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, heterocicloxycarbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, tiourea sustituida o sulfonilo sustituido), según (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

40 (4) Un compuesto según (3), una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en el que B<sup>1</sup> es CR<sup>20</sup>R<sup>21</sup> y B<sup>2</sup> es NR<sup>22</sup> (R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> son los mismos que se definen en (3)).

(5) Un compuesto según (3), una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en el que B<sup>1</sup> es NR<sup>22</sup> y B<sup>2</sup> es CR<sup>20</sup>R<sup>21</sup> (R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> son los mismos que se definen en (3)).

45 (6) Un compuesto según (3), una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en el que B<sup>1</sup> es NR<sup>22</sup> (R<sup>22</sup> es el mismo que el definido en (3)) y B<sup>2</sup> es CH<sub>2</sub>.

(7) Un compuesto según (3), una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en el que B<sup>1</sup> es NR<sup>22</sup> (R<sup>22</sup> es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, heterociclo-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, tiourea sustituida o sulfonilo sustituido) y B<sup>2</sup> es CH<sub>2</sub>.

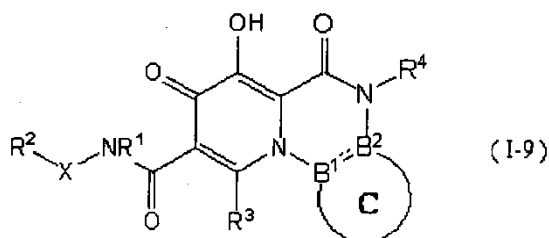
(8) Un compuesto según (3), una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en el que R<sup>4</sup> es alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, heterociclo-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido.

(9) Un compuesto según (3), una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en el que B<sup>1</sup> es NR<sup>22</sup> (R<sup>22</sup> es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, heterociclo-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, tiourea sustituida o sulfonilo sustituido), B<sup>2</sup> es CH<sub>2</sub> y R<sup>4</sup> es alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, heterociclo-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido.

(10) Un compuesto según (3), una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en el que B<sup>1</sup> es N<sup>22</sup> (R<sup>22</sup> es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido (sustituyente: amino, alquil(inferior)-amino, alcoxi inferior, ariloxi, ciano, halógeno, carbamoilo opcionalmente sustituido, acilamino-alquilo(inferior), hidroxilo), cicloalquilo, cicloalquil-alquilo(inferior), fenilo opcionalmente sustituido, bencilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterociclo-alquilo(inferior) de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido (sustituyente: alcoxi inferior), benzoilo opcionalmente sustituido (sustituyente: alcoxi inferior), sulfonilo sustituido (sustituyente: alquilo inferior, arilo, un grupo heterocíclico)), B<sup>2</sup> es CH<sub>2</sub> y R<sup>4</sup> es alquilo inferior opcionalmente sustituido (sustituyente: amino, alquil(inferior)-amino, alcoxi inferior, ariloxi), cicloalquilo, cicloalquil-alquilo(inferior), fenilo, bencilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros, heterociclo(de 5 a 6 miembros)-alquilo(inferior)).

(11) Un compuesto de la fórmula:

[Fórmula química 4]



(en el que,

R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo inferior;

X es un enlace sencillo, un grupo heteroatómico seleccionado de O, S, SO, SO<sub>2</sub> y NH, o alquilenio inferior o alquenileno inferior cada uno de los cuales puede estar interrumpido por el grupo heteroatómico;

R<sup>2</sup> es arilo opcionalmente sustituido;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alqueniloxi inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, heterocicloxi opcionalmente sustituido o amino opcionalmente sustituido,

el anillo C es heterociclo opcionalmente sustituido o carbociclo opcionalmente sustituido;

B<sup>1</sup> y B<sup>2</sup> son independientemente C, CR<sup>23</sup> o N;

R<sup>23</sup> es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alqueniloxi inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido,

heterociclo-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, heterocicloxi opcionalmente sustituido, hidroxilo, amino opcionalmente sustituido, alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilcarbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, alcoxi(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, aril-alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, ariloxycarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclo-alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, heterocicloxi(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, tiourea sustituida o sulfonilo sustituido),

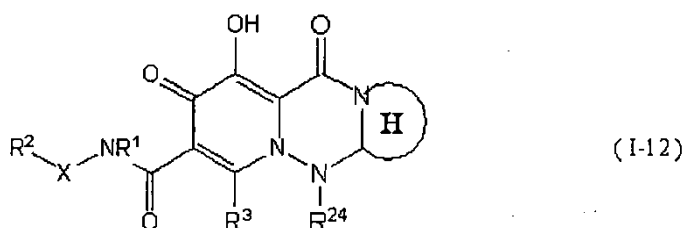
la línea quebrada representa la presencia o ausencia de un enlace;

$R^4$  es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, heterociclo-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, heterocicloxi opcionalmente sustituido, hidroxilo, amino opcionalmente sustituido, un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, arilo sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, aralquilo sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, hidroxilo sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, amino sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido o alquilo inferior sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido (el alquilo inferior puede estar interrumpido por un grupo heteroatómico seleccionado de CO, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>a</sup> (R<sup>a</sup> se selecciona de hidrógeno o alquilo inferior), -N= y =N-));

según (1), o a una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

(12) Un compuesto de la fórmula:

[Fórmula química 5]



(en el que,

$R^1$  es hidrógeno o alquilo inferior;

X es un enlace sencillo, un grupo heteroatómico seleccionado de O, S, SO, SO<sub>2</sub> y NH, o alqueno inferior o alqueno inferior cada uno de los cuales puede estar interrumpido por el grupo heteroatómico;

$R^2$  es arilo opcionalmente sustituido;

$R^3$  es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, heterocicloxi opcionalmente sustituido o amino opcionalmente sustituido,

el anillo es heterociclo opcionalmente sustituido;

$R^{24}$  es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, heterociclo-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, heterocicloxi opcionalmente sustituido, hidroxilo, amino opcionalmente sustituido, alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilcarbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, alcoxi(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, aril-alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, ariloxycarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclo-alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, heterocicloxi(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, tiourea sustituida o sulfonilo sustituido),

según (1), o a una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

(13) Un compuesto según uno cualquiera de (1) a (12), una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en el que  $R^1$  es hidrógeno o alquilo inferior.

(14) Un compuesto según uno cualquiera de (1) a (12), una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en el que X es alquileo inferior; R<sup>2</sup> es fenilo o fenilo sustituido con al menos halógeno.

(15) Un compuesto según uno cualquiera de (1) a (12), una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en el que R<sup>3</sup> es hidrógeno.

5 (16) Un compuesto según uno cualquiera de (1) a (12), una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en el que R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo inferior; X es alquileo inferior; R<sup>2</sup> es fenilo o fenilo sustituido con 1 a 2 halógenos; R<sup>3</sup> es hidrógeno.

(17) Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según uno cualquiera de (1) a (16), o a una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

10 (18) Una composición farmacéutica según (17), que es un agente contra el HIV.

La presente invención proporciona además un método para tratar una enfermedad infecciosa que comprende administrar el susodicho compuesto. Por otra parte, la presente invención proporciona un procedimiento para producir un agente para tratar una enfermedad infecciosa viral que comprende el susodicho compuesto.

Efecto de la invención

15 Los compuestos de la presente invención poseen una actividad inhibidora de integrasa y/o una actividad inhibidora del crecimiento celular contra virus, especialmente HIV. Según esto, son útiles para la prevención o el tratamiento de diversas enfermedades mediadas por integrasa o enfermedades infecciosas virales (p. ej., sida). Un compuesto preferible también es eficaz para una cepa resistente. Además, un compuesto preferible tiene buena farmacocinética en el cuerpo.

20 Realización preferida de la invención

Los términos usados en la presente memoria se explican posteriormente. Cada término, solo o en combinación con otro término, significa lo que sigue.

25 "Alquileo inferior" significa un alquileo inferior C1 a C6 lineal o ramificado tal como metileno, etileno, trimetileno, propileno, tetrametileno, etileno, pentametileno o hexametileno, preferiblemente alquileo lineal inferior C1 a C4 tal como metileno, etileno, trimetileno y tetrametileno, más preferiblemente metileno o etileno.

"Alquenileno inferior" significa un alquenileno inferior C2 a C6 lineal o ramificado, que consiste en el "alquileo inferior" anterior que tiene uno o más dobles enlaces, tal como vinileno, propileno o butenileno, preferiblemente un alquenileno inferior C2 a C3 lineal tal como vinileno o propileno.

30 "Alquilo" significa alquilo C1 a C10 lineal o ramificado tal como 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 y n-decilo. Se prefiere un alquilo inferior C1 a C6, se prefiere más un alquilo inferior C1 a C4 tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, n-hexilo e isohexilo.

35 Cuando el alquilo inferior está interrumpido con "-N=" o "=N-", el alquilo inferior puede tener in doble enlace para formar -CH<sub>2</sub>-N=CH<sub>2</sub>, -CH=N-CH<sub>3</sub>, etc.

"Alquenilo" significa un alquenilo C2 a C8 lineal o ramificado, que consiste en el "alquilo" anterior que tiene uno o más dobles enlaces, tal como vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1,3-butadienilo y 3-metil-2-butenilo, preferiblemente alquenilo inferior C2 a C6 y más preferiblemente alquenilo inferior C2 a C4.

40 "Alqueniloxi inferior" significa oxi ligado al "alquenilo inferior" anterior, tal como viniloxi, 1-propeniloxi, 2-propeniloxi, 1-buteniloxi, 2-buteniloxi, 3-buteniloxi, 1,3-butadieniloxi y 3-metil-2-buteniloxi.

"Cicloalquilo" significa un hidrocarburo saturado cíclico C3 a C20, preferiblemente C3 a C15, más preferiblemente C3 a C10, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, adamantilo y un polihidro (p. ej. cubano, dodecahedrano), más preferiblemente cicloalquilo C3 a C6.

45 "Cicloalquil-alquilo(inferior)" significa alquilo inferior sustituido con el cicloalquilo anterior, tal como ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo y ciclohexiletilo y preferiblemente cicloalquil(C3 a C6)-alquilo(inferior)

"Ariilo" significa hidrocarburo aromático monocíclico (fenilo) e hidrocarburo aromático policíclico (p. ej., 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antrilo, 2-antrilo, 9-antrilo, 1-fenantrilo, 2-fenantrilo, 3-fenantrilo, 4-fenantrilo, 9-fenantrilo, etc.), preferiblemente fenilo o naftilo (p. ej., 1-naftilo, 2-naftilo).



"Aralquilo" o "aril-alquilo(inferior)" significa el "alquilo inferior" anterior sustituido con de 1 a 3 del "arilo" anterior, tal como bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, fenetilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, preferiblemente bencilo.

"Ariloxi" significa oxi ligado al "arilo" anterior, tal como 1-naftiloxi, 2-naftiloxi, 1-antriloxi, 2-antriloxi, 9-antriloxi, 1-fenantriloxi, 2-fenantriloxi, 3-fenantriloxi, 4-fenantriloxi y 9-fenantriloxi, preferiblemente feniloxi o naftiloxi (p. ej., 1-naftiloxi, 2-naftiloxi).

"Grupo heterocíclico" significa "heteroanillo" o "heteroarilo".

"Heteroanillo" significa un grupo heterocíclico no aromático que tiene al menos uno de N, O, P y/o S en el anillo y puede estar unido en cualquier posición sustituible, preferiblemente un anillo de 5 a 7 miembros, tal como 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-imidazolinilo, 2-imidazolinilo, 4-imidazolinilo, 1-imidazolidinilo, 2-imidazolidinilo, 4-imidazolidinilo, 1-pirazolinilo, 3-pirazolinilo, 4-pirazolinilo, 1-pirazolidinilo, 3-pirazolidinilo, 4-pirazolidinilo, piperidino, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo, 1-piperadinilo, 2-piperadinilo, 2-morfolinilo, 3-morfolinilo, morfolino y tetrahidropirano. El "grupo heterocíclico no aromático" puede ser saturado o insaturado en tanto que sea no aromático.

"Heteroarilo" significa un grupo heterocíclico aromático monocíclico o un grupo heterocíclico aromático condensado.

Un grupo heterocíclico aromático monocíclico significa un grupo inducido a partir de un anillo aromático de 5 a 8 miembros que contiene opcionalmente de 1 a 4 de O, S, P y/o N en el anillo en el que el grupo puede estar unido en cualquier posición sustituible.

Un grupo heterocíclico aromático condensado significa un grupo en el que un anillo de 5 a 8 miembros que opcionalmente contiene de 1 a 4 de O, S, P y/o N en el anillo está condensado con de 1 a 4 de un carbociclo o carbociclos aromáticos de 5 a 8 miembros o el otro o los otros heteroanillos aromáticos de 5 a 8 miembros y puede estar unido en cualquier posición sustituible.

Ejemplos de "heteroarilo" incluyen furilo (p. ej., 2-furilo, 3-furilo), tienilo (p. ej., 2-tienilo, 3-tienilo), pirrolilo (p. ej., 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo), imidazolilo (p. ej., 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo), pirazolilo (p. ej., 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo), triazolilo (p. ej., 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-4-ilo), tetrazolilo (p. ej., 1-tetrazolilo, 2-tetrazolilo, 5-tetrazolilo), oxazolilo (p. ej., 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), isoxazolilo (p. ej., 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo), tiazolilo (p. ej., 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), tiadiazolilo, isotiazolilo (p. ej., 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo), piridilo (p. ej., 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), piridacínilo (p. ej., 3-piridacínilo, 4-piridacínilo), pirimidinilo (p. ej., 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo), furazanilo (p. ej., 3-furazanilo), piracínilo (p. ej., 2-piracínilo), oxadiazolilo (p. ej., 1,3,4-oxadiazol-2-ilo), benzofurilo (p. ej., 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 (p. ej., 2-benzo[b]tienilo, 3-benzo[b]tienilo, 4-benzo[b]tienilo, 5-benzo[b]tienilo, 6-benzo[b]tienilo, 7-benzo[b]tienilo), benzoimidazolilo (p. ej., 1-benzoimidazolilo, 2-benzoimidazolilo, 4-benzoimidazolilo, 5-benzoimidazolilo), dibenzofurilo, benzooxazolilo, quinoxalinilo (p. ej., 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 6-quinoxalinilo), cinolinilo (p. ej., 3-cinolinilo, 4-cinolinilo, 5-cinolinilo, 6-cinolinilo, 7-cinolinilo, 8-cinolinilo), quinazolinilo (p. ej., 2-quinazolinilo, 4-quinazolinilo, 6-quinazolinilo, 7-quinazolinilo, 8-quinazolinilo), quinolilo (p. ej., 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 6-quinolilo, 7-quinolilo, 8-quinolilo), ftalacínilo (p. ej., 1-ftalacínilo, 5-ftalacínilo, 6-ftalacínilo), isoquinolilo (p. ej., 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 6-isoquinolilo, 7-isoquinolilo, 8-isoquinolilo), purinilo, pteridinilo (p. ej., 2-pteridinilo, 4-pteridinilo, 6-pteridinilo, 7-pteridinilo), carbazolilo, fenantridinilo, acridinilo (p. ej., 1-acridinilo, 2-acridinilo, 3-acridinilo, 4-acridinilo, 9-acridinilo), indolilo (p. ej., 1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 4-indolilo, 5-indolilo, 6-indolilo, 7-indolilo), isoindolilo, fenandínilo (p. ej., 1-fenandínilo, 2-fenandínilo) o fenotiadinilo (p. ej., 1-fenotiadinilo, 2-fenotiadinilo, 3-fenotiadinilo, 4-fenotiadinilo).

"Heterociclo-alquilo(inferior)" significa alquilo inferior sustituido con el "grupo heterocíclico" anterior.

"Heterocicloxi" significa un oxi ligado al "grupo heterocíclico" anterior. "Heterociclo" significa un heterociclo que puede formar el grupo heterocíclico.

"Alcoxi inferior" significa oxi ligado al "alquilo inferior" anterior, tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi y terc-butoxi.

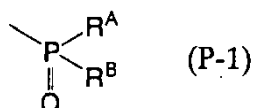
"Alquil(inferior)-carbonilo", "cicloalquilcarbonilo", "cicloalquil-alquil(inferior)-carbonilo", "alcoxi(inferior)-carbonilo", "arilcarbonilo", "aril-alquil(inferior)-carbonilo", "ariloxicarbonilo", "heterociclocarbonilo", "heterociclo-alquil(inferior)-carbonilo" y "heterocicloxicarbonilo" significa cada uno un carbonilo ligado al "alquilo inferior", "cicloalquilo", "cicloalquil-alquilo(inferior)", "alcoxi inferior", "arilo", "aril-alquilo(inferior)", "ariloxi", "grupo heterocíclico" y "heterociclo-alquilo(inferior)" anterior, respectivamente.

Cuando un sustituyente o sustituyentes están presentes en el "alquilo inferior opcionalmente sustituido", "cicloalquilo opcionalmente sustituido", "cicloalquil-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido", "alqueno inferior opcionalmente sustituido", "alcoxi inferior opcionalmente sustituido", "arilo opcionalmente sustituido", "aril-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido", "ariloxi opcionalmente sustituido", "ariloxi-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido", "heterociclo opcionalmente sustituido", "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido", "heterociclo-alquilo(inferior)

- opcionalmente sustituido", "heterocicloxi opcionalmente sustituido", "alquenihoxi inferior opcionalmente sustituido", "alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido", "cicloalquilcarbonilo opcionalmente sustituido", "cicloalquilalquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido", "alcoxi(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido", "arilcarbonilo opcionalmente sustituido", "aril-alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido", "ariloxicarbonilo opcionalmente sustituido", "heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido", "heterociclo-alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido", "heterocicloxicarbonilo opcionalmente sustituido", "alquileo inferior opcionalmente sustituido", "alqueniho inferior opcionalmente sustituido", "residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido", "carbociclo opcionalmente sustituido" o "heterociclo opcionalmente sustituido", cada uno puede estar sustituido con los mismos o diferentes 1 a 4 grupo o grupos seleccionados de:
- 5 hidroxilo, carboxilo, halógeno (F, Cl, Br, I), halo-alquilo(inferior) (p. ej., CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>), halo-alcoxi(inferior) (p. ej., OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>), alquilo inferior (p. ej., metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo), alqueniho inferior (p. ej., vinilo), alquiniho inferior (p. ej., etinilo), cicloalquilo (p. ej., ciclopropilo), cicloalqueniho (p. ej., ciclopropeniho), alcoxi inferior (p. ej., metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo), alquenihoxi inferior (p. ej., viniloxilo, aliloxilo), alcoxi(inferior)-carbonilo (p. ej., metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo), nitro, nitroso, amino opcionalmente sustituido (p. ej., alquilamino (p. ej., metilamino, etilamino, dimetilamino), acilamino (p. ej., acetilamino, benzoilamino), aralquilamino (p. ej., bencilamino, tritilamino), hidroxiamino), azido, arilo (p. ej., fenilo), aralquilo (p. ej., bencilo), ciano, isociano, isocianato, tiocianato, isotiocianato, mercapto, alquilitio (p. ej., metilitio), alquilsulfonilo (p. ej., metanosulfonilo, etanosulfonilo), alquilsulfonilamino opcionalmente sustituido (p. ej., metanosulfonilamino, etanosulfonilamino, N-metilsulfonil-N'-metilamino), carbamoilo opcionalmente sustituido (p. ej., alquilcarbamoilo (p. ej., metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo)), sulfamoilo, acilo (p. ej., formilo, acetilo), formiloxilo, haloformilo, oxalo, tioformilo, tiocarboxilo, ditiocarboxilo, tiocarbamoiho, sulfino, sulfo, sulfoamino, hidracino, azido, ureido, amidino, guanidino, ftalimido, oxo, un residuo de ácido fosfórico, alquilo inferior que está sustituido con un residuo de ácido fosfórico y puede estar interrumpido con un grupo heteroatómico o grupos heteroatómicos, arilo sustituido con un residuo de ácido fosfórico, aralquilo sustituido con un residuo de ácido fosfórico e hidroxilo-alquilo(inferior), más preferiblemente hidroxilo, carboxilo, halógeno (F, Cl, Br, I), halo-alquilo(inferior) (p. ej., CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>), halo-alcoxi(inferior) (p. ej., OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>), alquilo inferior (p. ej., metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo), alcoxi inferior (p. ej., metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo), amino opcionalmente sustituido (p. ej., alquilamino (p. ej., metilamino, etilamino, dimetilamino)), oxo o un residuo de ácido fosfórico.
- 20 Ejemplos de un sustituyente de "amino opcionalmente sustituido" o "carbamoilo opcionalmente sustituido" incluyen mono- o di-alquilo(inferior), alquil(inferior)-carbonilo o alquil(inferior)-sulfonilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido (p. ej., metilo, etilo, isopropilo, bencilo, carbamoilalquilo (p. ej., carbamoilmetilo), mono- o di-alquil(inferior)-carbamoilalquilo(inferior) (p. ej., dimetilcarbamoiletilo), hidroxilo-alquilo(inferior), heteroanillo-alquilo(inferior) (p. ej., morfolinoetilo, tetrahidropiraniletilo), alcoxycarbonil-alquilo(inferior) (p. ej., etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo), mono- o di- alquil(inferior)-amino-alquilo(inferior) (p. ej., dimetilaminoetilo), alcoxi(inferior)-alquilo(inferior) (p. ej., metoxietilo, etoximetilo, etoxietilo, isopropoxietilo), acilo (p. ej., formilo, alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido (p. ej., acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo, hexanoilo, octanoilo, metoxietilcarbonilo, 2,2,2-trifluoroetilcarbonilo, etoxicarbonilmetilcarbonilo), alcoxi(inferior)-alquil(inferior)-carbonilo (p. ej., metoxietilcarbonilo), alquil(inferior)-carbamoil-alquil(inferior)-carbonilo (p. ej., metilcarbamoiletilcarbonilo), alcoxycarbonilacetilo), arilcarbonilo opcionalmente sustituido (p. ej., benzoilo, toluoilo), aralquilo opcionalmente sustituido (p. ej., bencilo, 4-fluorobencilo), hidroxilo, alquil(inferior)-sulfonilo opcionalmente sustituido (p. ej., metanosulfonilo, etanosulfonilo, isopropilsulfonilo, 2,2,2-trifluoroetanosulfonilo, bencilsulfonilo, metoxietilsulfonilo), arilsulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior o halógeno (p. ej., bencenosulfonilo, toluenosulfonilo, 4-fluorobencenosulfonilo), cicloalquilo (p. ej., ciclopropilo), arilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior (p. ej., fenilo, tritilo), alquil(inferior)-aminosulfonilo (p. ej., metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo), alquil(inferior)-aminocarbonilo (p. ej., dimetilaminocarbonilo), alcoxi(inferior)-carbonilo (p. ej., etoxicarbonilo), cicloalquilcarbonilo (p. ej., ciclopropilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo), sulfamoilo opcionalmente sustituido (p. ej., sulfamoilo, metilsulfamoilo, dimetilsulfamoilo), alquil(inferior)-carbonilamino (p. ej., metilcarbonilamino), heteroanillo (p. ej., morfolino, tetrahidropiraniho), amino opcionalmente sustituido (p. ej., mono- o di-alquilamino (p. ej., dimetilamino), formilamino) y similares.
- 45 En cuanto al amino del "amino opcionalmente sustituido", "carbamoilo opcionalmente sustituido" o "carbamoilcarbonilo opcionalmente sustituido", dos sustituyentes en el amino junto con el átomo de N próximo pueden formar un heteroanillo que contiene N que opcionalmente contiene S y/u O en el anillo (preferiblemente un anillo o anillo saturado de 5 a 7 miembros) y el anillo está opcionalmente sustituido con oxo o hidroxilo. El átomo de S que forma el anillo puede estar sustituido con oxo. Es preferible un anillo de 5 o 6 miembros tal como piperaciniho, piperidino, morfolino, pirrolidino, tiadinan-2-ilo, 2-oxopiperidino, 2-oxopirrolidino, 1,1-dioxido-1,2-tiadinan-2-ilo y 4-hidroximorfolino.

El residuo de ácido fosfórico significa un grupo mostrado de la fórmula: -PO (OH)<sub>2</sub>. Un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido significa a residuo de ácido fosfórico en el que la parte de OH y/o el hidrógeno del OH está opcionalmente sustituido con un residuo de ácido fosfórico, preferiblemente mostrado por la fórmula:

60 [Fórmula química 6]



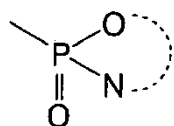
- 5 (en la que  $R^A$  y  $R^B$  son cada uno independientemente  $OR^C$  o  $NR^D R^E$  (en donde  $R^C$ ,  $R^D$  y  $R^E$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, o  $R^D$  y  $R^E$  tomados junto con el átomo de N próximo pueden formar un heterociclo opcionalmente sustituido (preferiblemente un anillo de 5 a 6 miembros)) o  $R^A$  y  $R^B$  tomados junto con el átomo de P próximo pueden formar un heterociclo opcionalmente sustituido (preferiblemente un anillo de 5 a 6 miembros)).

Más preferiblemente,  $R^A$  y  $R^B$  son ambos  $OR^C$ , o uno de ellos es  $OR^C$  y el otro es  $NR^D R^E$ .

$R^C$ ,  $R^D$  y  $R^E$  son cada uno preferiblemente, independientemente, alquilo inferior (p. ej., metilo, etilo).

- 10 El heterociclo opcionalmente sustituido formado por  $R^A$  y  $R^B$  tomados junto con el átomo de P próximo pueden ser la siguiente estructura:

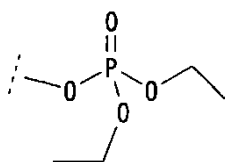
[Fórmula química 7]



(en la que la línea quebrada significa una parte del anillo)

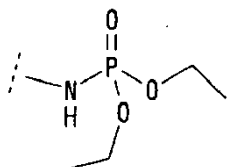
- 15 El hidroxilo sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido es preferiblemente hidroxilo sustituido con un residuo de ácido fosfórico sustituido con di-alquilos(inferiores) y más preferiblemente un grupo de la siguiente fórmula:

[Fórmula química 8]



- 20 Amino sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido es preferiblemente amino sustituido con un residuo de ácido fosfórico sustituido con di-alquilos(inferiores) y más preferiblemente un grupo de la siguiente fórmula:

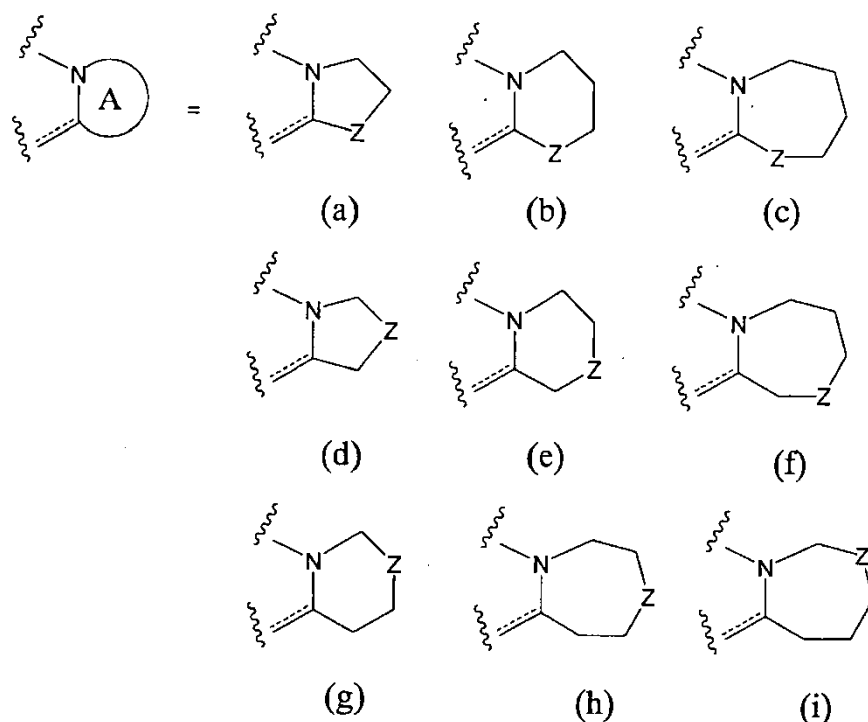
[Fórmula química 9]



- 25 Un anillo es un heterociclo opcionalmente sustituido. El heterociclo es preferiblemente un anillo de 5 a 7 miembros que contiene de 1 a 3, preferiblemente de 2 a 3 de átomos de O, S y/o N y se selecciona más preferiblemente del heteroanillo anterior. Opcionalmente, de 1 a 2 heteroátomos pueden estar presentes en un arco del anillo A y su posición no está limitada. Una de las realizaciones preferibles del anillo A es el siguiente anillo que está opcionalmente sustituido.

30

[Fórmula química 10]

(Z es CH<sub>2</sub>, O, S, SO, SO<sub>2</sub> o NR<sup>19</sup>)Una de las realizaciones preferibles de Z es Z=O o NR<sup>19</sup>.

- 5 Cuando Z=NR<sup>19</sup>, R<sup>19</sup> es preferiblemente 1) hidrógeno, 2) alquilo inferior opcionalmente sustituido (ejemplo de sustituyente: amino opcionalmente sustituido con mono- o di-alquilo(inferior), cicloalquilo, hidroxilo, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido (el heterociclo es preferiblemente de 5 a 7 miembros, p. ej. furilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, morfolino, imidazol; ejemplo de sustituyente: alquilo inferior, halógeno), heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido (el heterociclo es preferiblemente de 5 a 7 miembros, p. ej. morfolinocarbonilo), fenilo
- 10 opcionalmente sustituido (sustituyente: alquilo inferior, amino, alquil(inferior)-amino, hidroxilo, halógeno, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior, alcoxi inferior halogenado, alquil(inferior)-tio, alquil(inferior)-sulfonilo), acetilamino, carbamoilo, carbamoilo sustituido con mono- o di-alquilo(inferior), alquil(inferior)-sulfonilamino, alcoxi inferior, carbonilo, halógeno, tiol, alquil(inferior)-tio), 3) alqueno inferior, 4) acilo (p. ej. alquil(inferior)-carbonilo), 5) alquil(inferior)-sulfonilo.
- 15 Como otro sustituyente en el anillo A, se ejemplifican uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo de sustituyentes S2, preferiblemente alquilo inferior y similares. Alternativamente, una parte sustituyente en el anillo A puede estar conectada con un átomo próximo para formar además un anillo condensado o un anillo tipo espiro, preferiblemente un carbociclo opcionalmente sustituido (preferiblemente un anillo de 5 a 6 miembros) o un heterociclo opcionalmente sustituido (preferiblemente un anillo de 5 a 6 miembros).
- 20 Grupo de sustituyentes S2: hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alquenoiloxi inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, heterociclo-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, heterocicloxi opcionalmente sustituido, hidroxilo, amino opcionalmente sustituido, alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilcarbonilo
- 25 opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, alcoxi(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, aril-alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, ariloxycarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclo-alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, heterocicloxicarbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo
- 30 opcionalmente sustituido, un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, arilo sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, aralquilo sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, hidroxilo sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, amino sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, o alquilo inferior sustituido con un residuo de ácido fosfórico
- 35 opcionalmente sustituido (el alquilo inferior puede estar interrumpido por un grupo heteroatómico seleccionado del grupo que consiste en CO, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup> (R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del mismo grupo de sustituyentes de R<sup>4</sup>), -N= y =N-), oxo.

R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo inferior, preferiblemente hidrógeno.

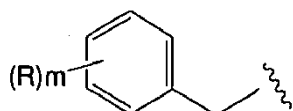
X es un enlace sencillo, un grupo heteroatómico (posteriormente en la presente memoria denominado M en algunos casos) seleccionado de O, S, SO, SO<sub>2</sub> y NH, o alquileo inferior o alquenileno inferior, cada uno de los cuales puede estar interrumpido por el heteroátomo. En la presente memoria, "interrumpir" significa el caso en el que el heteroátomo 1) está presente entre los átomos de carbono que constituyen el alquileo o alquenileno, 2) está unido a un átomo de N de un grupo carbamoilo adyacente a X, y/o 3) está unido al R<sup>2</sup> adyacente a X. El grupo heteroatómico (M) pueden ser uno o más grupos iguales o diferentes. Por ejemplo, el caso en el que un alquileo inferior está interrumpido por el heteroátomo incluye -M-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-M-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-M- y -CH<sub>2</sub>-M-M-CH<sub>2</sub>-. X es preferiblemente un espaciador en el que están conectados de 1 a 3 átomos. X es más preferiblemente alquileo inferior o alquenileno inferior que puede estar interrumpido por un heteroátomo, u O, más preferiblemente alquileo inferior C1 a C3 o alquenileno inferior C2 a C3, u O; de forma particularmente preferiblemente metileno u O.

R<sup>2</sup> es arilo opcionalmente sustituido, preferiblemente fenilo. Ejemplos de un sustituyente en el arilo incluyen preferiblemente de 1 a 3, preferiblemente de 1 a 2, sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, alquil(inferior)-amino, ciano, carboxi, formilo, oxo, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquil(inferior)-tio, carbamoilo y alquil(inferior)-carbamoilo y el grupo de sustituyentes S1 (: un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, arilo sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, aralquilo sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, hidroxilo sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, o alquilo inferior sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido (el alquilo inferior puede estar interrumpido por un grupo heteroatómico seleccionado del grupo que consiste en O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup> (R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del mismo grupo de sustituyentes de R<sup>4</sup>), -N= y =N-), alcoxi(inferior)-alquilo(inferior), amino-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido con mono- o di-alquilo inferior, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior, carbamoilo opcionalmente sustituido con mono- o di-alquilo inferior, alquil(inferior)-sulfonilamino opcionalmente sustituido, alcoxi inferior halogenado, hidroxilo-alquilo(inferior)). El sustituyente es un grupo seleccionado más preferiblemente de halógeno, hidroxilo, amino, ciano, alquilo inferior y alcoxi inferior y el grupo de sustituyentes S1, seleccionado de forma particularmente preferible de halógeno (p. ej. F) y/o el grupo de sustituyentes S1. Cuando un sustituyente está presente en el arilo, su posición es preferiblemente una posición 4. R<sup>2</sup> es más preferiblemente fenilo, o fenilo sustituido con al menos halógeno, de forma particularmente preferible 4-halogenofenilo (p. ej. 4-F-fenilo) o 2,4-dihalogenofenilo (p. ej. 2,4-F-fenilo).

R<sup>2</sup> es más preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 R descritos posteriormente.

En todos los compuestos de la presente invención, una parte -X-R<sup>2</sup> está representada preferiblemente por la siguiente fórmula.

[Fórmula química 11]



Los R son cada uno independientemente un grupo seleccionado del grupo que consiste en halógeno y el grupo de sustituyentes S1.

Grupo de sustituyentes S1: un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, arilo sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, aralquilo sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, hidroxilo sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, amino sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido o alquilo inferior sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido (el alquilo inferior puede estar interrumpido por un grupo heteroatómico seleccionado del grupo que consiste en CO, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>a</sup> (R<sup>a</sup> es hidrógeno o alquilo inferior), -N= y =N-), alcoxi(inferior)-alquilo(inferior), amino-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido (sustituyente: mono- o di-alquilo(inferior), alquil(inferior)-carbonilo o alquil(inferior)-sulfonilo), alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior, carbamoilo opcionalmente sustituido (sustituyente: mono- o di-alquilo(inferior), alquil(inferior)-carbonilo o alquil(inferior)-sulfonilo), alquilo(inferior)-sulfonilamino opcionalmente sustituido, alcoxi inferior halogenado e hidroxilo-alquilo(inferior).

Y m es un número entero de 0 a 3, preferiblemente 0 o 1 a 2. Cuando m es 1, R es preferiblemente halógeno y, cuando m es 2, R es preferiblemente dos halógenos, o halógeno y otro grupo.

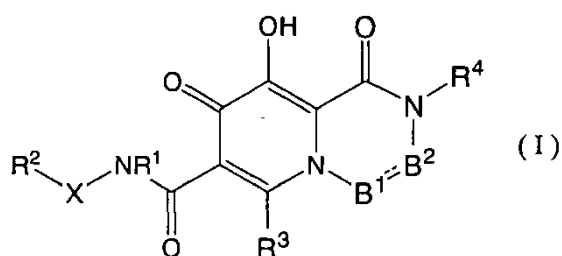
R está presente preferiblemente en una posición 4 y, opcionalmente, otra posición (p. ej., la posición 2) en un anillo bencénico.

Cuando m=2, R es más preferiblemente grupos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi(inferior)-alquilo(inferior), alquilo inferior halogenado; alcoxi inferior halogenado, alquil(inferior)-sulfonilamino, carbamoilo y alquil(inferior)-carbamoilo, de forma particularmente preferible dos F.

R<sup>3</sup> puede ser una variedad de sustituyentes en tanto que no afecten adversamente a la actividad farmacológica del Compuesto (I) y ejemplos incluyen hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, heterociclo inferior opcionalmente sustituido o amino opcionalmente sustituido. Ejemplos de un sustituyente de "opcionalmente sustituido" incluyen halógeno, hidroxilo, amino, alquil(inferior)-amino, ciano, carboxi, formilo, oxo, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquil(inferior)-tio, carbamoilo, alquil(inferior)-carbamoilo, arilo, un grupo heterocíclico, alquil(inferior)-carbonilo, alquil(inferior)-carbonilo, alcoxi(inferior)-carbonilo, alquilo inferior halogenado y alcoxi inferior halogenado, más preferiblemente halógeno, hidroxilo, amino, alquil(inferior)-amino, alquilo inferior y alcoxi inferior. R<sup>3</sup> es más preferiblemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alqueno inferior, alcoxi inferior, alqueno inferior o amino opcionalmente sustituido, aún más preferiblemente hidrógeno o alquilo inferior (p. ej. metilo), de forma particularmente preferible hidrógeno.

La presente invención proporciona los siguientes compuestos (en cada una de las siguientes fórmulas, cada símbolo es como se define anteriormente a menos que se indique otra cosa).

[Fórmula química 12]



R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo inferior, preferiblemente hidrógeno.

X es un enlace sencillo, un grupo heteroatómico seleccionado de O, S, SO, SO<sub>2</sub> y NH, o alqueno inferior o alqueno inferior que pueden estar interrumpidos por el grupo heteroatómico; preferiblemente un enlace sencillo, O, S, o alqueno inferior (más preferiblemente C1 a C3) que puede estar interrumpido por O o S.

R<sup>2</sup> es arilo opcionalmente sustituido;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, un grupo heterociclo inferior opcionalmente sustituido, o amino opcionalmente sustituido, más preferiblemente hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido.

R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, arilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, heterociclo-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, heterociclo inferior opcionalmente sustituido, hidroxilo, amino opcionalmente sustituido, un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, arilo sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, aralquilo sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, hidroxilo sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, amino sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, o alquilo inferior sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido (el alquilo inferior puede estar interrumpido por un grupo heteroatómico seleccionado del grupo que consiste en O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>a</sup> (R<sup>a</sup> es hidrógeno o alquilo inferior), -N= y =N-), más preferiblemente hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido o heterociclo-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido.

La línea quebrada indica la presencia o ausencia de un enlace.

B<sup>1</sup> y B<sup>2</sup> son tales que uno cualquiera de ellos sea CR<sup>20</sup>R<sup>21</sup> y el otro sea NR<sup>22</sup> y, en este caso, no está presente una línea quebrada.

Cuando B<sup>2</sup> es NR<sup>22</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>22</sup> pueden estar conectados entre sí para formar un heterociclo opcionalmente sustituido (p. ej. el anillo G);

Cuando B<sup>2</sup> es CHR<sup>21</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>21</sup> pueden estar conectados entre sí para formar un heterociclo opcionalmente sustituido (p. ej. el anillo H).

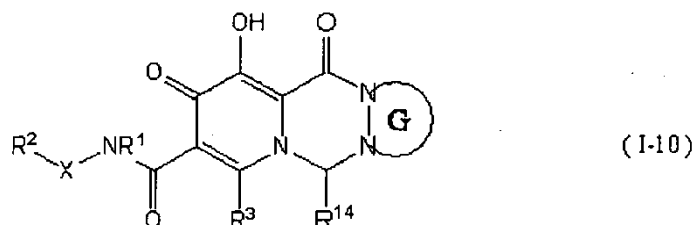
Alternativamente, B<sup>1</sup> y B<sup>2</sup> son independientemente C, CR<sup>23</sup> o N. Las partes B<sup>1</sup> y B<sup>2</sup> están conectadas entre sí para formar un heterociclo o carbociclo opcionalmente sustituido (p. ej. el anillo C) y, en este caso, cuando B<sup>1</sup> y B<sup>2</sup> son independientemente CR<sup>23</sup> o N, una línea quebrada indica la ausencia de un enlace.

R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alquenoiloxi inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, heterociclo-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, heterocicloxi opcionalmente sustituido, un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, arilo sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, aralquilo sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, hidroxilo sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, amino sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, o alquilo inferior sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido (el alquilo inferior puede estar interrumpido por un grupo heteroatómico seleccionado del grupo que consiste en O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup> (R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del mismo grupo de sustituyentes de R<sup>4</sup>), -N= y =N-), hidroxilo, amino opcionalmente sustituido, alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilcarbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, alcoxi(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, aril-alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, ariloxycarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclo-alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, heterocicloxicarbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, tiourea sustituida y sulfonilo sustituido. Cuando B<sup>1</sup> y B<sup>2</sup> forman juntos un carbociclo, R<sup>23</sup> es como se define previamente.

R<sup>2</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup> se seleccionan más preferiblemente de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, heterociclo-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilcarbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, alcoxi(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, aril-alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, ariloxycarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclo-alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, heterocicloxicarbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, tiourea sustituida y sulfonilo sustituido.

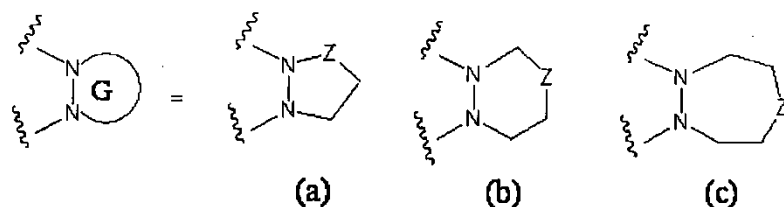
El Compuesto (I) incluye los Compuestos (I-10), (I-6), (I-9) y (I-12) mostrados posteriormente.

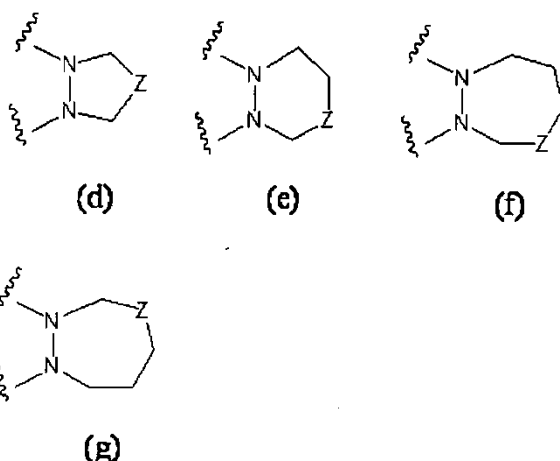
[Fórmula química 13]



El anillo G es un anillo de 5 a 7 miembros que contiene de 2 a 3 de átomos de O, S y/o N y contiene al menos 2 átomos de N. Más preferiblemente, el anillo se selecciona de los susodichos heteroanillos y se ejemplifican los siguientes anillos.

[Fórmula química 14]





(Z es CH<sub>2</sub>, O, S, SO, SO<sub>2</sub> o NR<sup>19</sup> descrito posteriormente)

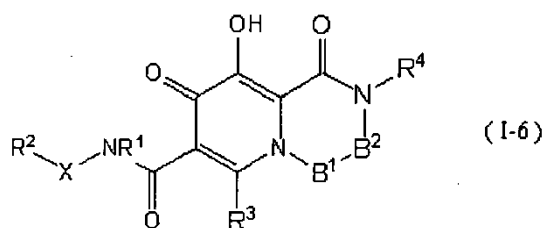
Como un sustituyente en el anillo G, se ejemplifican uno o más sustituyentes seleccionado del grupo de sustituyentes S2. Alternativamente, una parte sustituyente en el anillo G puede estar conectada con un átomo próximo para formar adicionalmente un anillo condensado o un anillo de tipo espiro, preferiblemente un carbociclo opcionalmente sustituido (preferiblemente un anillo de 5 a 6 miembros) o un heterociclo opcionalmente sustituido (preferiblemente un anillo de 5 a 6 miembros).

Uno de los aspectos preferibles de un sustituyente en el anillo G es alquilo inferior (p. ej. metilo, isopropilo), alcoxi(inferior)-alquilo(inferior) (p. ej. 2-metoxietilo), o amino opcionalmente sustituido (ejemplo de sustituyente: alquilo inferior (p. ej. metilo), alquil(inferior)-carbonilo (p. ej. acetilo)).

R<sup>3</sup> es preferiblemente hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido, más preferiblemente hidrógeno.

Como R<sup>14</sup>, se ejemplifican los mismos grupos que en el caso de R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup>. R<sup>14</sup> es preferiblemente hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido (sustituyente: amino, alquil(inferior)-amino, alcoxi inferior, ariloxi, ciano, halógeno, carbamoilo (sustituido), acilamino, alquinilo inferior, hidroxilo), cicloalquilo, cicloalquil-alquilo(inferior), fenilo, bencilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros, heterociclo(de 5 a 6 miembros)-alquilo(inferior), alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido (sustituyente: alcoxi inferior), benzoilo opcionalmente sustituido (sustituyente: alcoxi inferior), sulfonilo sustituido (sustituyente: alquilo inferior, arilo, un grupo heterocíclico), más preferiblemente hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido.

[Fórmula química 15]



Preferiblemente, B<sup>1</sup> es CR<sup>20</sup>R<sup>21</sup> y B<sup>2</sup> es NR<sup>22</sup> (R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> son como se definen anteriormente).

Además, preferiblemente, B<sup>1</sup> es NR<sup>22</sup> y B<sup>2</sup> es CR<sup>20</sup>R<sup>21</sup> (R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> son como se definen anteriormente).

R<sup>3</sup> es preferiblemente hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido, más preferiblemente hidrógeno.

R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> son preferiblemente independientemente hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido (ejemplo de sustituyente: amino, alquil(inferior)-amino, alquil(inferior)-carbonilamino, alcoxi inferior, ariloxi, ciano, halógeno, acilamino (p. ej. alquil(inferior)-carbonilamino), alquinilo inferior, hidroxilo, alcoxi(inferior)-carbonilo, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido (ejemplo de sustituyente: alquilo inferior, alcoxi inferior), alquenilo inferior, carbamoilo opcionalmente sustituido (ejemplo de sustituyente: alquilo inferior), alquil(inferior)-carboniloxi, alquil(inferior)-carboniloxi, alquil(inferior)-carbonil-amino, oxo, alquinilo inferior), cicloalquilo, cicloalquil-alquilo(inferior), arilo opcionalmente sustituido (ejemplo de sustituyente: alquilo inferior, halógeno, alquilo inferior, nitro), aril-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido (ejemplo de sustituyente: alquilo inferior, halógeno, alquilo inferior, nitro, oxo), un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido (ejemplo de sustituyente: alquilo inferior, halógeno, alquilo inferior, nitro), heterociclo-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido (ejemplo de sustituyente: alquilo inferior, halógeno, alquilo inferior, nitro, oxo), alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido (sustituyente:



alcoxi inferior, halógeno), cicloalquilcarbonilo, benzoilo opcionalmente sustituido (sustituyente: alcoxi inferior, halógeno), sulfonilo sustituido (sustituyente: alquilo inferior, arilo, un grupo heterocíclico (preferiblemente un grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros)).

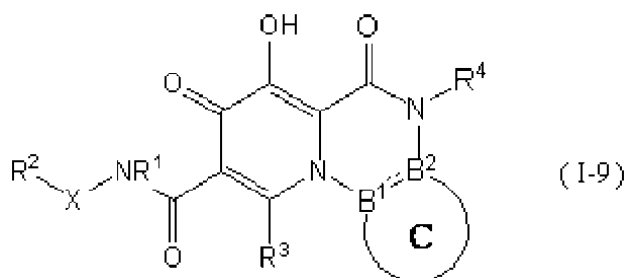
Más preferiblemente,  $R^{20}$  y  $R^{21}$  son ambos hidrógeno.

- 5 En el Compuesto (I-6), más preferiblemente,  $R^1$  es hidrógeno o alquilo inferior, más preferiblemente hidrógeno; X es alquileo inferior;  $R^2$  es fenilo, o fenilo sustituido con al menos halógeno, más preferiblemente fenilo sustituido con 1 a 2 halógenos (p. ej. F);  $R^3$  es hidrógeno;  $B^1$  es  $CH^2$  o  $NR^{22}$ ;  $B^2$  es  $NR^{22}$  o  $CH_2$ , más preferiblemente  $B^1$  es  $NR^{22}$ ;  $B^2$  es  $CH_2$ .

10  $R^4$  es preferiblemente alquilo inferior opcionalmente sustituido (p. ej. metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo; ejemplo de sustituyente: hidroxilo, amino, alquil(inferior)-amino, alcoxi inferior, ariloxi, oxo, alcoxi(inferior)-carbonilo, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido (ejemplo de sustituyente: alquilo inferior, alcoxi inferior)), específicamente alquil(inferior)-amino-alquilo(inferior) (p. ej. 2-dimetilaminoetilo, 2-dietilaminoetilo), alcoxi(inferior)-alquilo(inferior) (p. ej. 1-metoxietilo, 2-metoxipropilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 4-metoxibutilo, 2-etoxietilo, 3-etoxipropilo, 4-etoxibutilo, 2-propoxietilo, 3-propoxipropilo, 4-propoxibutilo) o ariloxi-alquilo(inferior) (p. ej. 2-fenoxietilo, 3-fenoxipropilo); cicloalquilo opcionalmente sustituido (p. ej. ciclopropilo); cicloalquil-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido (p. ej. ciclopropilmetilo, 1-adamantilmetilo, 2-adamantilmetilo, dodecahedranometilo, cudanometilo); arilo opcionalmente sustituido (p. ej. fenilo; ejemplo de sustituyente: alquilo inferior, halógeno, alquilo inferior, halógeno, alquilo inferior, nitro, o una parte sustituyente puede ser alquileo inferior que puede estar interrumpido por un heteroátomo (p. ej. O)); aril-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido (p. ej. bencilo; ejemplo de sustituyente: alquilo inferior, halógeno, alquilo inferior, nitro, o una parte sustituyente puede ser alquileo inferior que puede estar interrumpido por un heteroátomo (p. ej. O)); un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido (preferiblemente un anillo de 5 a 6 miembros) (p. ej. picolilo, piridilo; ejemplo de sustituyente: alquilo inferior, halógeno, alquilo inferior, nitro); o un grupo heterocíclico (preferiblemente un anillo de 5 a 6 miembros)-alquilo inferior opcionalmente sustituido (p. ej. piperonilmetilo, 2-morfolinoetilo, tiofenometilo, furanometilo, tetrahidrofuranometilo, dioxanometilo, tetrahidropiranometilo, tiazolmetilo, oxazolmetilo, 1,2,4-oxadiazolmetilo, 1,3,4-oxadiazolmetilo; ejemplo de sustituyente: alquilo inferior, halógeno, alquilo inferior, nitro; el heterociclo puede estar condensado con un anillo bencénico).

25  $R^{22}$  es preferiblemente alquilo opcionalmente sustituido (p. ej. metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, neopentilo; ejemplo de sustituyente: amino, alquil(inferior)-amino, alcoxi inferior, ariloxi, ciano, halógeno, carbamoilo (sustituido), acilamino, oxo), específicamente alquil(inferior)-amino-alquilo(inferior) (p. ej. 2-dimetilaminoetilo, 2-dietilaminoetilo), alcoxi(inferior)-alquilo(inferior) (p. ej. 1-metoxietilo, 2-metoxipropilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 4-metoxibutilo, 2-etoxietilo, 3-etoxipropilo, 4-etoxibutilo, 2-propoxietilo, 3-propoxipropilo, 4-propoxibutilo), ariloxi-alquilo(inferior) (p. ej. 2-fenoxietilo, 3-fenoxipropilo), ciano-alquilo(inferior) (p. ej. cianometilo), alquilo inferior halogenado (p. ej. fluorometilo, 2,2,2-trifluorometilo), o carboranometilo, acilamino-alquilo(inferior) (p. ej. 2-acetamidoetilo); alquileo inferior (p. ej. alilo, propargilo, crotilo); cicloalquil-alquilo(inferior) (p. ej. 3-ciclopropilo, ciclopropilmetilo, 1-adamantilmetilo, 2-adamantilmetilo, dodecahedranometilo, cubanometilo); arilo opcionalmente sustituido (p. ej. fenilo; una parte sustituyente puede ser alquileo inferior que puede estar interrumpido por un heteroátomo (p. ej. O)); aril-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido (p. ej. bencilo; una parte sustituyente puede ser alquileo inferior que puede estar interrumpido por un heteroátomo (p. ej. O)); un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido (p. ej. picolilo, piridilo; ejemplo de sustituyente: alquilo inferior); heterociclo-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido (p. ej. piperonilmetilo, morfolinoetilo, furanometilo, tetrahidrofuranometilo, dioxanometilo, tetrahidropiranometilo, triazolmetilo, tetrazolmetilo, tiazolmetilo, oxazolmetilo, 1,2,4-oxadiazolmetilo, 1,3,4-oxadiazolmetilo, isoxazolmetilo, imidazolmetilo, metilpirrolmetilo, 18-éter corona-metilo; ejemplo de sustituyente: alquilo inferior); alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido (p. ej. acetilo; ejemplo de sustituyente: alcoxi inferior (p. ej. metoxi)); arilcarbonilo opcionalmente sustituido (p. ej. benzoilo; ejemplo de sustituyente: alcoxi inferior); tiourea sustituida (p. ej. urea, alquil(inferior)-urea (p. ej. dimetilurea, dimetiltiourea); o sulfonilo sustituido (p. ej. alquilsulfonilo (p. ej. metanosulfonilo), arilsulfonilo (p. ej. bencenosulfonilo), sulfonilo heterocíclico (p. ej. tiofenosulfonilo)).

[Fórmula química 16]



- 50 El anillo C indica un carbociclo opcionalmente sustituido o un heterociclo opcionalmente sustituido. Cuando el anillo C es un heterociclo,  $B^1$  y  $B^2$  son independientemente C,  $CR^{23}$  (por ejemplo CH) o N. Con la condición de que,

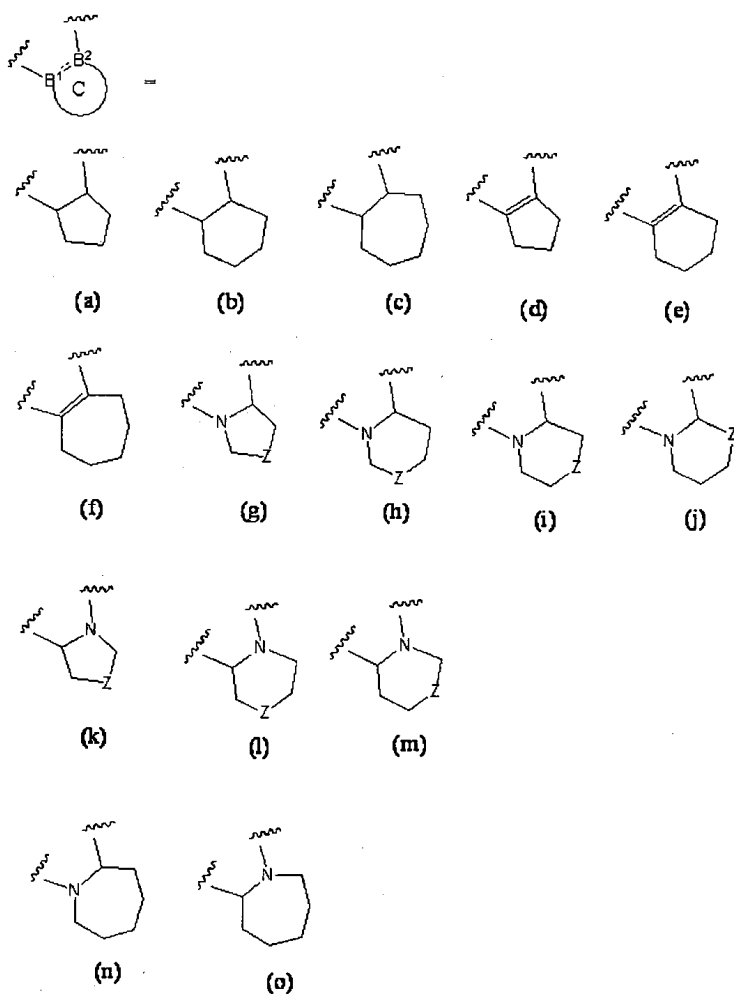
cuando  $B^1$  y  $B^2$  sean independientemente  $CR^{23}$  o N, una línea quebrada indique la ausencia de un enlace. Cuando el anillo C es un heterociclo, se ejemplifican los mismos heterociclos que el anillo A y el anillo G y un sustituyente en el anillo C también se ejemplifica de forma similar. Esto es, como un sustituyente en el anillo C, se ejemplifican uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo de sustituyentes S2. Alternativamente, una parte sustituyente en el anillo C se puede tomar junto con un átomo próximo para formar adicionalmente un anillo condensado o un anillo tipo espiro, preferiblemente un carbociclo opcionalmente sustituido (preferiblemente un anillo de 5 a 6 miembros) o un heterociclo opcionalmente sustituido (preferiblemente un anillo de 5 a 6 miembros).

- 5 Cuando el anillo C es un carbociclo,  $B^1$  y  $B^2$  son independientemente C o  $CR^{23}$  (por ejemplo CH) y, como el carbociclo, se ejemplifica un anillo de 5 a 7 miembros.

- 10 Una línea quebrada indica la presencia o ausencia de un enlace, preferiblemente la ausencia de un enlace.

El anillo C incluye los siguientes anillos, preferiblemente (i) y (1).

[Fórmula química 17]



(Z es  $CH_2$ , O, S, SO,  $SO_2$ , o  $NR^{19}$  descrito posteriormente)

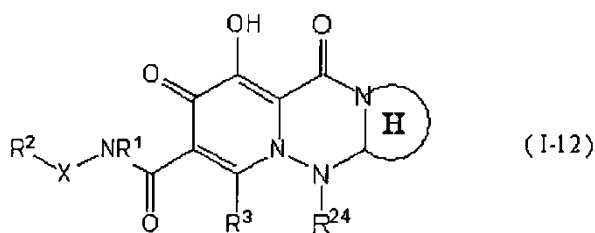
- 15 Uno de los aspectos preferibles como un sustituyente en el anillo C es alquilo inferior (p. ej. metilo, isopropilo), alcoxi(inferior)-alquilo(inferior) (p. ej. 2-metoxietilo) y amino opcionalmente sustituido (ejemplo de sustituyente: alquilo inferior (p. ej. metilo), alquil(inferior)-carbonilo (p. ej. acetilo)).

$R^{19}$  es más preferiblemente hidrógeno, alquilo inferior o alcoxi(inferior)-alquilo(inferior).

$R^3$  es preferiblemente hidrógeno, o alquilo inferior opcionalmente sustituido, más preferiblemente hidrógeno.

- 20 En el Compuesto (I-9), como  $R^4$ , se ejemplifican preferiblemente los mismos grupos que para  $R^4$  del Compuesto (I-6).

[Fórmula química 18]



El anillo H significa un heterociclo que tiene el mismo significado que el del anillo A, es preferiblemente un anillo de 5 a 7 miembros y, como un sustituyente en cada anillo, se ejemplifican los mismos sustituyentes que en el caso del anillo A. Esto es, como un sustituyente en el anillo H, se ejemplifican uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo de sustituyentes S2. Alternativamente, una parte sustituyente en el anillo H puede estar conectada con un átomo próximo para formar adicionalmente un anillo condensado o un anillo tipo espiro, preferiblemente un carbociclo opcionalmente sustituido (preferiblemente un anillo de 5 a 6 miembros) o un heterociclo opcionalmente sustituido (preferiblemente un anillo de 5 a 6 miembros).

R<sup>3</sup> es preferiblemente hidrógeno, o alquilo inferior opcionalmente sustituido, más preferiblemente hidrógeno.

Como R<sup>24</sup>, se ejemplifican los mismos grupos que en el caso de R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup>. R<sup>24</sup> es preferiblemente hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido (sustituyente: amino, alquil(inferior)-amino, alcoxi inferior, ariloxi, ciano, halógeno, carbamoilo (sustituido), acilamino, alquinilo inferior, hidroxilo), cicloalquilo, cicloalquil-alquilo(inferior), fenilo, bencilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros, heterociclo(de 5 a 6 miembros)-alquilo(inferior), alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido (sustituyente: alcoxi inferior, halógeno), benzoilo opcionalmente sustituido (sustituyente: alcoxi inferior, halógeno), o sulfonilo sustituido (sustituyente: alquilo inferior, arilo, un grupo heterocíclico (preferiblemente un grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros)), más preferiblemente hidrógeno, o alquilo inferior opcionalmente sustituido.

El Compuesto (I) tiene al menos las siguientes características en su estructura química.

(1) La estructura principal, heterociclo condensado, está sustituida con oxo (=O), hidroxilo (OH) y oxo (=O).

(2) Un grupo carbamoilo sustituido (-CONR<sup>1</sup>XR<sup>2</sup>) está ligado a la posición próxima al grupo oxo en el heterociclo.

Particularmente, por poseer tal estructura, el Compuesto (1) exhibe una actividad inhibidora de integrasa y/o una actividad inhibidora del crecimiento celular notablemente potente contra virus, incluyendo HIV. Un compuesto preferible también es eficaz para una cepa resistente. En contraste, otras estructuras parciales tienen un grado de libertad relativamente grande, pueden tener una variedad de sustituyentes y pueden formar un anillo condensado y el anillo condensado puede estar sustituido adicionalmente.

La presente invención proporciona una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del Compuesto (I). Todos los tautómeros, isómeros geométricos, compuestos ópticamente activos y racematos de los mismos teóricamente posibles del presente compuesto están dentro del alcance de la invención.

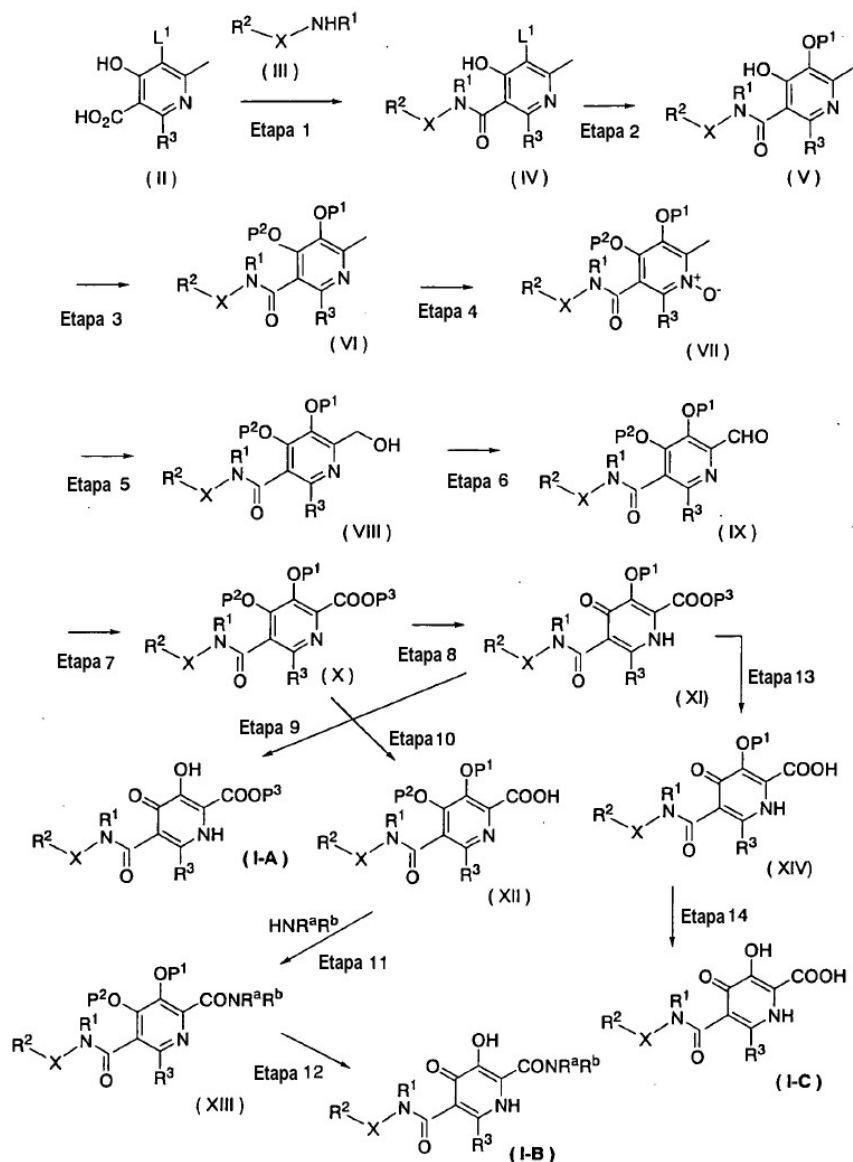
Sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la presente invención incluyen, como sales básicas, por ejemplo, sales de metales alcalinos tales como sales sódicas o potásicas; sales de metales alcalinotérreos tales como sales cálcicas o magnésicas; sales amónicas; sales de amina alifática tales como sales de trimetilamina, trietilamina, diciclohexilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, procaína, meglumina, dietanolamina o etilendiamina; sales de aralquilamina 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 metiltrioctilamonio o sales de tetrabutilamonio; y sales de aminoácidos básicos tales como sales de arginina o sales de lisina. Sales de ácido incluyen, por ejemplo, sales de ácidos minerales tales como hidrocloreto, sales de sulfatos, sales de nitrato, sales de fosfatos, sales de carbonatos, hidrogenocarbonatos o perclorato; sales de ácidos orgánicos tales como acetatos, propionatos, lactatos, maleatos, fumaratos, tartratos, malatos, sales de citratos, o ascorbatos; sulfonatos tales como metanosulfonatos, isetonatos, bencenosulfonatos o p-toluenosulfonatos; y sales de aminoácidos ácidos tales como aspartatos o glutamatos.

Solvatos de un compuesto de la presente invención incluyen alcoholatos e hidratos.

Un procedimiento general para producir el presente compuesto se ejemplificará posteriormente.

Método para preparar la materia prima

[Fórmula química 41]



(en donde L<sup>1</sup> es un grupo de salida (p. ej.; halógeno); P<sup>1</sup> y P<sup>2</sup> son un grupo protector de hidroxilo; P<sup>3</sup> es un grupo protector de carboxilo (p. ej.: alquilo inferior); R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son hidrógeno o a sustituyente en un grupo amino)

5 Ejemplos de un grupo protector de hidroxilo (P<sup>1</sup>, P<sup>2</sup>) incluyen acilo (p. ej.: acetilo, pivaloilo, benzoilo), aralquilo (p. ej.: bencilo), alquilo inferior (p. ej.: metilo), alcoxilquilo (p. ej.: metoximetilo, metoxietilo), alquil(inferior)-sulfonilo (p. ej.: metanosulfonilo), arilsulfonilo (p. ej.: bencenosulfonilo, toluenosulfonilo), alcoxicarbonilo (p. ej.: metoxicarbonilo) y similares.

Como un grupo protector de carboxilo (P<sup>3</sup>), se ejemplifican alquilo inferior (p. ej.; metilo, etilo) y aralquilo (p. ej.: bencilo).

10 (Primera etapa)

La presente etapa es una reacción para condensar un compuesto (II) y un compuesto (III) para sintetizar un compuesto (IV). La reacción se puede realizar según la condición para una reacción de amidación de ácido carboxílico que se realiza generalmente. Un compuesto (II) se puede hacer reaccionar según está, o se puede hacer reaccionar después de convertirse en el correspondiente cloruro de ácido o éster activo. Preferiblemente, la reacción se realiza en un disolvente adecuado en presencia de un agente de condensación.

15 Como un agente de condensación, se puede usar dicitlohexilcarbodiimida, hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y similares. Si es necesario, se puede añadir un reactivo tal como 1-hidroxibenzotriazol y N-hidroxisuccinimida, o una base tal como trietilamina, N-metilmorfolina y piridina.

## ES 2 569 357 T3

Una temperatura de reacción es de 0 a 150°C, preferiblemente de temperatura ambiente a 70°C.

Como un disolvente de reacción, se puede usar ampliamente un disolvente aprótico y son preferibles tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, dimetilformamida (DMF), cloruro de metileno, cloroformo y similares.

Un tiempo de reacción es de unos pocos minutos a unas pocas decenas de horas, preferiblemente de 9 a 17 horas.

5 (Segunda etapa)

La presente etapa es una reacción para introducir un grupo hidroxilo protegido (OP<sup>1</sup>) en un compuesto (IV) para producir un compuesto (V). La reacción se puede realizar según la condición para una reacción de alcoxilación que se realiza generalmente.

10 Por ejemplo, un compuesto (V) en el que P<sup>1</sup> es metilo se puede sintetizar al hacer reaccionar un compuesto (IV) con un alcóxido metálico (p. ej.: metóxido sódico).

Una temperatura de reacción es de 0 a 200°C, preferiblemente de 80 a 120°C.

Como un disolvente de reacción, se ejemplifican un alcohol, dimetilformamida (DMF) y dimetilsulfóxido (DMSO).

Un tiempo de reacción es de unos pocos minutos a unas pocas decenas de horas, preferiblemente de 5 a 10 horas.

(Tercera etapa)

15 La presente etapa es una reacción para proteger un grupo hidroxilo de un compuesto (V) para producir un compuesto (VI). La reacción se puede realizar según la condición para una reacción de protección de un grupo hidroxilo que se realiza generalmente. Por ejemplo, al usar azodicarboxilato de diisopropilo o azodicarboxilato de dietilo junto con un alcohol y diversas fosfinas, se puede sintetizar un compuesto (VI) en el que P<sup>2</sup> es alquilo.

Una temperatura de reacción es de 0 a 100°C, preferiblemente de 0°C a temperatura ambiente.

20 Como un disolvente de reacción, se ejemplifican THF, tolueno, diclorometano y similares.

Un tiempo de reacción es de unos pocos minutos a unas pocas decenas de horas, preferiblemente de 1 a 3 horas.

(Cuarta etapa)

25 La presente etapa es una reacción de oxidación de un átomo de nitrógeno de un compuesto (VI) para producir un compuesto (VII). La reacción se puede realizar según la condición para una reacción de oxidación usando un agente oxidante que se realiza generalmente.

Una temperatura de reacción es de 0 a 100°C, preferiblemente desde bajo enfriamiento con hielo hasta temperatura ambiente.

Como un disolvente de reacción, se ejemplifican cloroformo, cloruro de metileno, ácido acético y similares.

Ejemplos de un agente oxidante incluyen ácido metacloroperbenzoico, peróxido de hidrógeno y similares.

30 Un tiempo de reacción es de unos pocos minutos a unas pocas decenas de horas, preferiblemente de 1 a 5 horas.

(Quinta etapa)

35 La presente etapa es una reacción para hidroxilar un grupo metilo de un compuesto (VII). Preferiblemente, después de la acetoxilación mediante una reacción con anhídrido acético (temperatura de reacción: 0 a 150°C, preferiblemente 120 a 140°C), esto se puede hidrolizar (p. ej.: tratamiento con una base (p. ej.: hidróxido de metal alcalino)).

Un tiempo de reacción es de unos pocos minutos a unas pocas decenas de horas, preferiblemente de 0,5 a 2 horas para la acetoxilación y de 0,5 a 1 hora para la hidrólisis.

(Sexta etapa)

40 La presente etapa es una reacción para oxidar un grupo hidroxilo de un compuesto (VIII) para sintetizar un compuesto (IX).

Una temperatura de reacción es de 0 a 150°C, preferiblemente de temperatura ambiente a 70°C.

Como un disolvente de reacción, se ejemplifican cloroformo y similares.

Como un agente oxidante, se ejemplifican dimetilsulfóxido y similares.

Un tiempo de reacción es de unos pocos minutos a unas pocas decenas de horas, preferiblemente de 0,1 a 1 hora.

(Séptima etapa)

La presente etapa es una reacción para oxidar un grupo formilo de un compuesto (IX) para sintetizar un compuesto (X).

5 Una temperatura de reacción es de 0 a 150°C, preferiblemente desde bajo enfriamiento con hielo hasta temperatura ambiente.

Como un disolvente de reacción, se ejemplifican un alcohol y similares.

Como un agente oxidante, se ejemplifican hidróxido potásico y yodo.

Un tiempo de reacción es de unos pocos minutos a unas pocas decenas de horas, preferiblemente de 0,5 a 3 horas.

10 (Octava etapa)

La presente etapa es una reacción para desproteger una parte OP<sup>2</sup> de un compuesto (X) para sintetizar un compuesto (XI). La reacción se puede realizar según la condición para una reacción de desprotección de un grupo protector de hidroxilo que se realiza generalmente.

15 Una temperatura de reacción es de 0 a 150°C, preferiblemente desde bajo enfriamiento con hielo hasta temperatura ambiente.

Como un disolvente de reacción, se ejemplifican acetonitrilo, cloruro de metileno, THF y similares.

Un tiempo de reacción es de unos pocos minutos a unas pocas decenas de horas, preferiblemente de 1 a 3 horas.

(Novena etapa)

20 La presente etapa es una reacción para desproteger una parte OP<sup>1</sup> de un compuesto (XI) para sintetizar un compuesto (I-A). La reacción se puede tratar preferiblemente con un ácido de Lewis (p. ej.: cloruro de aluminio).

Una temperatura de reacción es de 0 a 150°C, preferiblemente de 10 a 50°C.

Como un disolvente de reacción, se ejemplifican cloruro de metileno, THF y similares.

Un tiempo de reacción es de unos pocos minutos a unas pocas decenas de horas, preferiblemente de 1 a 3 horas.

(Décima etapa)

25 La presente etapa es una reacción para la desprotección de una parte de éster (COOP<sup>3</sup>) de un compuesto (X) para sintetizar el ácido carboxílico (XII). Preferiblemente, se puede realizar la hidrólisis con un álcali (p. ej.: NaOH).

Una temperatura de reacción es de 0 a 150°C, preferiblemente de 10 a 50°C.

Como un disolvente de reacción, se ejemplifican metanol, agua y similares.

30 Un tiempo de reacción es de unos pocos minutos a unas pocas decenas de horas, preferiblemente unos pocos minutos a 2 horas.

El ácido carboxílico (XII) se puede convertir en diversos derivados (p. ej.; amida).

(Undécima etapa)

35 La presente etapa es una reacción para hacer reaccionar un compuesto (XII) con diversas aminas para sintetizar un compuesto (XIII). La reacción se puede realizar según la condición para una reacción de amidación de ácido carboxílico que se realiza generalmente y, por ejemplo, la reacción se puede realizar como en la primera etapa.

Una temperatura de reacción es de 0 a 150°C, preferiblemente de temperatura ambiente a 70°C.

Como un disolvente de reacción, se puede usar ampliamente un disolvente aprótico y son preferibles tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, dimetilformamida (DMF), cloruro de metileno, cloroformo y similares.

40 Un tiempo de reacción es de unos pocos minutos a unas pocas decenas de horas, preferiblemente de unos pocos minutos a 3 horas.

Una parte de amida del compuesto (XIII) resultante se puede modificar químicamente de forma adicional (p. ej.: N-alquilación).

(Duodécima etapa)

La presente etapa es una reacción para desproteger las partes OP<sup>1</sup> y OP<sup>2</sup> de un compuesto (XIII) para sintetizar un compuesto (I-B). La reacción se puede realizar según la condición para una reacción de desprotección de un grupo protector de hidroxilo que se realiza generalmente.

- 5 Por ejemplo, cuando se usa hidrocloreuro de piridina, una temperatura de reacción es de 0 a 200°C, preferiblemente de 150 a 180 grados.

Un tiempo de reacción es de unos pocos minutos a unas pocas decenas de horas, preferiblemente de 1 a 5 minutos.

(Decimotercera etapa)

- 10 La presente etapa es una reacción para desproteger una parte de éster (COOP<sup>3</sup>) de un compuesto (XI) para sintetizar el ácido carboxílico (XIV). Preferiblemente, se puede realizar la hidrólisis con un álcali (p. ej.: hidróxido de litio).

Una temperatura de reacción es de 0 a 150°C, preferiblemente de 10 a 50°C.

Como un disolvente de reacción, se ejemplifican metanol, agua y similares.

- 15 Un tiempo de reacción es de unos pocos minutos a unas pocas decenas de horas, preferiblemente de unos pocos minutos a 3 horas.

(Decimocuarta etapa)

La presente etapa es una reacción para desproteger una parte OP<sup>1</sup> de un compuesto (XIV) para sintetizar un compuesto (I-C). La reacción se puede tratar preferiblemente con un ácido de Lewis (p. ej.: tribromuro de boro).

- 20 Una temperatura de reacción es de 0 a 150°C, preferiblemente desde bajo enfriamiento con hielo hasta temperatura ambiente.

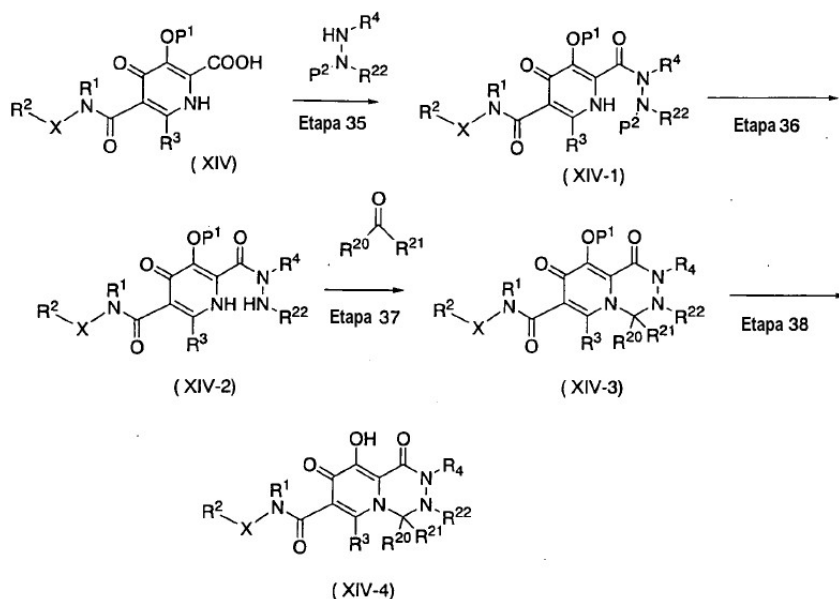
Como un disolvente de reacción, se ejemplifican diclorometano y similares.

Un tiempo de reacción es de unos pocos minutos a unas pocas decenas de horas, preferiblemente de unos pocos minutos a 5 horas.

- 25 El derivado de carbamoilpiridona monocíclico obtenido anteriormente se deriva en un compuesto bicíclico mediante el siguiente método.

(Procedimiento 6)

[Fórmula química 47]



(en donde cada símbolo es como se define anteriormente)

(Trigésimo quinta etapa)

5 Un compuesto (XIV) se hace reaccionar con un reactivo de hidracina protegido según una reacción de amidación general para obtener un compuesto (XIV-1). El reactivo de hidracina protegido se puede sintetizar, por ejemplo, según el método descrito en Pol.J.Chem.2003.77.315-319. Un compuesto (XIV) se puede hacer reaccionar según está, o se puede hacer reaccionar después de que se convierta en el correspondiente cloruro de ácido o éster activo. Preferiblemente, la reacción se realiza en un disolvente adecuado en presencia de un agente de condensación.

10 Como agente de condensación, se puede usar dicitohexilcarbodiimida, hidrocioruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y similares. Si es necesario, se puede añadir un reactivo tal como 1-hidroxibenzotriazol y N-hidroxisuccinimida y similares y una base tal como trietilamina, N-metilmorfolina y piridina.

Una temperatura de reacción es de aproximadamente 0 a 150°C, preferiblemente de temperatura ambiente a 70°C.

Como un disolvente de reacción, se puede usar ampliamente un disolvente aprótico y son preferibles tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, dimetilformamida (DMF), cloruro de metileno, cloroformo y similares.

15 Un tiempo de reacción es de unos pocos minutos a unas pocas decenas de horas, preferiblemente de 10 minutos a 5 horas.

(Trigésimo sexta etapa)

Una parte P<sup>2</sup> de un compuesto (XIV-1) se desprotege para obtener un compuesto (XIV-2).

Una temperatura de reacción es habitualmente de 0 a 150°C, preferiblemente de temperatura ambiente a 60°C.

Como un disolvente de reacción, se ejemplifican acetato de etilo, 1,4-dioxano y THF.

20 Un tiempo de reacción es habitualmente de unos pocos minutos a unas pocas decenas de horas, preferiblemente de unos pocos minutos a 5 horas.

(Trigésimo séptima etapa)

Un compuesto (XIV-2) se hace reaccionar con un compuesto carbonílico según una reacción de formación de amina general para obtener un compuesto (XIV-3).

25 Una temperatura de reacción es habitualmente de aproximadamente 0 a 100°C, preferiblemente de temperatura ambiente a 60°C.

Como un disolvente de reacción, se ejemplifican cloruro de metileno, THF y tolueno.

Un tiempo de reacción es habitualmente de unos pocos minutos a unas pocas decenas de horas, preferiblemente de unos pocos minutos a 5 horas.

30 La presente reacción se realiza preferiblemente en presencia de un catalizador ácido (p. ej. ácido acético, ácido p-toluenosulfónico).

(Trigésimo octava etapa)

Una parte P<sup>1</sup> de un compuesto (XIV-3) se desprotege para obtener un compuesto (XIV-4).

35 Una temperatura de reacción es habitualmente de aproximadamente 0 a 180°C, preferiblemente de temperatura ambiente a 60°C.

Como un disolvente de reacción, se ejemplifican THF, 1,4-dioxano y cloruro de metileno.

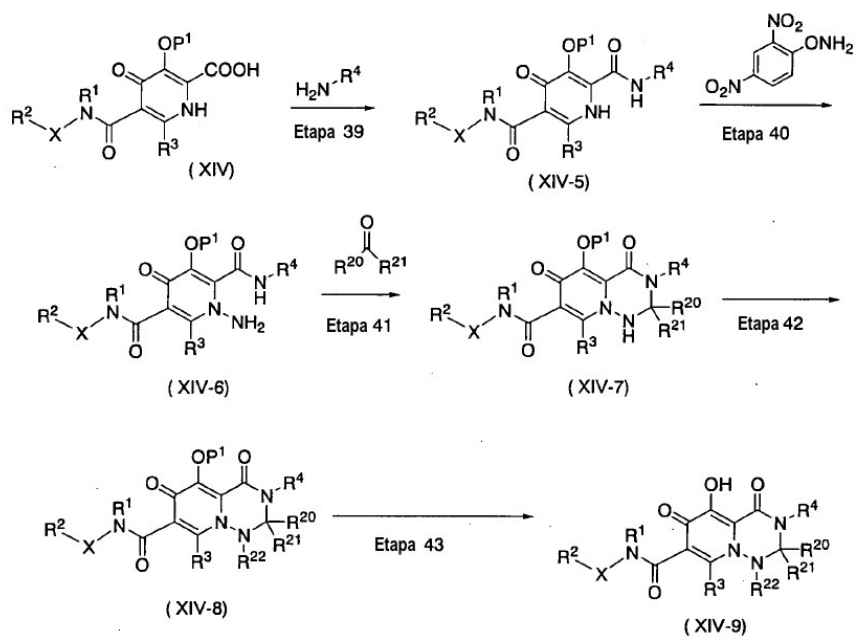
Un tiempo de reacción es habitualmente de unos pocos minutos a una pocas horas, preferiblemente de unos pocos minutos a 5 horas.

40 En la reacción anterior, al usar un compuesto en el que R<sup>4</sup> y R<sup>22</sup> tomados juntos forman un anillo, como un reactivo de hidracina protegido, se puede sintetizar un compuesto tricíclico tal como el compuesto (I-10) (formación del anillo G).

(Procedimiento 7)

[Fórmula química 48]





(en donde cada símbolo es como se define anteriormente)

(Trigésimo novena etapa)

5 Un compuesto (XIV) se hace reaccionar con un reactivo de amina según la trigésimo quinta etapa para obtener un compuesto (XIV-5).

(Cuadragésima etapa)

Un compuesto (XIV-5) se hace reaccionar con reactivo de N-aminación para obtener un compuesto (XIV-6). La preparación de un reactivo de N-aminación y una reacción de N-aminación se realizan, por ejemplo, según el método descrito en J. Med. Chem. 1984, 27, 1103-1108.

10 (Cuadragésimo primera etapa)

Un compuesto (XIV-6) se hace reaccionar con un compuesto carbonílico según la trigésimo séptima etapa para obtener un compuesto (XIV-7).

(Cuadragésimo segunda etapa)

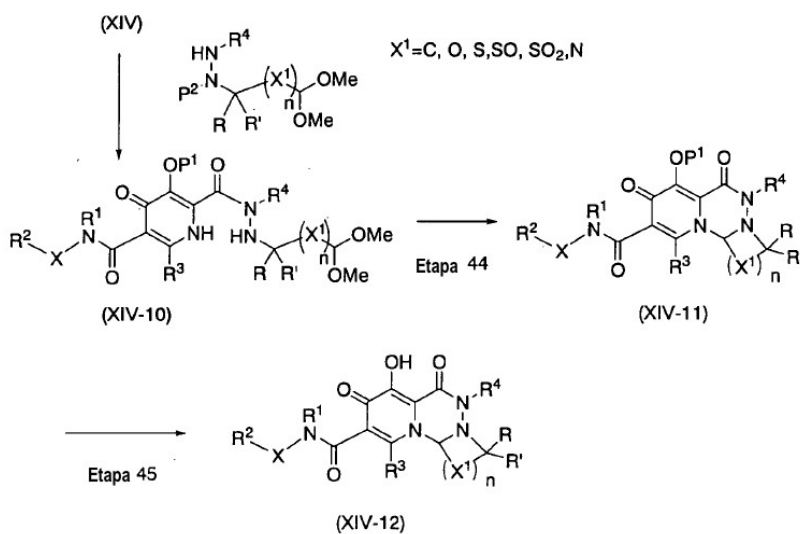
15 Una parte de NH de un compuesto (XIV-6) se modifica diversamente para obtener un compuesto (XIV-8). Como el método de modificación, se ejemplifican N-alkilación general, alkilación usando un compuesto halogenado, aminación reductiva usando un compuesto carbonílico, acilación y sulfonilación.

(Cuadragésimo tercera etapa)

Una parte  $P^1$  de un compuesto (XIV-8) se desprotege según la trigésimo octava etapa para obtener un compuesto (XIV-9).

20 (Procedimiento 8)

[Fórmula química 49]



(en donde cada símbolo se define anteriormente; n es un número entero de 1 a 4; R y R' son un sustituyente arbitrario; los X<sup>1</sup> respectivos son iguales o diferentes y un X<sup>1</sup> (=C, N) puede estar sustituido; n es preferiblemente un número entero de 1 a 4).

5 (Cuadragésimo cuarta etapa)

Un compuesto (XIV-10) se somete a una reacción de desprotección de acetal general para obtener un compuesto (XIV-11). La presente reacción se realiza preferiblemente bajo la condición ácida.

Una temperatura de reacción es habitualmente de aproximadamente 0 a 120°C, preferiblemente de temperatura ambiente a 60°C.

10 Como un disolvente de reacción, se ejemplifican THF, 1,4-dioxano, agua y metanol.

Un tiempo de reacción es habitualmente de unos pocos minutos a unas pocas decenas de horas, preferiblemente de unos pocos minutos a 5 horas.

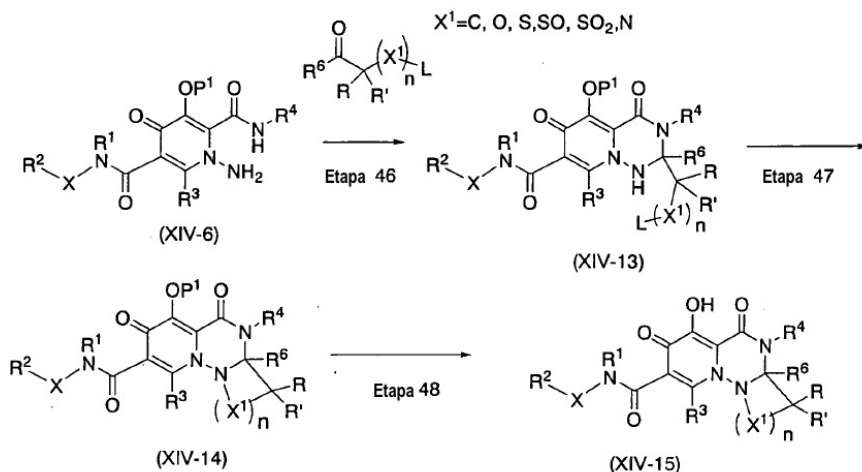
Un compuesto (XIV-10) se obtiene al hacer reaccionar un compuesto (VIV) con un reactivo de hidracina que tiene un sustituyente tipo aldehído protegido según la trigésimo quinta etapa.

15 (Cuadragésimo quinta etapa)

Una parte P<sup>1</sup> de un compuesto (XIV-11) se desprotege según la trigésimo octava etapa para obtener un compuesto (XIV-12) (formación del anillo C).

(Procedimiento 9)

[Fórmula química 50]



(en donde cada símbolo es como se define anteriormente; L es un grupo de salida; R y R' son un sustituyente arbitrario)

(Cuadragésimo sexta etapa)

- 5 Un compuesto (XIV-6) se hace reaccionar con un compuesto carbonílico según una reacción de formación de aminal general para obtener un compuesto (XIV-13).

(Cuadragésimo séptima etapa)

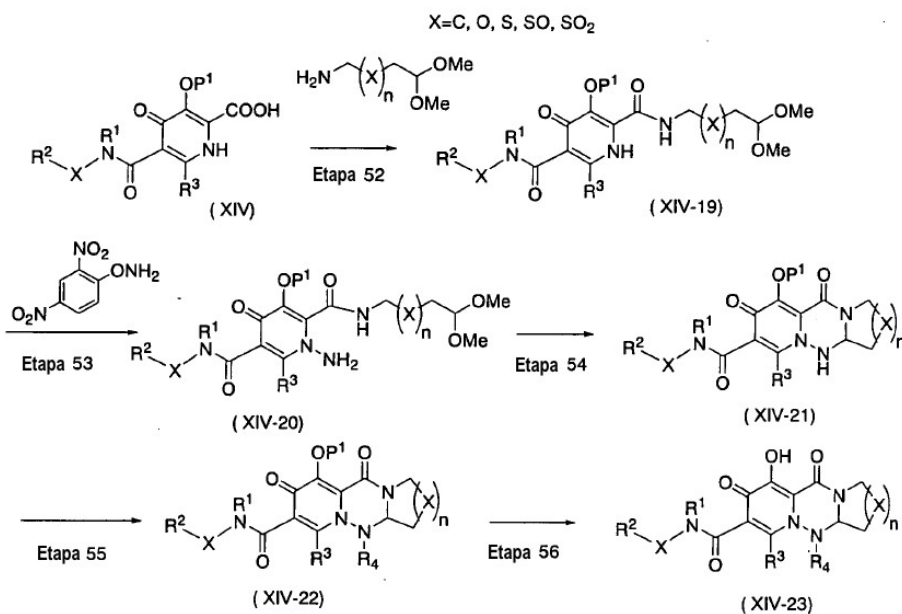
Un compuesto (XIV-13) se cicla en una molécula para obtener un compuesto (XIV-14). Se realiza una reacción según una reacción de alquilación general o una condición similar.

(Cuadragésimo octava etapa)

- 10 Una parte P<sup>1</sup> de un compuesto (XIV-14) se desprotege según la trigésimo octava etapa para obtener un compuesto (XIV-15) (formación del anillo C).

(Procedimiento 11)

[Fórmula química 51]



- 15 (en donde cada símbolo es como se define anteriormente)

(Quincuagésimo segunda etapa)

Un compuesto (XIV) se hace reaccionar con un reactivo de amina según la trigésimo quinta etapa para obtener un compuesto (XIV-19).

(Quincuagésimo tercera etapa)

- 20 Un compuesto (XIV-19) se hace reaccionar con un reactivo de N-aminación para obtener un compuesto (XIV-20). La preparación de un reactivo de N-aminación y una reacción de N-aminación se realizan, por ejemplo, según el método descrito en J.Med.Chem.1984,27,1103-1108.

(Quincuagésimo cuarta etapa)

- 25 Un compuesto (XIV-20) se somete a una reacción de desprotección de acetal general según la cuadragésimo cuarta etapa para obtener un compuesto (XIV-21).

(Quincuagésimo quinta etapa)

Una parte de NH de un compuesto (XIV-21) se modifica diversamente para obtener un compuesto (XIV-22). Como el método de modificación, se ejemplifican N-alquilación general, alquilación usando un compuesto halogenado, aminación reductiva usando un compuesto carbonílico, acilación y sulfonación.

(Quincuagésimo sexta etapa)

Una parte P<sup>1</sup> de un compuesto (XIV-22) se desprotege según la trigésimo octava etapa para obtener un compuesto (XIV-23).

5 Además, el presente compuesto obtenido anteriormente se puede modificar químicamente adicionalmente para sintetizar otro compuesto. Además, cuando hay un grupo funcional reactivo (p. ej.: OH, COOH, NH<sub>2</sub>) en una parte de cadena lateral, etc. en la reacción anterior, el grupo se puede proteger antes de la reacción y se puede desproteger después de la reacción, si se desea.

10 El presente compuesto es útil, por ejemplo, como un fármaco tal como un fármaco antiviral. El presente compuesto tiene una notable acción inhibitoria sobre la integrasa de un virus. Por lo tanto, se puede esperar que el presente compuesto tenga el efecto preventivo o terapéutico para diversas enfermedades derivadas de un virus que produce al menos integrasa y está creciendo en la infección en una célula animal y es útil como un agente inhibidor de integrasa para retrovirus (p. ej. HIV-1, HIV-2, HTLV-1, SIV, FIV etc.) y es útil como fármaco contra el HIV, etc.

15 Además, el presente compuesto se puede usar en una terapia combinada al combinar un fármaco contra el HIV que tiene un mecanismo de acción diferente tal como un inhibidor de transcriptasa inversa y/o un agente inhibidor de proteasa. Particularmente, actualmente, no está comercializado un inhibidor de integrasa y es útil para usar en una terapia combinada al combinar el presente compuesto con un inhibidor de transcriptasa inversa y/o un inhibidor de proteasa.

20 Por otra parte, el uso anterior incluye no solo el uso como una mezcla médica contra el HIV, sino también como un agente de uso conjunto para incrementar la actividad contra el HIV de otro fármaco contra el HIV como una terapia en forma de cóctel.

Además, el presente compuesto se puede usar a fin de prevenir que la infección con un vector retroviral se extienda en un tejido distinto al tejido elegido, durante el uso de un vector retroviral basado en HIV o MLV en el campo de la terapia génica. Particularmente, cuando una célula se infecta con un vector in vitro y la célula se devuelve al cuerpo, si el presente compuesto se administra por adelantado, se puede prevenir la infección innecesaria en el cuerpo.

25 El presente compuesto se puede administrar oralmente o parenteralmente. En el caso de la administración oral, el presente compuesto también se puede usar como una preparación convencional, por ejemplo, como cualquier forma de dosificación de un agente sólido tal como comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas y similares; un agente acuoso; una suspensión oleosa; o un agente líquido tal como un jarabe y un elixir. En el caso de la administración parenteral, el presente compuesto se puede usar como una suspensión acuosa u oleosa inyectable, o una gota nasal. Durante la preparación de esta, se pueden usar arbitrariamente excipientes, aglutinantes, lubricantes, disolventes acuosos, disolventes oleosos, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, estabilizantes y similares convencionales. Como un fármaco contra el HIV, particularmente, es preferible un agente oral. Una preparación de la presente invención se prepara al combinar (p. ej. mezclar) una cantidad terapéuticamente eficaz del presente compuesto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

35 La dosis de la presente invención es diferente dependiendo del método de administración, la edad, el peso y el estado del paciente y el tipo de enfermedad y, habitualmente, en el caso de la administración oral, se pueden administrar de aproximadamente 0,05 mg a 3.000 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg a 1.000 mg por adulto al día, si es necesario, dividiendo la dosis. Además, en el caso de la administración parenteral, se administran de aproximadamente 0,01 mg a 1.000 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,05 mg a 500 mg por adulto al día.

40 Posteriormente, se muestran Ejemplos.

### Ejemplos

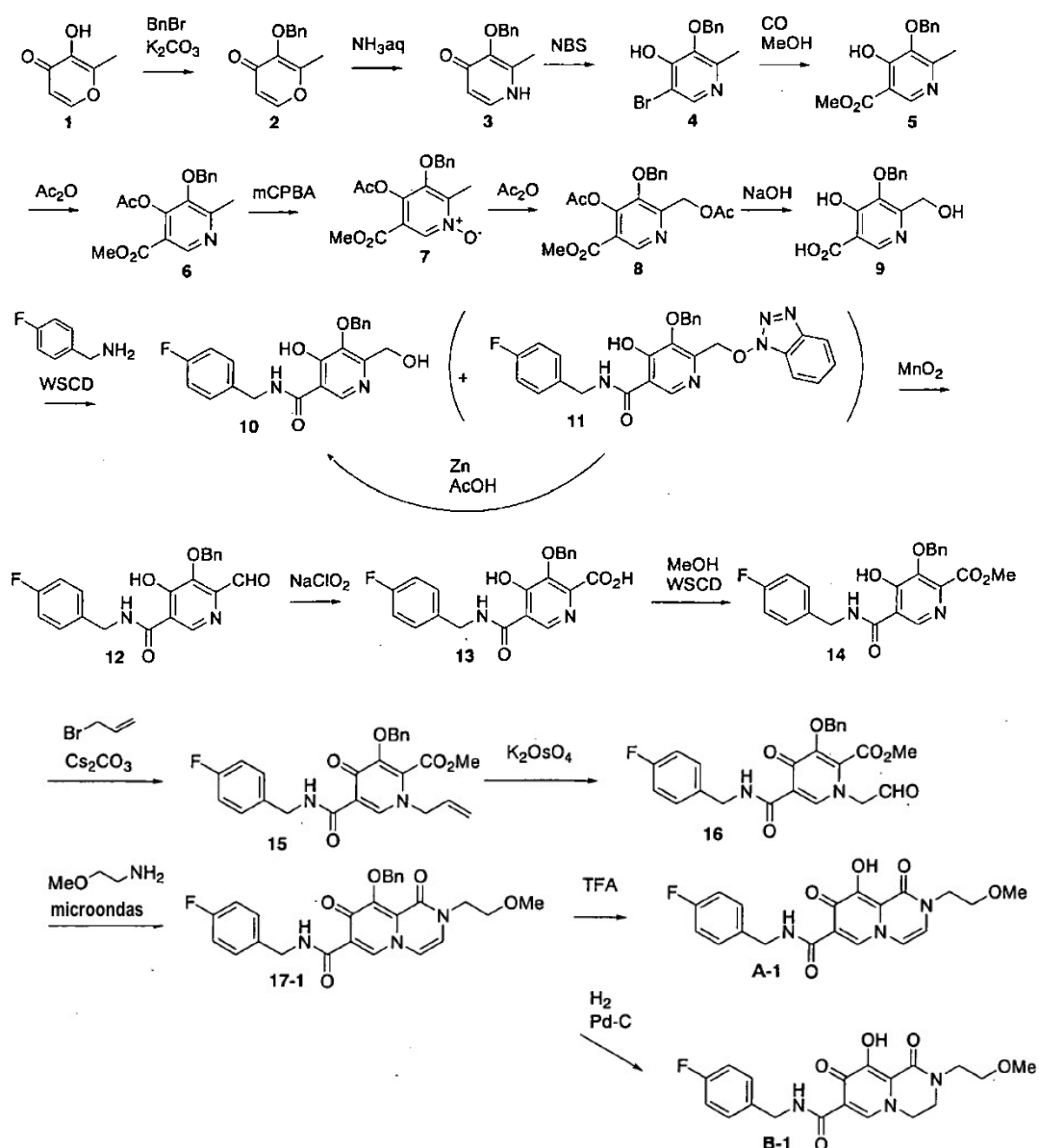
Ejemplo A-1)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-hidroxi-2-(2-metoxi-etil)-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

Ejemplo B-1)

45 4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-hidroxi-2-(2-metoxi-etil)-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

[Fórmula química 52]



1) Se disolvió maltol 1 (189 g, 1,5 mol) en dimetilformamida (1.890 ml) y se añadió bromuro de bencilo (184 ml, 1,5 mol). Después de que la solución se agitara a 80°C durante 15 minutos, se añadió carbonato potásico (228 g, 1,65 mol) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después de que la solución de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, una sal inorgánica se filtró y el filtrado se separó por destilación bajo presión reducida. Se añadió tetrahidrofurano (1.000 ml) a la sal inorgánica precipitada de nuevo, esto se filtró y el filtrado se separó por destilación bajo presión reducida para obtener el producto en bruto (329 g, >100%) de 3-benciloxi-2-metil-piran-4-ona 2 como un aceite pardo.

10 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,09 (3H, s), 5,15 (2H, s), 6,36 (1H, d, J= 5,6 Hz), 7,29-7,41 (5H, m), 7,60 (1H, d, J= 5,6 Hz).

2) El compuesto 2 (162.2 g, 750 mmol) se disolvió en etanol (487 ml) y se añadieron amoníaco acuoso (28%, 974 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico 6 N (150 ml, 900 mmol). Después de que la solución de reacción se agitara a 90°C durante 1 hora, esto se enfrió bajo enfriamiento con hielo y se añadió cloruro amónico (58 g, 1.080 mmol). Se añadió cloroformo a la solución de reacción, esto se extrajo y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida, se añadieron al residuo alcohol isopropílico y éter dietílico y los cristales precipitados se filtraron para obtener 3-benciloxi-2-metil-1H-piridin-4-ona 3 (69.1 g, 43%) como un cristal amarillo claro.

15

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,05 (3H, s), 5,04 (2H, s), 6,14 (1H, d, J= 7,0 Hz), 7,31-7,42 (5H, m), 7,46 (1H, d, J= 7,2 Hz), 11,29 (1H, s a).

3) El compuesto 3 anterior (129 g, 599 mmol) se suspendió en acetonitrilo (1.300 ml) y se añadió imida de ácido N-bromosuccínico (117 g, 659 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 90 minutos. Los cristales precipitados se filtraron y se lavaron con acetonitrilo y éter dietílico para obtener 3-benciloxi-5-bromo-2-metil-piridin-4-ol 4 (154 g, 88%) como un cristal incoloro.

5 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,06 (3H, s), 5,04 (2H, s), 7,32-7,42 (5H, m), 8,03 (1H, d, J= 5,5 Hz), 11,82 (1H, s a).

4) Se añadieron metanol (264 ml) y trietilamina (210 ml, 1,5 mol) a temperatura ambiente a una solución del compuesto 4 (88 g, 300 mmol), acetato de paladio (13,4 g, 60 mmol) y 1,3-bis(difenilfosfino)propano (30,8 g, 516 mmol) en dimetilformamida (660 ml). El interior de un recipiente de reacción se reemplazó por monóxido de carbono y el material se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se agitó a 80 grados durante 18 horas. Un recipiente al que se habían añadido acetato de etilo (1.500 ml), una solución acuosa saturada de cloruro amónico (1.500 ml) y agua (1.500 ml) se agitó bajo enfriamiento con hielo y la solución de reacción se añadió a esto. Los precipitados se filtraron y se lavaron con agua (300 ml), acetato de etilo (300 ml) y éter dietílico (300 ml) para obtener éter metílico de ácido 5-benciloxi-4-hidroxi-6-metil-nicotínico 5 (44,9 g, 55%) como un cristal incoloro.

10 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,06 (3H, s), 3,72 (3H, s), 5,02 (2H, s), 7,33-7,42 (5H, m), 8,07 (1H, s).

5) Después de que una solución del compuesto 5 (19,1 g, 70 mmol) en anhídrido acético (134 ml) se agitara a 130°C durante 40 minutos, el disolvente se separó por destilación bajo presión reducida para obtener éster metílico de ácido 4-acetoxi-5-benciloxi-6-metil-nicotínico 6 (19,9 g, 90%) como un cristal de color carne.

15 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,29 (3H, s), 2,52 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,98 (2H, s), 7,36-7,41 (5H, m), 8,85 (1H, s).

6) Se añadió ácido metacloroperbenzoico (65%) (42,8 g, 161 mmol) en porciones bajo enfriamiento con hielo a una solución del compuesto 6 (46,2 g, 147 mmol) en cloroformo (370 ml) y esto se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Se añadió una solución acuosa de carbonato potásico al 10% a la solución de reacción y esto se agitó durante 10 minutos, seguido por extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa de carbonato potásico al 10%, una solución acuosa saturada de cloruro amónico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y el residuo se lavó con éter diisopropílico para obtener éster metílico de ácido 4-acetoxi-5-benciloxi-6-metil-1-oxi-nicotínico 7 (42,6 g, 87%) como un cristal incoloro.

20 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,30 (3H, s), 2,41 (3H, s), 3,90 (3H, s), 5,02 (2H, s), 7,37-7,39 (5H, m), 8,70 (1H, s).

7) Se añadió el compuesto 7 (42,6 g, 129 mmol) a lo largo de 2 minutos a anhídrido acético (500 ml) que se había calentado para agitar a 130°C y esto se agitó durante 20 minutos. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida para obtener éster metílico de ácido 4-acetoxi-6-acetoximetil-5-benciloxi-nicotínico 8 (49,6 g, >100%) como un aceite negro.

30 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,10 (3H, s), 2,28 (3H, s), 3,91 (3H, s), 5,07 (2H, s), 5,20 (2H, s), 7,35-7,41 (5H, m), 8,94 (1H, s).

8) Se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 2 N (376 ml) bajo enfriamiento con hielo a una solución del compuesto 8 (46,8 g, 125 mmol) en metanol (140 ml) y esto se agitó a 50°C durante 40 minutos. Se añadieron éter dietílico y ácido clorhídrico 2 N bajo enfriamiento con hielo a la solución de reacción y los cristales precipitados se filtraron. Los cristales resultantes se lavaron con agua y éter dietílico para obtener ácido 5-benciloxi-4-hidroxi-6-hidroximetil-nicotínico 9 (23,3 g, 68%) como un cristal incoloro.

35 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4,49 (2H, s), 5,19 (2H, s), 5,85 (1H, s a), 7,14-7,20 (2H, m), 7,33-7,43 (7H, m), 8,30 (1H, s), 10,73 (1H, t, J= 5,8 Hz), 11,96 (1H, s a).

9) Se añadió 4-fluorobencilamina (109 ml, 950 mmol) a una solución del compuesto 9 (131 g, 475 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (219 g, 1140 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (128 g, 950 mmol) en dimetilformamida (1.300 ml) y esto se agitó a 80°C durante 1,5 horas. Después de que la solución de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico, seguido por extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa de carbonato potásico al 5%, una solución acuosa saturada de cloruro amónico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida para obtener una mezcla (175 g) de 10 y 11. La mezcla resultante se disolvió en ácido acético (1.050 ml) y agua (1050 ml) y se añadió cinc (31,1 g, 475 mmol), seguido por calentamiento hasta reflujo durante 1 hora. Después de que la solución de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa de carbonato potásico al 10%, seguido por extracción con acetato de etilo.

40 El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro amónico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de que el disolvente se separara por destilación bajo presión reducida, esto se lavó con éter dietílico para obtener amida de ácido 5-benciloxi-N-(4-fluoro-bencil)-4-hidroxi-6-hidroximetil-nicotínico 10 (107 g, 59%) como un cristal incoloro.

55 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4,45 (2H, d, J= 4,3 Hz), 4,52 (2H, d, J= 5,8 Hz), 5,09 (2H, s), 6,01 (1H, s a), 7,36-7,43 (5H, m), 8,31 (1H, s), 12,63 (1H, s a).

- 10) Después de que se añadiera dióxido de manganeso (49 g) a una suspensión del compuesto 10 (9,8 g, 25,6 mmol) en cloroformo (490 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de que la solución de reacción se agitara a 60°C durante 20 minutos, se realizó filtración con Celite y esto se lavó con cloroformo calentado a 50°C. El filtrado se separó por destilación bajo presión reducida para obtener amida de ácido 5-benciloxi-N-(4-fluoro-bencil)-6-formil-4-hidroxi-nicotínico 12 (8,2 g, 84%) como un cristal amarillo claro.
- 5 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4,53 (2H, d, J= 5,8 Hz), 5,38 (2H, s), 7,15-7,21 (2H, m), 7,35-7,46 (7H, m), 8,33 (1H, s), 9,90 (1H, s), 10,35 (1H, t, J= 5,8 Hz), 12,49 (1H, s a).
- 11) Se añadió una solución del compuesto 12 (15,0 g, 39,4 mmol) en tetrahidrofurano (630 ml) bajo enfriamiento con hielo a una solución acuosa (105 ml) de clorito sódico (7,13 g, 78,8 mmol) y ácido sulfámico (7,65 g, 78,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de que se añadiera agua (2.500 ml) a la solución de reacción, los cristales precipitados se filtraron. El lavado con éter dietílico produjo ácido 3-benciloxi-5-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-4-hidroxi-piridin-2-carboxílico 13 (14,0 g, 90%) como un cristal incoloro.
- 10 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4,52 (2H, d, J= 5,8 Hz), 5,13 (2H, s), 7,14-7,19 (2H, m), 7,31-7,40 (5H, m), 7,47-7,49 (2H, m), 8,31 (1H, d, J= 4,5 Hz), 10,44 (1H, t, J= 5,9 Hz), 12,47 (1H, s a).
- 12) Una solución del compuesto 13 (198 mg, 0,500 mmol), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (115 mg, 0,600 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (81 mg, 0,600 mmol) en dimetilformamida (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A continuación, se añadieron metanol (3 ml) y trietilamina (153 ml, 1,10 mmol) y la mezcla se calentó hasta reflujo durante 1,5 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, una solución acuosa de ácido cítrico al 10% y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y el residuo se lavó con éter dietílico para obtener éster metílico de ácido 3-benciloxi-5-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-4-hidroxi-piridin-2-carboxílico 14 (141 mg, 69%) como un cristal incoloro.
- 20 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,85 (3H, s), 4,52 (2H, d, J= 6,0 Hz), 5,15 (2H, s), 7,13-7,21 (2H, m), 7,31-7,47 (7H, m), 8,33 (1H, s), 10,41 (1H, t, J= 6,0 Hz), 12,59 (1H, s a).
- 13) Después de que se añadiera 3-bromopropeno (2,15 ml, 24,8 mmol) a una solución del compuesto 14 (6,79 g, 16,5 mmol) y carbonato de cesio (8,09 g, 24,8 mmol) en dimetilformamida (54 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas. Se añadió una solución acuosa de cloruro amónico a la solución de reacción y esto se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y el residuo se lavó con éter dietílico para obtener éster metílico de ácido 1-alil-3-benciloxi-5-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-2-carboxílico 15 (6,15 g, 83%) como un cristal incoloro.
- 30 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,76 (3H, s), 4,54 (2H, d, J= 6,0 Hz), 4,60 (2H, d, J= 6,0 Hz), 5,20-5,37 (2H, m), 5,25 (2H, s), 5,80-5,93 (1H, m), 6,98-7,04 (2H, m), 7,31-7,35 (7H, m), 8,45 (1H, s), 10,41 (1H, m).
- 14) Se añadió una solución acuosa (38 ml) de dihidrato de osmiato potásico (372 mg, 1,01 mmol) y se añadió además metaperyodato sódico (14,5 g, 67,6 mmol) a una solución del compuesto 15 (7,6 g, 16,9 mmol) en 1,4-dioxano (228 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se añadió a un recipiente al que se habían añadido acetato de etilo (300 ml) y agua (300 ml), mientras se agitaba. La capa orgánica se lavó con agua, una solución acuosa de hidrogenosulfito sódico al 5% y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y el residuo se lavó con éter dietílico para obtener éster metílico de ácido 3-benciloxi-5-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-4-oxo-1-(2-oxo-etil)-1,4-dihidro-piridin-2-carboxílico 16 (5,39 g, 71%) como un cristal incoloro.
- 40 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,74 (3H, s), 4,60 (2H, d, J= 5,9 Hz), 4,87 (2H, s), 5,27 (2H, s), 6,98-7,04 (2H, m), 7,30-7,40 (7H, m), 8,39 (1H, s), 9,58 (1H, s), 10,38 (1H, s).
- 15) Se añadieron 2-metoxietilamina (77 ul, 0,884 mmol) y ácido acético (18 ul) a una solución del compuesto 16 (400 mg, 0,884 mmol) en cloruro de metileno (12 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Posteriormente, la reacción se realizó a 140°C durante 30 minutos en un aparato de reacción de microondas. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida, el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice y las fracciones que se eluían con tolueno-acetona se concentraron bajo presión reducida para obtener 4-fluoro-bencilamida de ácido 9-benciloxi-2-(2-metoxi-etil)-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico 17-1 (226 mg, 54%) como un sólido amarillo.
- 50 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,35 (3H, s), 3,65 (2H, t, J= 5,1 Hz), 3,97 (2H, t, J= 4,5 Hz), 4,63 (2H, d, J= 5,7 Hz), 5,28 (2H, s), 6,56 (2H, m), 7,01 (2H, t, J= 8,7 Hz), 7,38-7,30 (5H, m), 7,65 (2H, d, J= 6,6 Hz), 10,63 (1H, s).

Según un método similar, se sintetizaron los siguientes compuestos.

Compuesto 17-2)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-benciloxi-2-(2-dimetilamino-etil)-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

5 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,68 (6H, s), 3,33 (2H, t, J= 6,6 Hz), 4,28 (2H, t, J= 6,6 Hz), 4,62 (2H, d, J= 6,0 Hz), 5,25 (2H, s), 6,85-6,92 (2H, m), 7,03 (2H, t, J= 8,7 Hz), 7,31-7,40 (5H, m), 7,62 (2H, d, J= 6,3 Hz), 8,65 (1H, s), 10,63 (1H, t, J= 6,0 Hz).

Compuesto 17-3)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-benciloxi-2-(2-morfolin-4-il-etil)-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

10 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,59 (4H, s), 2,74 (2H, s), 3,73 (4H, s), 3,95 (2H, s), 4,62 (2H, d, J= 6,0 Hz), 5,28 (1H, s), 6,53 (1H, d, J= 6,0 Hz), 6,63 (1H, d, J= 6,0 Hz), 7,01 (2H, t, J= 8,7 Hz), 7,26-7,38 (5H, m), 7,64 (2H, d, J= 6,9 Hz), 8,61 (1H, s), 10,61 (1H, t, J= 5,4 Hz).

Compuesto 17-4)

15 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,59 (4H, s), 2,74 (2H, s), 3,73 (4H, s), 3,95 (2H, s), 4,62 (2H, d, J= 6,0 Hz), 5,28 (1H, s), 6,53 (1H, d, J= 6,0 Hz), 6,63 (1H, d, J= 6,0 Hz), 7,01 (2H, t, J= 8,7 Hz), 7,26-7,38 (5H, m), 7,64 (2H, d, J= 6,9 Hz), 8,61 (1H, s), 10,61 (1H, t, J= 5,4 Hz).

4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-benciloxi-1,8-dioxo-2-(2-piperidin-1-il-etil)-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

20 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,55-1,76 (6H, m), 2,71-2,87 (6H, m), 4,13 (2H, s a), 4,62 (2H, d, J= 6 Hz), 5,28 (2H, s), 6,62 (1H, d, J= 6,2 Hz), 6,77 (1H, m), 6,97-7,04 (2H, m), 7,30-7,39 (5H, m), 7,62-7,63 (2H, m), 8,59 (1H, s), 10,56-10,61 (1H, m).

Compuesto 17-5)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-benciloxi-2-(2-metil-butil)-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

25 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,92-0,99 (6H, m), 1,17-1,26 (1H, m), 1,44-1,50 (1H, m), 1,88-1,92 (1H, m), 3,52-3,59 (1H, m), 3,68-3,75 (1H, m), 4,62 (2H, d, J= 6 Hz), 5,29 (2H, s), 6,36 (1H, d, J= 6 Hz), 6,59 (1H, d, J= 6 Hz), 6,98-7,04 (2H, m), 7,29-7,37 (5H, m), 7,62-7,65 (2H, m), 8,57 (1H, s), 10,62 (1H, m).

Compuesto 17-6)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-benciloxi-2-(2-isopropoxi-etil)-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

30 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,12 (6H, d, J= 6 Hz), 3,51-3,59 (1H, m), 3,68 (2H, t, J= 4,8 Hz), 3,96 (2H, t, J= 4,8 Hz), 4,62 (2H, d, J= 6 Hz), 5,28 (2H, s), 6,58-6,64 (2H, m), 6,98-7,04 (2H, m), 7,30-7,39 (5H, m), 7,64-7,66 (2H, m), 8,59 (1H, s a), 10,63 (1H, s a).

Compuesto 17-7)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-benciloxi-2-isopropil-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

35 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,31 (6H, d, J= 6,9 Hz), 4,62 (2H, d, J= 6,0 Hz), 5,08-5,17 (1H, m), 5,27 (2H, s), 6,39 (1H, d, J= 6,3 Hz), 6,73 (1H, d, J= 6,3 Hz), 6,98-7,04 (2H, m), 7,16-7,39 (5H, m), 7,66-7,68 (2H, m), 8,66 (1H, s), 10,67 (1H, t, J= 5,5 Hz).

Compuesto 17-8)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-benciloxi-2-ciclohexil-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

40 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,15-1,92 (10H, m), 4,62 (2H, d, J= 6,1 Hz), 4,70-4,78 (1H, m), 5,27 (2H, s), 6,43 (1H, d, J= 6,4 Hz), 6,69 (1H, d, J= 6,3 Hz), 7,01-7,16 (2H, m), 7,18-7,37 (5H, m), 7,66-7,68 (2H, m), 8,63 (1H, s), 10,67 (1H, t, J= 5,5 Hz).

Compuesto 17-9)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-benciloxi-2-(4-fluoro-bencil)-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

45 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,61 (2H, d, J= 6,0 Hz), 4,92 (2H, s), 5,31 (2H, s), 6,28 (1H, d, J= 6,1 Hz), 6,62 (1H, d, J= 6,3 Hz), 6,97-7,09 (4H, m), 7,25-7,38 (7H, m), 7,62-7,66 (2H, m), 8,60 (1H, s), 10,59 (1H, t, J= 6,0 Hz).

Compuesto 17-10)



4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-benciloxi-1,8-dioxo-2-[2-(propil-m-toluil-amino)-etil]-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

5 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,09 (3H, t, J= 6,6 Hz), 2,29 (3H, s), 3,28-3,32 (2H, m), 3,61-3,65 (2H, m), 3,94-3,98 (2H, m), 4,62 (2H, d, J= 5,7 Hz), 5,31 (2H, s), 6,21 (1H, d, J= 6,0 Hz), 6,49 (1H, d, J= 6,0 Hz), 6,54 (3H, s a), 6,89-7,04 (2H, m), 7,08-7,39 (6H, m), 7,66 (2H, d, J= 6,3 Hz), 8,54 (1H, s), 10,57-10,62 (1H, m).

Compuesto 17-11)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-benciloxi-1,8-dioxo-2-[3-(2-oxo-pirrolodin-1-il)-propil]-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

10 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,96 (2H, t, J= 6,6 Hz), 2,07 (2H, t, J= 7,5 Hz), 2,42 (2H, t, J= 7,8 Hz), 3,36 (2H, t, J= 6,6 Hz), 3,43 (2H, t, J= 6,9 Hz), 3,76 (2H, t, J= 6,6 Hz), 4,62 (2H, d, J= 6,0 Hz), 5,28 (2H, s), 6,62 (1H, d, J= 6,3 Hz), 6,78 (1H, d, J= 6,3 Hz), 6,98-7,04 (2H, m), 7,30-7,38 (5H, m), 7,63-7,65 (2H, m), 8,59 (1H, s), 10,59-10,63 (1H, m).

Compuesto 17-12)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-benciloxi-1,8-dioxo-2-(2-tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

15 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,48-1,62 (1H, m), 1,87-1,98 (2H, m), 2,05-2,17 (1H, m), 3,47 (1H, dd, J= 14,1, 8,1 Hz), 3,73-3,82 (1H, m), 3,84-3,92 (1H, m), 4,12-4,21 (1H, m), 4,21 (1H, dd, J= 13,8, 2,4 Hz), 4,62 (2H, d, J= 6,0 Hz), 5,28 (2H, s), 6,58 (1H, d, J= 6,2 Hz), 6,67 (1H, d, J= 6,2 Hz), 6,97-7,05 (2H, m), 7,28-7,39 (5H, m), 7,62-7,66 (2H, m), 8,58 (1H, m), 10,60-10,68 (1H, m).

Compuesto 17-13)

20 4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-benciloxi-1,8-dioxo-2-piridin-4-ilmetil-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,63 (2H, d, J= 6,0 Hz), 5,00 (2H, s), 5,31 (2H, s), 6,37 (1H, d, J= 6,1 Hz), 6,68 (1H, d, J= 6,1 Hz), 6,97-7,06 (2H, m), 7,28-7,38 (7H, m), 7,56-7,61 (2H, m), 8,61 (1H, s), 8,62-8,66 (2H, m), 10,50 (1H, t, J= 6,0 Hz).

Compuesto 17-14)

25 Éster etílico de ácido 4-[9-benciloxi-7-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-2-il]-piperidin-1-carboxílico

RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,26 (3H, t, J= 7,0 Hz), 1,62-1,69 (2H, m), 1,84-1,87 (2H, m), 2,88-2,96 (2H, m), 4,16 (2H, c, J= 7,0 Hz), 4,35 (2H, s a), 4,62 (2H, d, J= 5,9 Hz), 5,27 (2H, s), 6,37 (1H, d, J= 6,3 Hz), 6,69 (1H, d, J= 5,6 Hz), 6,98-7,04 (2H, m), 7,16-7,40 (5H, m), 7,64-7,67 (2H, m), 8,62 (1H, s a), 10,59 (1H, s a).

Compuesto 17-15)

30 4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-benciloxi-2-metil-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,40 (3H, s), 4,62 (2H, d, J= 6,0 Hz), 5,27 (2H, s), 6,37 (1H, d, J= 6,0 Hz), 6,64 (1H, d, J= 6,0 Hz), 6,97-7,05 (2H, m), 7,28-7,40 (5H, m), 7,63-7,68 (2H, m), 8,60 (1H, s a), 10,61 (1H, s a).

Compuesto 17-16)

35 4-Fluoro-bencilamida de ácido 2-(2-acetilamino-etil)-9-benciloxi-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,76 (3H, s), 3,33 (2H, s), 3,79 (2H, s), 4,55 (2H, d, J= 5,1 Hz), 5,05 (2H, s), 6,89 (1H, d, J= 6,0 Hz), 7,17 (2H, t, J= 8,4 Hz), 7,30-7,50 (5H, m), 7,61 (2H, d, J= 5,1 Hz), 7,96 (1H, s), 8,93 (1H, s), 10,61 (1H, s).

Compuesto 17-17)

40 4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-benciloxi-2-(3-isopropoxi-propil)-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,15 (6H, d, J= 6,1 Hz), 1,93-2,02 (2H, m), 3,45 (2H, t, J= 5,7 Hz), 3,55 (1H, sep, J= 6,1 Hz), 3,90 (2H, d, J= 6,8 Hz), 4,62 (2H, d, J= 6,0 Hz), 5,28 (2H, s), 6,49 (1H, d, J= 6,3 Hz), 6,59 (1H, d, J= 6,3 Hz), 6,97-7,05 (2H, m), 7,27-7,38 (5H, m), 7,62-7,65 (2H, m), 8,58 (1H, s), 10,58-10,65 (1H, m).

Compuesto 17-18)

45 4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-benciloxi-2-(4-dimetilamino-bencil)-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,98 (6H, s), 4,62 (2H, d, J= 6,0 Hz), 4,88 (2H, s), 5,31 (2H, s), 6,35 (1H, d, J= 6,2 Hz), 6,54 (1H, d, J= 6,2 Hz), 6,77 (2H, s a), 6,87-7,05 (2H, m), 7,19-7,25 (2H, m), 7,29-7,41 (2H, m), 7,65-7,70 (2H, m), 8,54 (1H, s), 10,62 (1H, t, J= 5,6 Hz).

Compuesto 17-19)

- 5 4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-benciloxi-1,8-dioxo-2-(4-sulfamoil-1-bencil)-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,62 (2H, s), 5,04 (2H, s), 5,28 (2H, s), 6,51 (1H, d, J= 6,3 Hz), 6,87 (1H, d, J= 6,3 Hz), 7,00-7,06 (2H, m), 7,20-7,40 (5H, m), 7,44-7,47 (2H, m), 7,59-7,62 (2H, m), 7,90-7,93 (2H, m), 8,63 (1H, s).

Compuesto 17-20)

- 10 4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-benciloxi-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,87-1,97 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,42 (2H, d, J= 6,8 Hz), 2,54 (8H, s a), 3,85 (2H, d, J= 6,9 Hz), 4,62 (2H, d, J= 5,9 Hz), 5,28 (2H, s), 6,52 (1H, d, J= 6,3 Hz), 6,60 (1H, d, J= 6,3 Hz), 6,95-7,05 (2H, m), 7,28-7,38 (5H, m), 7,61-7,66 (2H, m), 8,59 (1H, s), 10,61 (1H, t, J= 5,9 Hz).

- 15 Compuesto 17-21)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-benciloxi-2-(3-metoxi-propil)-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

- 20 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,99 (2H, quin, J= 5,7 Hz), 3,34 (3H, s), 3,60 (2H, t, J= 6,3 Hz), 3,95 (2H, t, J= 6,3 Hz), 4,62 (2H, d, J= 5,7 Hz), 5,28 (2H, s), 6,45 (1H, d, J= 6,3 Hz), 6,61 (1H, d, J= 6,3 Hz), 7,01 (2H, t, J= 6,6 Hz), 7,28-7,38 (5H, m), 7,64 (2H, d, J= 6,6 Hz), 8,59 (1H, s), 10,62 (1H, s).

Compuesto 17-22)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-benciloxi-1,8-dioxo-2-(2-propoxi-etil)-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

- 25 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,89 (3H, t, J= 7,5 Hz), 1,55 (2H, m), 3,38 (2H, t, J= 6,6 Hz), 3,68 (2H, t, J= 4,8 Hz), 3,98 (2H, t, J= 4,5 Hz), 4,62 (2H, d, J= 5,7 Hz), 5,28 (2H, s), 6,57 (1H, d, J= 5,7 Hz), 6,60 (1H, d, J= 5,7 Hz), 7,01 (2H, t, J= 8,7 Hz), 7,30-7,38 (5H, m), 7,65 (2H, d, J= 6,9 Hz), 8,59 (1H, s), 10,63 (1H, s).

Compuesto 17-23)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-benciloxi-1,8-dioxo-2-(2-fenoxi-etil)-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

- 30 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,17-4,20 (2H, m), 4,25-4,28 (2H, m), 4,62 (2H, d, J= 5,6 Hz), 5,28 (2H, s), 6,60-6,66 (1H, m), 6,86 (2H, d, J= 8,0 Hz), 6,95-7,04 (2H, m), 7,28-7,37 (8H, m), 7,64 (2H, d, J= 7,0 Hz), 8,59 (1H, s), 10,60 (1H, s a).

- 30 Compuesto 17-24)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-benciloxi-1,8-dioxo-2-(2-piridin-3-il-etil)-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

- 35 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,04 (2H, t, J= 7,2 Hz), 4,00 (2H, t, J= 7,2 Hz), 4,62 (2H, d, J= 6,0 Hz), 5,29 (2H, s), 6,10 (1H, d, J= 6,3 Hz), 6,52 (1H, d, J= 6,3 Hz), 7,01 (2H, m), 7,24 (1H, m), 7,30-7,39 (5H, m), 7,53 (1H, m), 7,62-7,66 (2H, m), 8,46 (1H, m), 8,52 (1H, dd, J= 1,5 Hz, 4,5 Hz), 8,56 (1H, s), 10,57 (1H, t a, J= 6,0 Hz).

Compuesto 17-25)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-benciloxi-2-dimetilcarbamoilmetil-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

- 40 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,01 (3H, s), 3,13 (3H, s), 4,59 (2H, s), 4,63 (2H, d, J= 6,0 Hz), 5,26 (2H, s), 6,42 (1H, d, J= 6,0 Hz), 6,64 (1H, d, J= 6,0 Hz), 7,01 (2H, m), 7,29-7,36 (5H, m), 7,64 (2H, m), 8,60 (1H, s), 10,59 (1H, t a, J= 6,0 Hz).

Compuesto 17-26)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-benciloxi-2-(2-etoxi-etil)-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

- 45 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,18 (3H, t, J= 7,0 Hz), 3,49 (2H, c, J= 7,0 Hz), 3,66-3,71 (2H, m), 3,96-4,00 (2H, m), 4,63 (2H, d, J= 6,0 Hz), 5,28 (2H, s), 6,57 (1H, d, J= 5,9 Hz), 6,61 (1H, d, J= 5,9 Hz), 6,98-7,06 (2H, m), 7,29-7,40 (5H, m), 7,63-7,67 (2H, m), 8,59 (1H, s), 10,60-10,68 (1H, m).

## Compuesto 17-27)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-benciloxi-2-furan-2-ilmetil-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

5 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4,55 (2H, d, J= 5,7 Hz), 4,99 (2H, s), 5,07 (2H, s), 6,44 (1H, dd, J= 1,8 Hz, 3,0 Hz), 6,51 (1H, dd, J= 0,9 Hz, 3,0 Hz), 6,99 (1H, d, J= 6,3 Hz), 7,17 (2H, m), 7,31-7,41 (4H, m), 7,46 (1H, d, J= 6,6 Hz), 7,58-7,62 (2H, m), 7,65 (1H, dd, J= 0,9 Hz, 1,8 Hz), 8,89 (1H, s), 10,57 (1H, t a, J= 5,7 Hz).

## Compuesto 17-28)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-benciloxi-2-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

10 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,00 (2H, t, J= 7,2 Hz), 3,98 (2H, t, J= 7,2 Hz), 4,62 (2H, d, J= 5,4 Hz), 5,30 (2H, s), 6,06 (1H, d, J= 6,3 Hz), 6,46 (1H, d, J= 6,3 Hz), 7,01 (2H, m), 7,11 (2H, m), 7,17-7,40 (9H, m), 7,64 (2H, m), 8,53 (1H, s), 10,58 (1H, t a, J= 5,4 Hz).

## Compuesto 17-29)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-benciloxi-2-(1-bencil-pirrolidin-3-il)-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

15 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,75 (1H, m), 2,21 (1H, m), 2,44-2,55 (2H, m), 2,87 (1H, d a, J= 10,8 Hz), 3,15 (1H, t a, J= 8,7 Hz), 3,56 (1H, d, J= 9,9 Hz), 3,69 (1H, d, J= 9,9 Hz), 4,62 (2H, d, J= 5,7 Hz), 5,25 (2H, s), 6,66 (1H, d, J= 6,3 Hz), 6,98 (1H, d, J= 6,3 Hz), 7,00 (2H, m), 7,15-7,38 (10H, m), 7,62-7,66 (2H, m), 8,58 (1H, s), 10,63 (1H, t a, J= 5,7 Hz).

## Compuesto 17-30)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-benciloxi-1,8-dioxo-2-tiofen-2-ilmetil-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

20 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,63 (2H, d, J= 5,2 Hz), 5,13 (2H, s), 5,32 (2H, s), 6,43-6,44 (1H, m), 6,58-6,60 (1H, m), 6,98-7,04 (3H, m), 7,13-7,14 (1H, m), 7,28-7,39 (6H, m), 7,65-7,67 (2H, m), 8,56 (1H, s), 10,58 (1H, s a).

## Compuesto 17-31)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-benciloxi-2-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

25 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,99 (6H, s a), 1,62 (1H, s a), 2,22 (1H, s a), 2,33 (6H, s a), 3,83 (2H, s a), 4,62 (2H, d, J= 6,0 Hz), 5,29 (2H, s), 6,56 (1H, d, J= 6,3 Hz), 6,64 (1H, s a), 7,01 (2H, t, J= 8,1 Hz), 7,27-7,36 (5H, m), 7,62 (2H, d, J= 8,1 Hz), 8,57 (1H, s), 10,62 (1H, t, J= 5,7 Hz).

## Compuesto 17-32)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-benciloxi-2-(3-morfolin-4-il-propil)-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

30 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,92 (2H, tt, J= 6,6 Hz, 6,9 Hz), 2,39 (2H, t, J= 6,6 Hz), 2,43 (4H, t a, J= 4,8 Hz), 3,70 (4H, t a, J= 4,8 Hz), 3,86 (2H, t, J= 6,9 Hz), 4,62 (2H, d, J= 6,0 Hz), 5,28 (2H, s), 6,50 (1H, d, J= 6,3 Hz), 6,61 (1H, d, J= 6,3 Hz), 7,01 (2H, m), 7,29-7,38 (5H, m), 7,62-7,65 (2H, m), 8,60 (1H, s), 10,62 (1H, t a, J= 6,0 Hz).

35 16) Se añadió ácido trifluoroacético (1,4 ml) bajo enfriamiento con hielo al compuesto 17-1 (140 mg, 0,293 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 5 minutos y, a continuación, a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y esto se diluyó con cloroformo y se añadió a agua de hielo. Esto se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, una solución acuosa de ácido cítrico al 10% y agua y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y el residuo se recristalizó con cloruro de metileno-etanol para obtener el Ejemplo A-1 (89 mg, 79%) como un cristal amarillo.

40 punto de fusión: 223-224 °C

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,25 (3H, s), 3,58 (2H, t, J= 5,4 Hz), 3,92 (2H, t, J= 5,1 Hz), 4,53 (2H, d, J= 5,7 Hz), 6,87 (1H, d, 6,3 Hz), 7,14 (2H, t, J= 9,0 Hz), 7,33-7,38 (2H, m), 7,47 (1H, d, J= 6,0 Hz), 8,77 (1H, s), 10,56 (1H, t, J= 6,0 Hz), 12,00 (1H, s a).

45 17) El compuesto 17-1 (157 mg, 0,329 mmol) se disolvió en dimetilformamida (18 ml) y metanol (1 ml), se añadió polvo de paladio al 10%-carbono (31 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se filtró con Celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en cloroformo, esto se filtró de nuevo con Celite y el filtrado se concentró bajo presión

reducida. El residuo se recristalizó con cloruro de metileno-metanol para obtener el Ejemplo B-1 (66 mg, 52%) como un cristal pardo.

punto de fusión: 197-199 °C

5 RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3,27 (3H, s), 3,55 (2H, t, J= 5,1 Hz), 3,68 (2H, t, J= 5,1 Hz), 3,79 (2H, s), 4,36 (2H, s), 4,51 (2H, d, J= 5,7 Hz), 7,15 (2H, t, J= 8,7 Hz), 7,32-7,37 (2H, m), 8,38 (1H, s), 10,46 (1H, t, J= 5,4 Hz), 12,41 (1H, s).

Según el mismo modo que el del Ejemplo A-1, se sintetizaron los siguiente Compuestos ejemplares A-2 a A-29 y A-31 a A-32.

Ejemplo A-2)

10 4-Fluoro-bencilamida de ácido 2-(2-dimetilamino-etil)-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

punto de fusión: 224-225°C

RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,24 (6H, s), 2,59 (2H, t, J= 6,0 Hz), 3,87 (2H, t, J= 6,0 Hz), 4,55 (2H, d, J= 6,0 Hz), 6,94 (1H, d, J= 6,3 Hz), 7,17 (2H, t, J= 6,9 Hz), 7,35-7,40 (2H, m), 7,50 (1H, d, J= 6,3 Hz), 8,80 (1H, s), 10,59 (1H, t, J= 6,0 Hz), 12,05 (1H, s).

15 Ejemplo A-3)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-hidroxi-2-(2-morfolin-4-il-etil)-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

punto de fusión: 212-215°C

20 RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,51 (4H, s), 2,38 (3H, s), 3,55 (4H, s), 3,90 (2H, s), 4,55 (2H, d, J= 6,0 Hz), 6,95 (1H, d, J= 6,3 Hz), 7,17 (2H, t, J= 8,7 Hz), 7,35-7,40 (2H, m), 7,50 (1H, d, J= 6,3 Hz), 10,58 (1H, t, J= 6,3 Hz), 12,10 (1H, s).

Ejemplo A-4)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-hidroxi-1,8-dioxo-2-(2-piperidin-1-il-etil)-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

punto de fusión: 217-218°C

25 Análisis elemental para  $C_{23}H_{25}FN_4O_4$

Calculado (%): C, 62,72; H, 5,72; F, 4,31; N, 12,72

Encontrado (%): C, 58,98; H, 5,46; F, 6,16; N, 11,66

RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,41-1,51 (6H, m), 2,49-2,73 (6H, m), 3,91 (2H, m), 4,54 (2H, d, J= 6 Hz), 6,93 (1H, d, J= 6 Hz), 7,13-7,19 (2H, m), 7,35-7,39 (2H, m), 7,50 (1H, d, J= 6 Hz), 8,80 (1H, s), 10,57 (1H, t, J= 5,7 Hz), 12,14 (1H, s a).

30 Ejemplo A-5)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-hidroxi-2-(2-metil-butil)-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

punto de fusión: 242-243°C

Análisis elemental para  $C_{21}H_{22}FN_3O_4$

Calculado (%): C, 63,15; H, 5,55; F, 4,76; N, 10,52

35 Encontrado (%): C, 63,14; H, 5,57; F, 4,63; N, 10,54

RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,86-0,94 (6H, m), 1,08-1,20 (1H, m), 1,33-1,55 (1H, m), 1,81-1,90 (1H, m), 3,51-3,58 (1H, m), 3,65-3,71 (1H, m), 4,54 (2H, d, J= 6 Hz), 6,92 (1H, d, J= 6,3 Hz), 7,13-7,20 (2H, m), 7,34-7,39 (2H, m), 7,50 (1H, d, J= 6,3 Hz), 8,79 (1H, s), 10,60 (1H, t, J= 5,7 Hz), 12,13 (1H, s a).

Ejemplo A-6)

40 4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-hidroxi-2-(2-isopropoxi-etil)-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

punto de fusión: 209-210°C

Análisis elemental para  $C_{21}H_{22}FN_3O_5$

## ES 2 569 357 T3

Calculado (%): C, 60,72; H, 5,34; F, 4,57; N, 10,12

Encontrado (%): C, 60,78; H, 5,29; F, 4,34; N, 10,11

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,06 (6H, d, J= 6,3 Hz), 3,54-3,64 (3H, m), 3,90 (2H, t, J= 5,4 Hz), 6,89 (1H, d, J= 6,3 Hz), 7,13-7,19 (2H, m), 7,35-7,39 (2H, m), 7,47 (1H, d, J= 6,3 Hz), 8,77 (1H, s), 10,58 (1H, t, J= 5,7 Hz), 12,04 (1H, s a).

### 5 Ejemplo A-7)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-hidroxi-2-isopropil-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

punto de fusión: 282-283°C

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,29 (6H, d, J= 6,9 Hz), 4,54 (2H, d, J= 5,9 Hz), 4,83-4,92 (1H, m), 7,04 (1H, d, J= 6,4 Hz), 7,13-7,19 (2H, m), 7,35-7,40 (2H, m), 7,56 (1H, d, J= 6,4 Hz), 8,80 (1H, s), 10,61 (1H, t, J= 5,8 Hz), 12,26 (1H, s a).

### 10 Ejemplo A-8)

[4-Fluoro-bencilamida de ácido 2-ciclohexil-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

punto de fusión: >300°C

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,15-1,84 (10H, m), 4,43-4,49 (1H, m), 4,53 (2H, d, J= 5,8 Hz), 7,05 (1H, d, J= 6,4 Hz), 7,13-7,19 (2H, m), 7,34-7,39 (2H, m), 7,53 (1H, d, J= 6,4 Hz), 8,79 (1H, s), 10,61 (1H, t, J= 5,8 Hz), 12,23 (1H, s a).

### 15 Ejemplo A-9)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-hidroxi-1,8-dioxo-2-[2-(propil-m-toluil-amino)-etil]-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

punto de fusión: 190-192°C

20 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,10-1,16 (3H, m), 2,29 (3H, s), 3,29-3,38 (2H, m), 3,63-3,69 (2H, m), 3,94-3,99 (2H, m), 4,62 (2H, d, J= 6,0 Hz), 6,13-6,19 (1H, m), 6,52-6,61 (4H, m), 6,96-7,40 (2H, m), 6,96-7,04 (2H, m), 7,04-7,17 (1H, m), 7,29-7,36 (2H, m), 8,47 (1H, s), 10,56 (1H, s a), 11,89 (1H, s a).

### Ejemplo A-10)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-hidroxi-1,8-dioxo-2-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

25 punto de fusión: 262-264°C

RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,93-2,04 (2H, m), 2,04-2,15 (2H, m), 2,39-2,46 (2H, m), 3,35-3,46 (4H, m), 3,75-3,81 (2H, m), 4,62 (2H, d, J= 5,7 Hz), 6,69 (1H, d, J= 6,3 Hz), 6,78 (1H, d, J= 6,3 Hz), 6,95-7,04 (2H, m), 7,29-7,37 (2H, m), 8,53 (1H, s), 10,58 (1H, s a), 11,89 (1H, s a).

### Ejemplo A-11)

30 4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-hidroxi-1,8-dioxo-2-(2-tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

punto de fusión: 248-249°C

35 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,52-1,66 (1H, m), 1,90-2,00 (2H, m), 2,06-2,18 (1H, m), 3,52-3,61 (1H, m), 3,71-3,83 (1H, m), 3,85-3,94 (1H, m), 4,12-4,24 (1H, m), 4,63 (2H, d, J= 6,0 Hz), 6,59 (1H, d, J= 6,5 Hz), 6,66 (1H, d, J= 6,5 Hz), 6,96-7,04 (2H, m), 7,29-7,37 (2H, m), 8,52 (1H, s), 10,61 (1H, s a), 11,97 (1H, s a).

### Ejemplo A-12)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-hidroxi-1,8-dioxo-2-piridin-4-ilmetil-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

punto de fusión: 265-268°C

40 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4,55 (2H, d, J= 5,4 Hz), 5,02 (2H, s), 7,02 (1H, d, J= 6,5 Hz), 7,13-7,22 (2H, m), 7,34-7,42 (4H, m), 7,56 (1H, d, J= 6,51 Hz), 8,54-8,57 (2H, m), 8,83 (1H, s), 10,54-10,56 (1H, m), 11,78 (1H, s).

### Ejemplo A-13)

Éster etílico de ácido 4-[7-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,8-dihidro-pirid[1,2-a]piracin-2-il]-pi peridine-1-carboxílico

## ES 2 569 357 T3

punto de fusión: 288-289°C

RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,29 (3H, t, J= 7,0 Hz), 1,64-1,75 (2H, m), 1,86-1,92 (2H, m), 2,89-2,97 (2H, m), 4,16 (2H, c, J= 7,0 Hz), 4,30-4,50 (2H, m), 4,62 (2H, d, J= 5,8 Hz), 4,80-4,88 (1H, m), 6,33 (1H, d, J= 6,6 Hz), 6,76 (1H, d, J= 6,6 Hz), 6,97-7,03 (2H, m), 7,31-7,35 (2H, m), 8,56 (1H, s), 10,57 (1H, s a), 11,98 (1H, s a).

### 5 Ejemplo A-14)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-hidroxi-2-metil-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

punto de fusión: 276-279°C

RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,43 (3H, s), 4,63 (2H, d, J= 5,7 Hz), 6,33 (1H, d, J= 6,2 Hz), 6,71 (1H, d, J= 6,2 Hz), 6,86-7,05 (2H, m), 7,30-7,37 (2H, m), 8,53 (1H, s), 10,59 (1H, s a), 11,95 (1H, s a).

### 10 Ejemplo A-15)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 2-(2-acetilamino-etil)-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

punto de fusión: >300°C

15 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,76 (3H, s), 3,37 (2H, t, J= 5,7 Hz), 3,79 (2H, t, J= 5,7 Hz), 4,54 (2H, d, J= 5,7 Hz), 6,85 (1H, d, J= 6,3 Hz), 7,16 (2H, m), 7,37 (2H, m), 7,48 (1H, d, J= 6,3 Hz), 7,95 (1H, t a, J= 5,7 Hz), 8,82 (1H, s), 10,58 (1H, t a, J= 5,7 Hz), 12,07 (1H, s).

### Ejemplo A-16)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-hidroxi-2-(3-isopropoxi-propil)-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

20 punto de fusión: 180-181°C

RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,14 (6H, d, J= 6,1 Hz), 1,94-2,04 (2H, m), 3,48 (2H, t, J= 5,7 Hz), 3,55 (1H, sep, J= 6,1 Hz), 3,92 (2H, t, J= 6,6 Hz), 4,63 (2H, d, J= 6,0 Hz), 6,42 (1H, d, J= 6,2 Hz), 6,67 (1H, d, J= 6,2 Hz), 6,96-7,04 (2H, m), 7,30-7,37 (2H, m), 8,52 (1H, s), 10,61 (1H, s a), 12,05 (1H, s a).

### Ejemplo A-17)

25 4-Fluoro-bencilamida de ácido 2-(4-dimetilamino-bencil)-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

punto de fusión: 245-247°C

30 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,98 (6H, s), 4,62 (2H, d, J= 5,7 Hz), 4,87 (2H, s), 6,32 (1H, d, J= 6,2 Hz), 6,63 (1H, d, J= 6,2 Hz), 6,79 (2H, s a), 6,96-7,23 (2H, m), 7,21-7,25 (2H, m), 7,30-7,36 (2H, m), 8,49 (1H, s), 10,61 (1H, t, J= 5,7 Hz), 12,08 (1H, s a).

### Ejemplo A-18)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-hidroxi-2-(3-metoxi-propil)-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

punto de fusión: 197-199°C

35 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,96-2,04 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,45 (2H, t, J= 5,4 Hz), 3,90 (2H, t, J= 6,9 Hz), 4,62 (2H, d, J= 5,7 Hz), 5,11 (2H, s), 6,38 (1H, d, J= 6,0 Hz), 6,70 (1H, d, J= 6,0 Hz), 6,97-7,03 (2H, m), 7,31-7,35 (2H, m), 8,55 (1H, s), 10,61 (1H, s a), 12,03 (1H, s a).

### Ejemplo A-19)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-hidroxi-1,8-dioxo-2-(2-propoxi-etil)-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

punto de fusión: 215-217°C

40 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,90 (3H, t, J= 7,5 Hz), 1,58 (2H, m), 3,41 (2H, t, J= 6,6 Hz), 3,69 (2H, t, J= 4,7 Hz), 3,97 (2H, t, J= 4,6 Hz), 4,63 (2H, d, J= 5,8 Hz), 6,53 (1H, d, J= 6,3 Hz), 6,67 (1H, d, J= 6,3 Hz), 6,97-7,03 (2H, m), 7,31-7,36 (2H, m), 8,54 (1H, s), 10,62 (1H, s a), 11,97 (1H, s a).

### Ejemplo A-20)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-hidroxi-1,8-dioxo-2-(2-fenoxi-etil)-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

punto de fusión: 237-239°C

RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,18-4,21 (2H, m), 4,26-4,29 (2H, m), 4,62 (2H, d, J= 5,8 Hz), 6,57 (1H, d, J= 6,3 Hz), 6,71 (1H, d, J= 6,3 Hz), 6,86 (2H, d, J= 8,1 Hz), 6,97-7,02 (3H, m), 7,29-7,35 (4H, m), 8,56 (1H, s), 10,58 (1H, t, J= 5,7 Hz), 11,84 (1H, s a).

5 Ejemplo A-21)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-hidroxi-1,8-dioxo-2-(2-piridin-3-il-etil)-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

punto de fusión: 256-257°C

10 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,00 (2H, t, J= 7,5 Hz), 4,02 (2H, t, J= 7,5 Hz), 4,54 (2H, d, J= 6,0 Hz), 6,89 (1H, d, J= 6,3 Hz), 7,16 (2H, m), 7,30-7,39 (3H, m), 7,48 (1H, d, J= 6,3 Hz), 7,70 (1H, m), 8,44 (1H, dd, J= 1,8 Hz, 5,1 Hz), 8,48 (1H, m), 8,78 (1H, s), 10,56 (1H, t, J= 6,0 Hz), 11,98 (1H, s).

Ejemplo A-22)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 2-dimetilcarbamoilmetil-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

punto de fusión: >300°C

15 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,87 (3H, s), 3,03 (3H, s), 4,55 (2H, d, J= 6,0 Hz), 4,71 (2H, s), 6,80 (1H, d, J= 6,3 Hz), 7,16 (2H, m), 7,38 (2H, m), 7,48 (1H, d, J= 6,3 Hz), 8,82 (1H, s), 10,54 (1H, t a, J= 6,0 Hz), 11,83 (1H, s).

Ejemplo A-23) 4-Fluoro-bencilamida de ácido 2-(2-etoxi-etil)-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

punto de fusión: 212-214°C

20 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,19 (3H, t, J= 7,0 Hz), 3,51 (2H, c, J= 7,0 Hz), 3,67-3,72 (2H, m), 3,95-4,01 (2H, m), 4,63 (2H, d, J= 5,7 Hz), 6,54 (1H, d, J= 6,0 Hz), 6,65 (1H, d, J= 6,0 Hz), 6,96-7,02 (2H, m), 7,29-7,36 (2H, m), 8,52 (1H, s), 10,62 (1H, s a), 11,97 (1H, s a).

Ejemplo A-24)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 2-furan-2-ilmetil-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

25 punto de fusión: 234-237°C

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4,54 (2H, d, J= 6,0 Hz), 4,98 (2H, s), 6,45 (1H, dd, J= 2,1 Hz, 3,3 Hz), 6,53 (1H, dd, J= 0,6 Hz, 3,3 Hz), 6,93 (1H, d, J= 6,3 Hz), 7,16 (2H, m), 7,36 (2H, m), 7,47 (1H, d, J= 6,3 Hz), 7,65 (1H, dd, J= 0,6 Hz, 2,1 Hz), 8,74 (1H, s), 10,56 (1H, t a, J= 6,0 Hz), 11,85 (1H, s).

Ejemplo A-25)

30 4-Fluoro-bencilamida de ácido 2-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

punto de fusión: 288-291°C

35 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,96 (2H, t, J= 7,5 Hz), 2,98 (2H, t, J= 7,5 Hz), 4,54 (2H, d, J= 6,0 Hz), 6,87 (1H, d, J= 6,3 Hz), 7,16 (2H, m), 7,30 (2H, m), 7,34-7,39 (4H, m), 7,47 (1H, d, J= 6,3 Hz), 8,78 (1H, s), 10,57 (1H, t a, J= 6,0 Hz), 12,01 (1H, s).

Ejemplo A-26)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 2-(1-bencil-pirrolidin-3-il)-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

punto de fusión: 218-219°C

40 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,82 (1H, m), 2,24 (1H, c, J= 8,4 Hz), 2,36 (1H, m), 2,56 (1H, m), 2,83 (1H, m), 3,00 (1H, m), 3,63 (2H, s), 4,54 (2H, d, J= 6,0 Hz), 5,19 (1H, m), 7,11 (1H, d, J= 6,3 Hz), 7,16 (2H, m), 7,23-7,39 (7H, m), 7,56 (1H, d, J= 6,3 Hz), 8,78 (1H, s), 10,58 (1H, t, J= 6,0 Hz), 12,14 (1H, s).

Ejemplo A-27)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-hidroxi-1,8-dioxo-2-tiofen-2-ilmetil-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

punto de fusión: 233-236°C

RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,61 (2H, d, J= 6,0 Hz), 5,11 (2H, s), 6,37 (1H, d, J= 6,3 Hz), 6,72 (1H, d, J= 6,3 Hz), 6,96-7,04 (3H, m), 7,15 (1H, d, J= 3,3 Hz), 7,32-7,36 (3H, m), 8,56 (1H, s), 10,56 (1H, s a), 11,87 (1H, s a).

5 Ejemplo A-28)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 2-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

punto de fusión: 208-210°C

10 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,91 (6H, s), 2,17 (2H, s), 2,25 (6H, s), 3,70 (2H, s), 4,54 (2H, d, J= 5,7 Hz), 6,84 (1H, d, J= 6,0 Hz), 7,14-7,19 (2H, m), 7,35-7,39 (2H, m), 7,46 (1H, d, J= 6,0 Hz), 8,81 (1H, s), 10,60 (1H, t, J= 6,3 Hz), 12,18 (1H, s a).

Ejemplo A-29)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-hidroxi-2-(3-morfolin-4-il-propil)-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

15 punto de fusión: 197-198°C

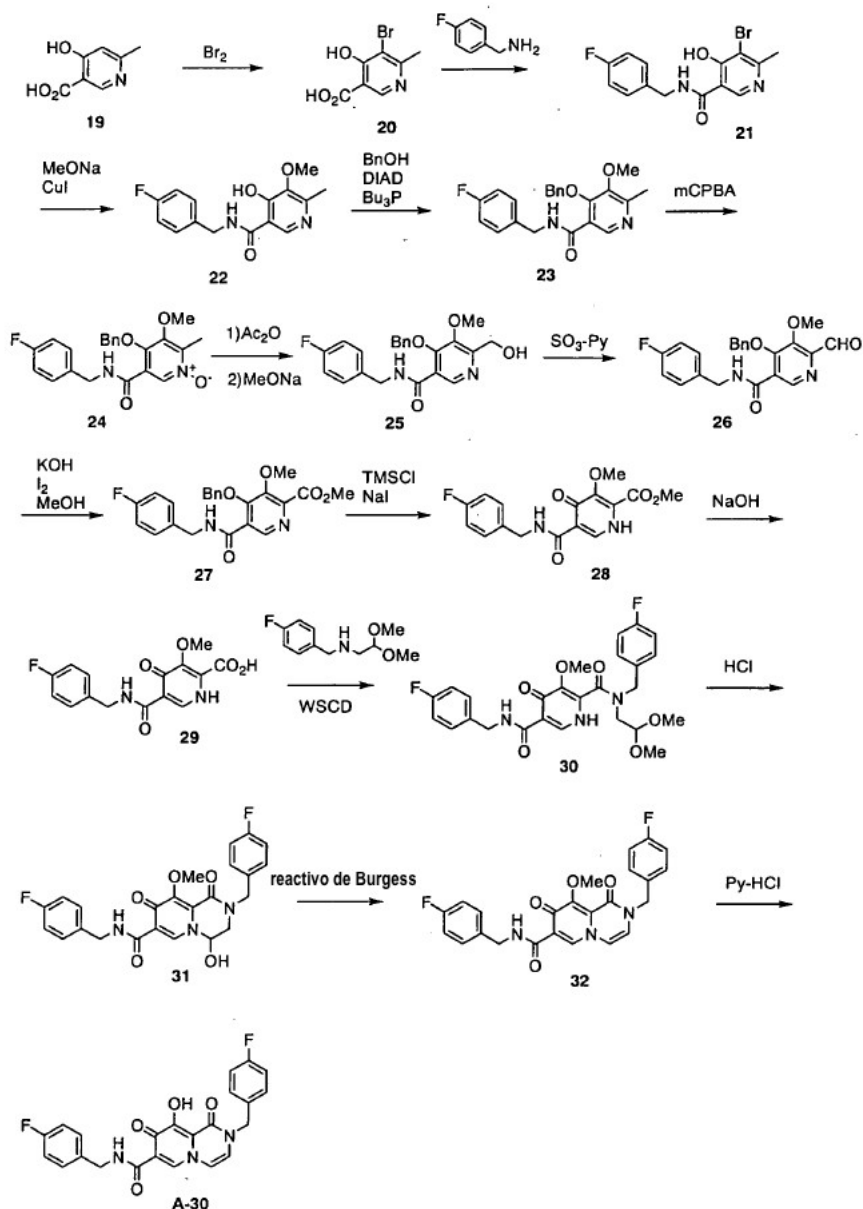
RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,81 (2H, tt, J= 6,3 Hz, 6,9 Hz), 2,31 (4H, s a), 2,33 (2H, t, J= 6,3 Hz), 3,49 (4H, t a, J= 4,5 Hz), 3,80 (2H, t, J= 6,9 Hz), 4,54 (2H, d, J= 6,0 Hz), 6,95 (1H, d, J= 6,3 Hz), 7,16 (2H, m), 7,34 (2H, m), 7,50 (1H, d, J= 6,3 Hz), 8,80 (1H, s), 10,59 (1H, t, J= 6,0 Hz), 12,16 (1H, s).

Ejemplo A-30)

20 4-Fluoro-bencilamida de ácido 2-(4-fluorobencil)-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

[Fórmula química 53]





1) Se disolvió el ácido 4-hidroxi-6-metilnicotínico 19 (95,6 g, 0,625 mol) en ácido acético (950 ml) y agua (190 ml) y se añadió bromo (39 ml, 0,750 mol) a lo largo de 15 minutos. Después de que la solución se agitara a 60°C durante 5 horas, el disolvente se separó por destilación bajo presión reducida, se añadió metanol (200 ml) y los cristales se recogieron mediante filtración. La solución se separó por destilación bajo presión reducida, se añadió de nuevo metanol al residuo y los cristales se recogieron mediante filtración. Se obtuvieron un total de 142,2 g (98%) de ácido 5-bromo-4-hidroxi-6-metilnicotínico 20 como un cristal incoloro.

RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,53 (3H, s), 8,56 (1H, s), 13,45 (1H, s a), 14,80 (1H, s a).

2) El compuesto 20 (138 g, 0,596 mol), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropilo)carbodiimida (148 g, 0,775 mol) y 1-hidroxibenzotriazol (100 g, 0,656 mol) se disolvieron en dimetilformamida (970 ml) y se añadió 4-fluorobencilamina (79 ml, 0,715 mol). Después de que la solución de reacción se agitara a temperatura ambiente durante 9 horas, se añadió agua (2.000 ml) y los cristales se recogieron mediante filtración, seguido por lavado con éter. Se obtuvo 5-bromo-N-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-6-metilnicotinamida 21 (156 g, 77%) como un cristal incoloro.

RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,47 (3H, s), 4,50 (2H, d, J= 5,9 Hz), 7,12-7,20 (m, 2H), 7,32-7,39 (m, 2H), 8,38 (1H, s), 10,50 (1H, t, J= 5,9 Hz), 12,72 (1H, s a).

3) El compuesto 21 (75,2 g, 222 mmol) y yoduro de cobre (I) (21,1 g, 111 mmol) se disolvieron en dimetilformamida (750 ml), se añadió una solución de metóxido sódico al 28%-metanol (216 ml, 888 mmol) y la mezcla se agitó a 105°C durante 100 minutos. Después de enfriar, se añadió agua de hielo (800 ml) y los materiales innecesarios se

filtraron. Se añadió a la solución ácido clorhídrico 2 M (443 ml) y los cristales se recogieron mediante filtración. Se obtuvo N-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-5-metoxi-6-metilnicotinamida 22 (56,0 g, 87%) como un cristal incoloro.

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,26 (3H, s), 3,74 (3H, s), 4,49 (2H, d, J= 6,0 Hz), 7,10-7,19 (2H, m), 7,30-7,38 (2H, m), 8,24 (1H, s), 10,68 (1H, t, J= 6,0 Hz), 12,21 (1H, s a).

5 4) Se añadió una solución de azodicarboxilato de diisopropilo al 40%-tolueno (280 ml, 516 mmol) bajo enfriamiento con hielo a lo largo de 30 minutos a una solución del compuesto 22 (100 g, 344 mmol), alcohol bencílico (46 ml, 447 mmol) y tributilfosfina (128 ml, 516 mmol) en tetrahidrofurano (1000 ml). Después de agitar durante 30 minutos bajo enfriamiento con hielo, la temperatura se elevó hasta temperatura ambiente, seguido por agitación durante 2 horas. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida, se añadieron al residuo tolueno (100 ml) y hexano (2.000 ml) y los cristales precipitados se filtraron. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida, se añadieron al residuo éter dietílico (200 ml) y hexano (2.000 ml) y los cristales precipitados se filtraron. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo). Se obtuvo 4-benciloxi-N-(4-fluorobencil)-5-metoxi-6-metilnicotinamida 23 (68,5 g, 52%) como un cristal incoloro.

10 15 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,58 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,40 (2H, d, J= 5,7 Hz), 5,21 (2H, s), 6,91-7,00 (2H, m), 7,08-7,14 (2H, m), 7,19-7,27 (2H, m), 7,32-7,40 (3H, m), 7,87 (1H, s a), 8,97 (1H, s).

20 5) Se añadió una solución de ácido metacloroperbenzoico (65%) (49,5 g, 186 mmol) en cloroformo (350 ml) a lo largo de 30 minutos bajo enfriamiento con hielo a una solución del compuesto 23 (67,5 g, 177 mmol) en cloroformo (350 ml). Después de agitar durante 45 minutos bajo enfriamiento con hielo, la temperatura se elevó hasta temperatura ambiente, seguido por agitación durante 75 minutos. Se añadió a la solución de reacción una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido por extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida, se añadió al residuo éter dietílico (200 ml) y los cristales precipitados (47,8 g) se recogieron mediante filtración. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (tolueno/acetona) para obtener 2,65 g de cristales. Se obtuvo un total de 50,5 g (72%) de 4-benciloxi-N-(4-fluorobencil)-5-metoxi-6-metil-1-oxinicotinamida 24 como un cristal incoloro.

25 30 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,55 (3H, s), 3,90 (3H, s), 4,40 (2H, d, J= 5,7 Hz), 5,16 (2H, s), 6,93-6,70 (2H, s), 6,90-7,19 (5H, m), 7,30-7,38 (2H, m), 7,94 (1H, s a), 8,81 (1H, s).

35 6) El compuesto 24 (49,4 g, 125 mmol) se disolvió en anhídrido acético (350 ml) y esto se agitó a 80°C durante 30 minutos. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida, esto se disolvió en metanol (500 ml) y se añadió bajo enfriamiento con hielo una solución de metóxido sódico al 28%-metanol (7,5 ml, 31.3 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió Amberlite (marca registrada) IR-120B a la solución de reacción hasta que la solución se hizo neutra y el material sólido se filtró. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo). Se obtuvo 4-benciloxi-N-(4-fluorobencil)-6-hidroxi-5-metoxinicotinamida 25 (25,4 g, 51%) como un cristal incoloro.

40 45 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,42 (1H, s a), 3,89 (3H, s), 4,41 (2H, d, J= 5,7 Hz), 4,83 (2H, s), 5,23 (2H, s), 6,92-6,99 (2H, m), 7,09-7,14 (2H, m), 7,19-7,23 (2H, m), 7,28-7,37 (3H, m), 7,85 (1H, s a), 9,03 (1H, s).

50 7) Se añadió un complejo de trióxido de azufre-piridina (50,2 g, 315 mmol) bajo enfriamiento con hielo a una solución del compuesto 25 (25,0 g, 63.1 mmol), dimetilsulfóxido (44,8 ml, 631 mmol) y trietilamina (44,3 ml, 378 mmol) en cloroformo (250 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió agua a la solución de reacción, el cloroformo se separó por destilación bajo presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida, se añadió éter dietílico al residuo y los cristales (17,7 g) se recogieron mediante filtración. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 3,16 g de cristales. Se obtuvo un total de 20,9 g (84%) de 4-benciloxi-N-(4-fluorobencil)-6-formil-5-metoxinicotinamida 26 como un cristal incoloro.

55 60 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,02 (3H, s), 4,41 (2H, d, J= 5,7 Hz), 5,30 (2H, s), 6,93-6,70 (2H, m), 7,09-7,15 (2H, m), 7,20-7,27 (2H, m), 7,31-7,40 (3H, m), 7,83 (1H, s a), 9,20 (1H, s), 10,26 (1H, s).

8) Se añadió una solución de hidróxido potásico (111 mg, 1,99 mmol) en metanol (1 ml) bajo enfriamiento con hielo y se añadió además una solución de yodo (251 mg, 1,00 mmol) en metanol (4 ml) a una solución del compuesto 26 (300 mg, 0,761 mmol) en metanol (1 ml), seguido por agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadieron a la solución de reacción una solución acuosa de hidrogenosulfito sódico al 5% y agua y los cristales precipitados se recogieron mediante filtración. Se obtuvo 4-benciloxi-5-(4-fluorobencilcarbamoyl)-3-metoxipiridin-2-carboxilato de metilo 27 (275 mg, 85%) como un cristal incoloro.

70 75 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,99 (3H, s), 4,02 (3H, s), 7,40 (2H, d, J= 5,7 Hz), 5,26 (2H, s), 6,92-6,99 (2H, m), 7,10-7,15 (2H, m), 7,19-7,23 (2H, m), 7,25-7,39 (3H, m), 7,81 (1H, s a), 9,09 (1H, s).

- 9) Se añadió clorotrimetilsilano (4,66 ml, 36,8 mmol) a una suspensión de yoduro sódico (5,51 g, 36,8 mmol) en acetonitrilo (50 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de que se añadiera a esta solución el compuesto 27 (2,60 g, 6,13 mmol) bajo enfriamiento con hielo, esto se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Se añadió a la solución de reacción una solución de hidrogenosulfito sódico al 5%, seguido por extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de clorito sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y el material sólido resultante se recrystalizó para obtener (acetona-éter diisopropílico) y 5-(4-fluorobencilcarbamoil)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxilato de metilo 28 (1,73 g, 84%) como un cristal incoloro.
- 5
- 10 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,04 (6H, s), 4,60 (2H, d, J= 6,0 Hz), 6,96-7,03 (2H, m), 7,29-7,35 (2H, m), 8,63 (1H, s), 9,68 (1H, s a), 10,34 (1H, s a).
- 10) El compuesto 28 (900 mg, 2,12 mmol) se disolvió en metanol (8 ml) y se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 2 N (4 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió ácido clorhídrico 2 M (3 ml) y los cristales se recogieron mediante filtración. Se obtuvo ácido 4-benciloxi-5-(4-fluorobencilcarbamoil)-3-metoxi-piridin-2-carboxílico 29 (474 mg, 54%) como un cristal incoloro.
- 15
- RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,05 (3H, s), 4,40 (2H, d, J= 5,6 Hz), 5,36 (2H, s), 6,94-7,01 (2H, m), 7,08-7,12 (2H, m), 7,21-7,24 (2H, m), 7,29-7,41 (3H, m), 7,87 (1H, s a), 9,03 (1H, s).
- 11) A partir del compuesto 29 (641 mg, 2 mmol), se obtuvo un compuesto 30 en bruto (932 mg) según el método de la etapa 21. Se añadió ácido clorhídrico 2 N (3 ml) a esta solución de dioxano (6 ml) a temperatura ambiente, posteriormente, esto se calentó hasta 70°C durante 30 minutos y se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió hidrogenocarbonato sódico. Los cristales precipitados se lavaron con agua y se secaron para obtener un compuesto 31 (513 mg, 61%).
- 20
- 1H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,58 (1H, s a), 3,82 (3H, s), 3,83 (1H, s a), 4,51 (2H, d, J= 6,0 Hz), 4,60 (1H, s a), 4,70 (1H, s a), 5,84 (1H, s a), 7,10-7,20 (4H, m), 7,30-7,42 (4H, m), 7,68 (1H, s a), 8,57 (1H, s), 10,41 (1H, s a).
- 25
- 12) Se añadió un reactivo de Burgess (520 mg, 2,2 mmol) a una solución del compuesto 31 (513 mg, 1,1 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y esto se calentó a 70°C durante 1,5 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua para detener la reacción y esto se extrajo con cloroformo, se lavó con agua y se secó con sulfato magnésico. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida, el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice y las fracciones eluidas con cloroformo-metanol se concentraron bajo presión reducida para obtener un compuesto 32 (95 mg, 19%).
- 30
- 1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,08 (3H, s), 4,60 (2H, d, J= 5,8 Hz), 4,95 (2H, s), 6,38 (1H, d, J= 6,1 Hz), 6,62 (1H, d, J= 6,1 Hz), 6,95-7,10 (4H, m), 7,27-7,40 (4H, m), 8,57 (1H, s), 10,54 (1H, s a).
- 13) Se añadió hidrocloreuro de piridina (2 g) al compuesto 32 (95 mg, 0,2 mmol) y esto se calentó a 180°C durante 5 minutos. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua y los cristales precipitados se lavaron con agua y se secaron para obtener el Ejemplo A-30 (86 mg, 93%).
- 35
- punto de fusión: 290-293°C
- Análisis elemental para C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>
- Calculado (%): C, 63,16; H, 3,92; F, 8,69; N, 9,61
- Encontrado (%): C, 62,97; H, 3,87; F, 8,36; N, 9,65
- 40
- 1H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4,54 (2H, d, J= 5,6 Hz), 4,95 (2H, s), 7,02 (1H, d, J= 5,6 Hz), 7,10-7,22 (4H, m), 7,30-7,57 (5H, m), 8,78 (1H, s), 10,57 (1H, t, J= 5,9 Hz), 11,9 (1H, s a).
- Ejemplo A-31
- 4-Fluoro-bencilamida de ácido 2-[3-(3-Cloro-5-trifluorometil-piridin-2-ilamino)-propil]-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico
- 45
- punto de fusión: 281-283°C
- RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,97-2,00 (2H, m), 3,43-3,51 (2H, m), 3,83 (2H, t, J= 6,8 Hz), 4,54 (2H, d, J= 5,6 Hz), 6,97 (1H, d, J= 6,0 Hz), 7,14-7,18 (2H, m), 7,30 (1H, t, J= 5,2 Hz), 7,35-7,39 (2H, m), 7,50 (1H, d, J= 6,0 Hz), 7,93 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,78 (1H, s), 10,58 (1H, t, J= 5,6 Hz), 12,05 (1H, s).
- Ejemplo A-32
- 50
- 4-Fluoro-bencilamida de ácido 2-(2-benciloxi-etil)-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

punto de fusión: 191°C

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,76 (2H, t, J= 5,0 Hz), 3,98 (2H, t, J= 5,2 Hz), 4,52 (2H, s), 4,63 (2H, d, J= 5,8 Hz), 6,49 (1H, d, J= 6,4 Hz), 6,63 (1H, d, J= 6,3 Hz), 6,98-7,03 (2H, m), 7,25-7,36 (7H, m), 8,53 (1H, s), 10,60-10,64 (1H, m), 11,92 (1H, s a).

5 Ejemplo A-33

4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-hidroxi-2-(2-hidroxi-etil)-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

punto de fusión: 287°C

10 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,63-3,68 (2H, m), 3,81-3,84 (2H, m), 4,54 (2H, d, J= 5,8 Hz), 4,95 (1H, t, J= 5,5 Hz), 6,90 (1H, d, J= 5,9 Hz), 7,14-7,20 (2H, m), 7,35-7,38 (2H, m), 7,48 (1H, d, J= 5,8 Hz), 8,81 (1H, s), 10,60 (1H, t, J= 5,9 Hz), 12,12 (1H, s a).

Según el mismo modo que el del Ejemplo B-1, se sintetizaron los siguientes Compuestos ejemplares B-2 a B-28.

Ejemplo B-2)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 2-(2-dimetilamino-etil)-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

15 punto de fusión: 218-220°C

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,19 (6H, s), 3,60 (2H, t, J= 6,3 Hz), 3,79 (2H, s), 4,37 (2H, s), 4,52 (2H, d, J= 4,5 Hz), 7,15 (2H, t, J= 9,0 Hz), 7,32-7,37 (2H, m), 8,40 (1H, s), 10,45 (1H, t, J= 6,3 Hz), 12,40 (1H, s).

Ejemplo B-3)

20 4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-hidroxi-2-(2-morfolin-4-il-etil)-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

punto de fusión: 205-207°C

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,43 (2H, s), 2,50 (4H, s), 3,54 (4H, s), 3,63 (2H, s), 3,81 (2H, s), 4,40 (2H, s), 4,52 (2H, d, J= 6,0 Hz), 7,16 (2H, t, J= 9,0 Hz), 7,33-7,37 (2H, m), 8,43 (1H, s), 10,45 (1H, t, J= 5,7 Hz), 12,48 (1H, s).

Ejemplo B-4)

25 4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-hidroxi-1,8-dioxo-2-(2-piperidin-1-il-etil)-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

punto de fusión: 232-235°C

Análisis elemental para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

Calculado (%): C, 62,43; H, 6,15; F, 4,29; N, 12,66

30 Encontrado (%): C, 61,78; H, 5,76; F, 4,04; N, 12,50

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,37-1,46 (6H, m), 2,38-2,50 (6H, m), 3,61 (2H, t, J= 6,6 Hz), 3,79 (2H, m), 4,37 (2H, m), 4,52 (2H, d, J= 6 Hz), 7,12-7,18 (2H, m), 7,32-7,37 (2H, m), 8,41 (1H, s), 10,44 (1H, t, J= 6 Hz), 12,50 (1H, s a).

Ejemplo B-5)

35 4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-hidroxi-2-(2-metil-butil)-1,8-dioxo-1,8-dihidro-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

punto de fusión: 278-280°C

Análisis elemental para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

Calculado (%): C, 62,83; H, 6,03; F, 4,73; N, 10,47

Encontrado (%): C, 62,45; H, 6,00; F, 4,50; N, 10,43

40 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,86-0,93 (6H, m), 1,08-1,18 (1H, m), 1,37-1,44 (1H, m), 1,78-1,84 (1H, m), 3,30-3,38 (2H, m), 3,73-3,77 (2H, m), 4,37-4,44 (2H, m), 4,52 (2H, d, J= 6 Hz), 7,12-7,18 (2H, m), 7,32-7,37 (2H, m), 8,41 (1H, s), 10,46 (1H, t, J= 6 Hz), 12,54 (1H, s a).

Ejemplo B-6)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-hidroxi-2-(2-isopropoxi-etil)-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

punto de fusión: 210-212°C

5 Análisis elemental para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>

Calculado (%): C, 60,42; H, 5,80; F, 4,55; N, 10,07

Encontrado (%): C, 59,77; H, 5,66; F, 4,42; N, 10,01

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,08 (6H, d, J= 6 Hz), 3,54-3,66 (5H, m), 3,79-3,83 (2H, m), 4,35-4,39 (2H, m), 4,52 (2H, d, J= 6 Hz), 7,12-7,18 (2H, m), 7,32-7,37 (2H, m), 8,40 (1H, s), 10,44 (1H, t, J= 6 Hz), 12,42 (1H, s a).

10 Ejemplo B-7)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-hidroxi-2-isopropil-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

punto de fusión: 286-287°C

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,17 (6H, d, J= 6,9 Hz), 3,64-3,70 (2H, m), 4,36-4,38 (2H, m), 4,52 (2H, d, J= 6,0 Hz), 4,70-4,79 (1H, m), 7,13-7,19 (2H, m), 7,33-7,37 (2H, m), 8,43 (1H, s), 10,47 (1H, t, J= 6,0 Hz), 12,60 (1H, s a).

15 Ejemplo B-8)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 2-ciclohexil-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

punto de fusión: >300°C

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,03-1,81 (10H, m), 3,69-3,72 (2H, m), 4,29-4,36 (3H, m), 4,52 (2H, d, J= 6,1 Hz), 7,13-7,19 (2H, m), 7,33-7,37 (2H, m), 8,43 (1H, s), 10,47 (1H, t, J= 5,8 Hz), 12,59 (1H, s a).

20 Ejemplo B-9)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 2-(4-fluoro-bencil)-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

punto de fusión: 271-272°C

25 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,71-3,75 (2H, m), 4,37-4,41 (2H, m), 4,52 (2H, d, J= 6,0 Hz), 4,71 (2H, s), 7,13-7,23 (4H, m), 7,33-7,45 (4H, m), 8,41 (1H, s), 10,44 (1H, t, J= 5,9 Hz), 12,36 (1H, s a).

Ejemplo B-10)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-hidroxi-1,8-dioxo-2-[2-(propil-m-toluil-amino)-etil]-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

punto de fusión: 185-188°C

30 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,12-1,18 (3H, m), 2,26 (3H, s), 3,30-4,40 (10H, m), 4,60 (2H, d, J= 5,4 Hz), 6,57 (2H, s a), 6,97-7,02 (2H, m), 7,04-7,16 (1H, m), 7,26-7,34 (3H, m), 8,23 (1H, s), 10,43 (1H, s a), 12,29 (1H, s a).

Ejemplo B-11)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-hidroxi-1,8-dioxo-2-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

35 punto de fusión: 207-209°C

RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,92-1,96 (2H, m), 2,05-2,10 (2H, m), 2,40 (2H, t, J= 8,1 Hz), 3,35 (2H, t, J= 6,6 Hz), 3,43 (2H, t, J= 6,9 Hz), 3,55 (2H, t, J= 6,6 Hz), 3,82-3,86 (2H, m), 4,26-4,30 (2H, m), 4,60 (2H, d, J= 6,0 Hz), 6,96-7,02 (2H, m), 7,30-7,35 (2H, m), 8,32 (1H, s), 10,43-10,47 (1H, m), 12,26 (1H, s a).

Ejemplo B-12)

40 4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-hidroxi-1,8-dioxo-2-(2-tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

punto de fusión: 250-251°C

RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,50-1,59 (2H, m), 1,89-1,98 (2H, m), 2,03-2,14 (1H, m), 3,25 (1H, dd, J= 8,4 Hz, 13,8 Hz), 4,25-3,73 (7H, m), 4,59 (2H, d, J= 5,1 Hz), 7,00 (2H, d, J= 8,4 Hz), 7,32 (2H, dd, J= 5,4 Hz, 8,4 Hz), 8,31 (1H, s), 10,47 (1H, t, 5,1 Hz), 12,29 (1H, s a).

Ejemplo B-13)

- 5 Éster etílico de ácido 4-[7-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-pirid[1,2-alpiracin-2-il]-piperidine-1-carboxílico

punto de fusión: 258-260°C

RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,28 (3H, t, J= 7,2 Hz), 1,54-1,92 (4H, m), 4,14-4,43 (6H, m), 4,60 (2H, d, J= 5,4 Hz), 6,97-7,05 (2H, m), 7,29-7,34 (2H, m), 8,32 (1H, s), 10,43 (1H, t, J= 5,4 Hz), 12,27 (1H, s a).

- 10 Ejemplo B-14)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 2-(2-acetilamino-etil)-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

punto de fusión: 249-251°C

- 15 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,93 (3H, s), 3,48-3,52 (2H, m), 3,67-3,71 (2H, m), 3,82-3,86 (2H, m), 4,28-4,32 (2H, m), 4,59 (2H, s), 6,99-7,04 (2H, m), 7,30-7,33 (2H, m), 8,30 (1H, s).

Ejemplo B-15)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-hidroxi-2-(3-isopropoxi-propil)-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

punto de fusión: 239-241°C

- 20 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,10 (6H, d, J= 6,0 Hz), 1,88-1,96 (2H, m), 3,48-3,57 (3H, m), 3,69 (2H, t, J= 6,6 Hz), 3,77-3,81 (2H, m), 4,21-4,24 (2H, m), 4,60 (2H, d, J= 5,7 Hz), 6,96-7,02 (2H, m), 7,30-7,35 (2H, m), 8,30 (1H, s), 10,45-10,49 (1H, m), 12,42 (1H, s a).

Ejemplo B-16)

- 25 4-Fluoro-bencilamida de ácido 2-(4-dimetilamino-bencil)-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

punto de fusión: 260-262°C

RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,97 (6H, s), 3,59-3,63 (2H, m), 4,09-4,13 (2H, m), 4,59 (2H, d, J= 5,7 Hz), 4,67 (2H, s), 6,70-6,78 (2H, m), 6,96-7,02 (2H, m), 7,19 (2H, d, J= 8,7 Hz), 7,29-7,34 (2H, m), 8,27 (1H, s), 10,46 (1H, t, J= 5,7 Hz), 12,45 (1H, s a).

- 30 Ejemplo B-17)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-hidroxi-1,8-dioxo-2-(4-sulfamoil-1-bencil)-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

punto de fusión: 266-270°C

- 35 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,75-3,81 (2H, m), 4,41-4,45 (2H, m), 4,52 (2H, d, J= 6,0 Hz), 4,80 (2H, s), 7,13-7,19 (2H, m), 7,33-7,37 (4H, m), 7,56 (2H, d, J= 8,1 Hz), 7,81 (2H, d, J= 8,1 Hz), 8,44 (1H, s), 10,44 (1H, t, J= 6,0 Hz), 12,28 (1H, s a).

Ejemplo B-18)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-hidroxi-2-(3-metoxi-propil)-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

- 40 punto de fusión: 238-240°C

RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,93 (2H, quin, J= 5,7 Hz), 3,31 (3H, s), 3,47 (2H, t, J= 5,7 Hz), 3,68 (2H, t, J= 6,9 Hz), 3,75-3,79 (2H, m), 4,21-4,24 (2H, m), 4,60 (2H, d, J= 5,7 Hz), 6,97-7,02 (2H, m), 7,30-7,35 (2H, m), 8,31 (1H, s), 10,46 (1H, t, J= 7,8 Hz), 12,38 (1H, s a).

Ejemplo B-19)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-hidroxi-1,8-dioxo-2-(2-propoxi-etil)-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

punto de fusión: 196-197°C

5 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,91 (3H, t, J= 7,5 Hz), 1,52-1,63 (2H, m), 3,41 (2H, t, J= 7,5 Hz), 3,67 (2H, t, J= 4,2 Hz), 3,76 (2H, t, J= 4,2 Hz), 3,88-3,92 (2H, m), 4,19-4,23 (2H, m), 4,60 (2H, d, J= 6,0 Hz), 6,97-7,03 (2H, m), 7,30-7,35 (2H, m), 8,32 (1H, s), 10,47 (1H, t, J= 5,7 Hz), 12,29 (1H, s a).

Ejemplo B-20)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-hidroxi-1,8-dioxo-2-(2-fenoxi-etil)-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

10 punto de fusión: 200-201°C

RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,96-4,02 (4H, m), 4,20-4,28 (4H, m), 4,60 (2H, d, J= 6,0 Hz), 6,86-6,89 (2H, m), 6,96-7,02 (3H, m), 7,28-7,34 (4H, m), 8,31 (1H, s), 10,43 (1H, s a), 12,15 (1H, s a).

Ejemplo B-21)

15 4-Fluoro-bencilamida de ácido 2-dimetilcarbamoilmetil-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

punto de fusión: 245°C

RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,00 (3H, s), 3,08 (3H, s), 3,83-3,87 (2H, m), 4,37-4,41 (2H, m), 4,42 (2H, s), 4,60 (2H, s), 6,98-7,04 (2H, m), 7,30-7,34 (2H, m), 8,33 (1H, s).

Ejemplo B-22)

20 4-Fluoro-bencilamida de ácido 2-(2-etoxi-etil)-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

punto de fusión: 201-202°C

25 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,19 (3H, t, J= 7,2 Hz), 3,51 (2H, c, J= 7,2 Hz), 3,67 (2H, t, J= 5,4 Hz), 3,76 (2H, t, J= 5,4 Hz), 3,88-3,92 (2H, m), 4,20-4,23 (2H, m), 4,60 (2H, d, J= 5,7 Hz), 6,96-7,02 (2H, m), 7,30-7,34 (2H, m), 8,31 (1H, s), 10,46 (1H, s a), 12,28 (1H, s a).

Ejemplo B-23)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-hidroxi-1,8-dioxo-2-fenetil-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

punto de fusión: 241°C

30 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,00 (2H, t, J= 6,3 Hz), 3,41 (2H, s a), 3,82 (2H, t, J= 6,6 Hz), 3,97 (2H, s a), 4,59 (2H, d, J= 5,1 Hz), 6,96-7,02 (2H, m), 7,22-7,36 (7H, m), 8,24 (1H, s a), 10,45 (1H, s a), 12,31 (1H, s a).

Ejemplo B-24)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 2-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

punto de fusión: 212-214°C

35 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,03 (6H, s), 2,25 (2H, s a), 2,37 (6H, s), 3,55 (2H, s), 3,86-3,90 (2H, m), 4,20-4,24 (2H, m), 4,60 (2H, d, J= 6,0 Hz), 6,96-7,02 (2H, m), 7,29-7,34 (2H, m), 8,30 (1H, s), 10,46 (1H, t, J= 4,5 Hz), 12,43 (1H, s a).

Ejemplo B-25)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-hidroxi-2-(3-morfolin-4-il-propil)-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

40 punto de fusión: 181-185°C

RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,08 (2H, s a), 2,73 (6H, s a), 3,67 (2H, t, J= 6,6 Hz), 3,80-3,84 (6H, m), 4,22-4,26 (2H, m), 4,61 (2H, d, J= 6,0 Hz), 6,98-7,04 (2H, m), 7,33-7,38 (2H, m), 8,28 (1H, s), 10,41 (1H, t, J= 6,0 Hz), 12,19 (1H, s a).

Ejemplo B-26)

{2-[7-(4-Fluorobencilcarbamoil)-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidropirid[1,2-a]piracin-2-il]etil}fosfonato de dietilo

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,24 (6H, d, J= 7,0 Hz), 2,1-2,23 (2H, m), 3,64-3,72 (2H, m), 3,79-3,82 (2H, m), 3,99-4,06 (4H, m), 4,37-4,41 (2H, m), 7,52 (2H, d, J= 5,7 Hz), 7,12-7,18 (2H, m), 7,33-7,38 (2H, m), 8,42 (1H, s), 10,43 (1H, t, J= 5,7 Hz), 12,34 (1H, s).

5 Ejemplo B-27)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 2-(3-terc-butilamino-propil)-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

punto de fusión: 216°C

10 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,40 (9H, s), 2,18 (2H, s), 2,92 (2H, s), 3,40 (2H, s), 3,90 (2H, s), 4,39 (2H, s), 4,59 (2H, s), 7,01 (2H, t, J= 11,6 Hz), 7,31 (2H, m), 8,34 (1H, s), 10,48 (1H, s).

Ejemplo B-28)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-hidroxi-2-(2-hidroxi-etil)-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-a]piracin-7-carboxílico

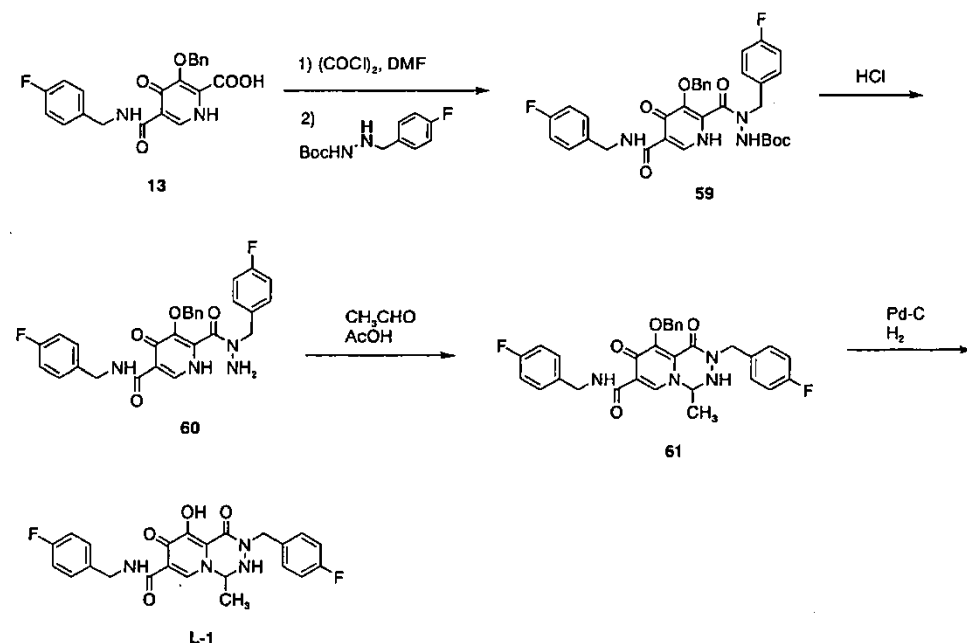
punto de fusión: 213°C

15 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,57-3,63 (4H, m), 3,80-3,84 (2H, m), 4,36-4,41 (2H, m), 4,52 (2H, d, J= 5,8 Hz), 4,89 (1H, t, J= 5,5 Hz), 7,13-7,20 (2H, m), 7,32-7,38 (2H, m), 8,42 (1H, s), 10,46 (1H, t, J= 5,8 Hz), 12,52 (1H, s a).

Ejemplo K-1)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 2-(4-fluorobencil)-9-hidroxi-4-metil-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triacin-7-carboxílico

20 [Fórmula química 64]



1) Se añadieron cloruro de oxalilo (0,79 ml, 9,08 mmol) y dimetilformamida (cantidad catalítica) a temperatura ambiente a una solución de un compuesto 13 (3,00 g, 7,57 mmol) en diclorometano (30 ml) y la mezcla se agitó durante 1,5 horas según estaba. Se añadió a 0°C una solución de éster terc-butílico de ácido N'-(4-fluoro-bencil)-hidracinocarboxílico (2,00 g, 8,33 mmol) y trietilamina (1,16 ml, 8,33 mmol) en diclorometano (30 ml) y la temperatura se elevó hasta temperatura ambiente, seguido por agitación durante 1,5 horas. Se añadió una solución acuosa de cloruro amónico, esto se extrajo con cloroformo y la capa orgánica se lavó con agua. Esto se secó con sulfato sódico anhidro y el disolvente se separó por destilación bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano-acetato de etilo) para obtener un compuesto 59 (133 mg) con un rendimiento de 85%.

25

30



RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,20 (1H, s a), 4,61 (2H, d, J= 6,0 Hz), 5,00 (2H, s a), 5,60 (1H, s a), 6,82 (1H, s), 6,91 (2H, t, J= 8,4 Hz), 7,01 (2H, t, J= 8,7 Hz), 7,10 (2H, dd, J= 5,4 Hz, 8,7 Hz), 7,22-7,36 (7H, m), 8,52 (1H, d, J= 6,6 Hz), 10,24 (1H, s), 10,47 (1H, t, J= 5,7 Hz).

5 2) Se sintetizó éster terc-butílico de ácido N'-(4-fluoro-bencil)-hidracinocarboxílico mediante el método descrito en la bibliografía (J. Med. Chem. 1996, 39, 3203-3216). Se añadió ácido clorhídrico 4 N (solución en acetato de etilo) a 0°C al compuesto 59 (597 mg, 0,996 mmol) y la temperatura se elevó hasta temperatura ambiente, seguido por agitación durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa de bicarbonato sódico para neutralizarlo, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato sódico anhidro y el disolvente se separó por destilación para obtener un compuesto 60 (500 mg) con un rendimiento de 100%.

10 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,53 (4H, s), 5,20 (2H, s), 6,81-7,35 (13H, m), 8,48 (1H, s), 10,60 (1H, s), 11,80 (1H, s).

15 3) Se añadieron acetaldehído (26 µl, 0,417 mmol) y ácido acético (40 µl, 0,694 mmol) a 0°C a una solución de un compuesto 61 (180 mg, 0,347 mmol) en diclorometano (1,8 ml) y la temperatura se elevó hasta temperatura ambiente, seguido por agitación durante 4 horas. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol) para obtener un compuesto 61 (165 mg) con un rendimiento de 87%.

RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,83 (3H, s), 3,46 (1H, s), 4,31 (1H, s), 4,58 (2H, d, J= 5,4 Hz), 4,89 (1H, s), 5,11 (2H, s), 6,07 (1H, s), 6,96-7,67 (13H, m), 8,00 (1H, s), 10,22 (1H, s).

4) Según el método para sintetizar el Ejemplo B-1, se obtuvo el Compuesto ejemplar K-1.

punto de fusión: 247-249°C

20 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,24 (3H, m), 4,54 (3H, m), 4,80 (2H, m), 6,22 (1H, s), 7,06 (4H, m), 7,37 (4H, m), 8,03 (1H, s), 10,09 (1H, s), 11,57 (1H, s).

Según el mismo modo que el del Ejemplo K-1, se sintetizaron los siguientes Compuestos ejemplares K-2 a K-6.

Ejemplo K-2)

25 4-Fluoro-bencilamida de ácido 2-(4-fluorobencil)-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triacin-7-carboxílico

punto de fusión: >300°C

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4,50 (2H, d, J= 5,7 Hz), 4,68 (2H, s), 5,16 (2H, d, J= 7,2 Hz), 6,83 (1H, t, J= 7,8 Hz), 7,14 (4H, m), 7,36 (4H, m), 8,38 (1H, s), 10,39 (1H, t, J= 5,7 Hz), 11,20 (1H, s).

Ejemplo K-3)

30 4-Fluoro-bencilamida de ácido 2-(4-fluorobencil)-9-hidroxi-4-isobutil-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triacin-7-carboxílico

punto de fusión: 206°C

35 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,64 (3H, d, J= 6,0 Hz), 0,80 (3H, d, J= 6,0 Hz), 1,23 (2H, s), 1,55 (1H, t, J= 9,3 Hz), 4,50 (3H, m), 4,89 (1H, d, 14,1 Hz), 5,50 (1H, s), 7,06 (1H, s), 7,33-7,44 (4H, m), 8,43 (1H, s), 10,40 (1H, t, J= 5,7 Hz), 11,44 (1H, s).

Ejemplo K-4)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 2-(4-fluorobencil)-9-hidroxi-4-isopropil-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triacin-7-carboxílico

punto de fusión: 207°C

40 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,64 (3H, d, J= 6,6 Hz), 0,69 (3H, d, J= 6,6 Hz), 1,89 (1H, m), 4,51 (2H, d, J= 6,3 Hz), 4,60 (1H, d, J= 14,4 Hz), 4,79 (1H, d, J= 14,4 Hz), 5,10 (1H, d, J= 8,1 Hz), 7,01 (1H, s), 7,13-7,22 (4H, m), 7,33-7,44 (4H, m), 8,40 (1H, s), 10,42 (1H, t, J= 6,0 Hz), 11,44 (1H, s).

Ejemplo K-5)

45 4-Fluoro-bencilamida de ácido 4-ciclopropil-2-(4-fluorobencil)-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triacin-7-carboxílico

punto de fusión: 235°C

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,30-0,57 (4H, m), 1,09 (1H, m), 4,51 (2H, d, J= 6,0 Hz), 4,60 (1H, d, J= 14,4 Hz), 4,78 (1H, s), 4,83 (1H, d, J= 14,4 Hz), 7,10-7,22 (4H, m), 7,33-7,46 (4H, m), 8,52 (1H, s), 10,38 (1H, t, J= 6,0 Hz), 11,39 (1H, s).

Ejemplo K-6)

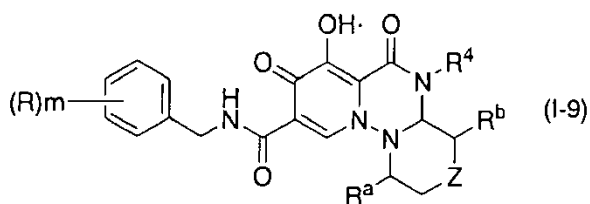
- 5 4-Fluoro-bencilamida de ácido 4-Terc-butil-2-(4-fluorobencil)-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahydro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triacin-7-carboxílico

punto de fusión: 270°C

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,91 (9H, s), 4,45 (1H, d, J= 14,4 Hz), 4,52 (2H, d, J= 6,0 Hz), 5,03 (1H, d, J= 14,4 Hz), 5,27 (1H, d, J= 3,3 Hz), 7,05 (1H, d, J= 3,3 Hz), 7,13-7,24 (4H, m), 7,33-7,46 (4H, m), 8,41 (1H, s), 10,40 (1H, t, J= 5,7 Hz), 11,51 (1H, s).

- 10 La presente invención incluye además los siguientes compuestos.

[Fórmula química 77]

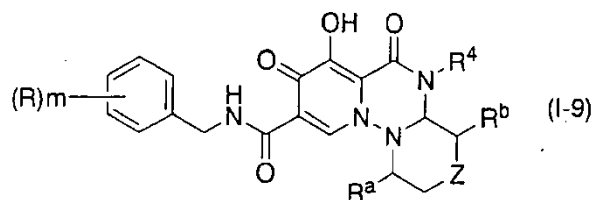


Z=C, Ra=H

Nº	(R) m	R <sup>b</sup>	R <sup>4</sup>	Nº	(R) m	R <sup>b</sup>	R <sup>4</sup>
1	4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	27	2-F, 3-Cl	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
2	4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	28	2-F, 3-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
3	4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	29	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
4	4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	30	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
5	4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	31	4-F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
6	2,4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	32	4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
7	2,4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	33	4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
8	2,4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	34	4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
9	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	35	4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
10	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	36	2,4-F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
11	2-F, 3-Cl	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	37	2,4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
12	2-F, 3-Cl	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	38	2,4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
13	2-F, 3-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	39	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
14	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	40	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
15	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	41	2-F, 3-Cl	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)

Nº	(R) m	R <sup>b</sup>	R <sup>4</sup>	Nº	(R) m	R <sup>b</sup>	R <sup>4</sup>
16	4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	42	2-F, 3-Cl	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
17	4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	43	2-F, 3-Cl	-CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
18	4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	44	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
19	4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	45	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
20	4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	46	4-F	H	CH <sub>3</sub>
21	2,4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	47	2,4-F	H	CH <sub>3</sub>
22	2,4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	48	2-F, 3-Cl	H	CH <sub>3</sub>
23	2,4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	49	4-F	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
24	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	50	2,4-F	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
25	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	51	2-F, 3-Cl	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
26	2-F, 3-Cl	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	52	4-F	H	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)

[Fórmula química 78]

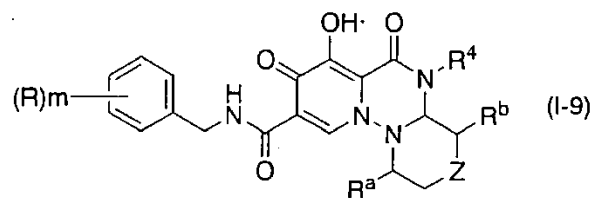


Z=C, R<sup>b</sup>=H

Nº	(R) m	R <sup>a</sup>	R <sup>4</sup>	Nº	(R) m	R <sup>a</sup>	R <sup>4</sup>
1	4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	27	2-F, 3-Cl	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
2	4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	28	2-F, 3-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
3	4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	29	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
4	4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	30	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
5	4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	31	4-F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
6	2,4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	32	4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
7	2,4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	33	4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
8	2,4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	34	4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
9	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	35	4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)

N°	(R) m	R <sup>a</sup>	R <sup>4</sup>	N°	(R) m	R <sup>a</sup>	R <sup>4</sup>
10	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	36	2,4-F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
11	2-F, 3-Cl	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	37	2,4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
12	2-F, 3-Cl	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	38	2,4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
13	2-F, 3-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	39	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
14	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	40	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
15	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	41	2-F, 3-Cl	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
16	4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	42	2-F, 3-Cl	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
17	4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	43	2-F, 3-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
18	4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	44	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
19	4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	45	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
20	4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
21	2,4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
22	2,4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
23	2,4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
24	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
25	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
26	2-F, 3-Cl	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				

[Fórmula química 79]



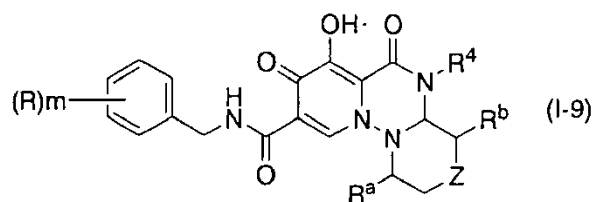
Z=O, Ra=H

N°	(R) m	R <sup>b</sup>	R <sup>4</sup>	N°	(R) m	R <sup>b</sup>	R <sup>4</sup>
1	4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	27	2-F, 3-Cl	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
2	4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	28	2-F, 3-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
3	4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	29	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>

ES 2 569 357 T3

N°	(R) m	R <sup>b</sup>	R <sup>d</sup>	N°	(R) m	R <sup>b</sup>	R <sup>d</sup>
4	4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	30	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
5	4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	31	4-F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
6	2,4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	32	4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
7	2,4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	33	4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
8	2,4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	34	4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
9	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> )COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	35	4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
10	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	36	2,4-F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
11	2-F, 3-Cl	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	37	2,4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
12	2-F, 3-Cl	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	38	2,4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
13	2-F, 3-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	39	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
14	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	40	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
15	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	41	2-F, 3-Cl	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
16	4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	42	2-F, 3-Cl	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
17	4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	43	2-F, 3-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
18	4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	44	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
19	4-F	-N(CH <sub>3</sub> )COCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	45	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
20	4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	46	4-F	H	CH <sub>3</sub>
21	2,4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	47	2,4-F	H	CH <sub>3</sub>
22	2,4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	48	2-F, 3-Cl	H	CH <sub>3</sub>
23	2,4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	49	4-F	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
24	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	50	2,4-F	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
25	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	51	2-F, 3-Cl	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
26	2-F, 3-Cl	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	52	4-F	H	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)

[Fórmula química 80]



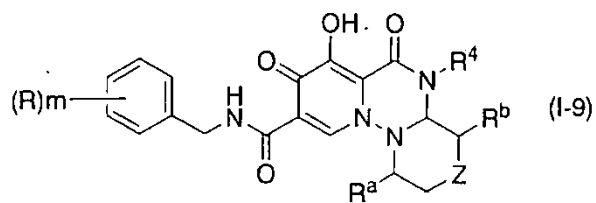
Z=O, R<sup>b</sup>=H

N°	(R) m	R <sup>a</sup>	R <sup>4</sup>	N°	(R) m	R <sup>a</sup>	R <sup>4</sup>
1	4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	27	2-F, 3-Cl	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
2	4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	28	2-F, 3-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
3	4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	29	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
4	4-F	-N(CH <sub>3</sub> )COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	30	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
5	4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	31	4-F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
6	2,4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	32	4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
7	2,4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	33	4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
8	2,4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	34	4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
9	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> )COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	35	4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
10	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	36	2,4-F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
11	2-F, 3-Cl	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	37	2,4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
12	2-F, 3-Cl	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	38	2,4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
13	2-F, 3-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	39	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
14	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> )COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	40	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
15	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	41	2-F, 3-Cl	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
16	4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	42	2-F, 3-Cl	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
17	4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	43	2-F, 3-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
18	4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	44	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
19	4-F	-N(CH <sub>3</sub> )COCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	45	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
20	4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
21	2,4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
22	2,4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				

ES 2 569 357 T3

N°	(R) m	R <sup>a</sup>	R <sup>4</sup>	N°	(R) m	R <sup>a</sup>	R <sup>4</sup>
23	2,4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
24	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> )COCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
25	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
26	2-F, 3-Cl	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				

[Fórmula química 81]



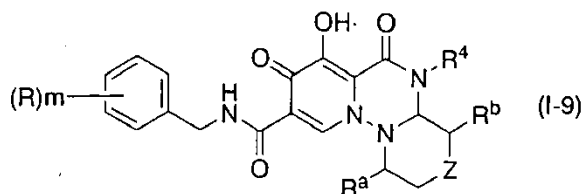
Z = N R<sup>c</sup> (R<sup>c</sup> = -CH<sub>3</sub>)    R<sub>a</sub> = H

N°	(R) m	R <sup>b</sup>	R <sup>4</sup>	N°	(R) m	R <sup>b</sup>	R <sup>4</sup>
1	4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	27	2-F, 3-Cl	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
2	4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	28	2-F, 3-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
3	4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	29	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
4	4-F	-N(CH <sub>3</sub> )COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	30	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
5	4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	31	4-F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
6	2,4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	32	4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
7	2,4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	33	4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
8	2,4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	34	4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
9	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> )COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	35	4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
10	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	36	2,4-F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
11	2-F, 3-Cl	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	37	2,4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
12	2-F, 3-Cl	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	38	2,4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
13	2-F, 3-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	39	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
14	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> )COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	40	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
15	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	41	2-F, 3-Cl	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
16	4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	42	2-F, 3-Cl	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)

ES 2 569 357 T3

N°	(R) m	R <sup>b</sup>	R <sup>4</sup>	N°	(R) m	R <sup>b</sup>	R <sup>4</sup>
17	4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	43	2-F, 3-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
18	4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	44	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
19	4-F	-N(CH <sub>3</sub> )COCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	45	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
20	4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	46	4-F	H	CH <sub>3</sub>
21	2,4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	47	2,4-F	H	CH <sub>3</sub>
22	2,4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	48	2-F, 3-Cl	H	CH <sub>3</sub>
23	2,4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	49	4-F	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
24	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> )COCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	50	2, 4-F	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
25	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	51	2-F, 3-Cl	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
26	2-F, 3-Cl	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	52	4-F	H	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)

[Fórmula química 82]



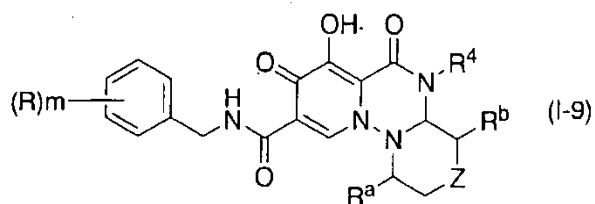
Z = NR<sup>c</sup> (R<sup>c</sup> = -CH<sub>3</sub>)    R<sup>b</sup> = H

N°	(R) m	R <sup>a</sup>	R <sup>4</sup>	N°	(R) m	R <sup>a</sup>	R <sup>4</sup>
1	4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	27	2-F, 3-Cl	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
2	4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	28	2-F, 3-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
3	4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	29	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
4	4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	30	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
5	4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	31	4-F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
6	2,4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	32	4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
7	2,4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	33	4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
8	2,4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	34	4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
9	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> )COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	35	4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
10	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	36	2,4-F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)



Nº	(R) m	R <sup>a</sup>	R <sup>4</sup>	Nº	(R) m	R <sup>a</sup>	R <sup>4</sup>
11	2-F, 3-Cl	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	37	2,4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
12	2-F, 3-Cl	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	38	2,4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
13	2-F, 3-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	39	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
14	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	40	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
15	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	41	2-F, 3-Cl	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
16	4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	42	2-F, 3-Cl	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
17	4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	43	2-F, 3-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
18	4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	44	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> CO CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
19	4-F	-N(CH <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	45	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
20	4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
21	2,4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
22	2,4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
23	2,4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
24	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
25	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
26	2-F, 3-Cl	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>				

[Fórmula química 83]

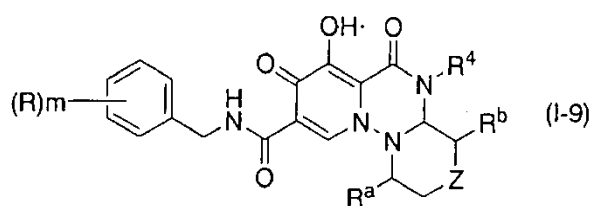


Z=N R<sup>c</sup> (R<sup>c</sup>=-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) Ra=H

Nº	(R) m	R <sup>b</sup>	R <sup>4</sup>	Nº	(R) m	R <sup>b</sup>	R <sup>4</sup>
1	4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	27	2-F, 3-Cl	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
2	4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	28	2-F, 3-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
3	4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	29	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
4	4-F	-N(CH <sub>3</sub> )COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	30	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>

N°	(R) m	R <sup>b</sup>	R <sup>4</sup>	N°	(R) m	R <sup>b</sup>	R <sup>4</sup>
5	4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	31	4-F	-CH <sub>3</sub>	- CH <sub>2</sub> (4-F-F)
6	2,4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	32	4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	- CH <sub>2</sub> (4-F-F)
7	2,4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	33	4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
8	2,4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	34	4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
9	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> )COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	35	4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
10	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	36	2,4-F	- CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
11	2-F, 3-Cl	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	37	2,4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
12	2-F, 3-Cl	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	38	2,4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
13	2-F, 3-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	39	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
14	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> )COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	40	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
15	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	41	2-F, 3-Cl	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
16	4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	42	2-F, 3-Cl	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
17	4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	43	2-F, 3-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
18	4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	44	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	- CH <sub>2</sub> (4-F-F)
19	4-F	-N(CH <sub>3</sub> )COCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	45	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
20	4-F	- N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	46	4-F	H	CH <sub>3</sub>
21	2,4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	47	2,4-F	H	CH <sub>3</sub>
22	2,4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	48	2-F,3-Cl	H	CH <sub>3</sub>
23	2,4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	49	4-F	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
24	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> )COCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	50	2,4-F	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
25	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	51	2-F, 3-Cl	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
26	2-F, 3-Cl	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	52	4-F	H	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)

[Fórmula química 84]

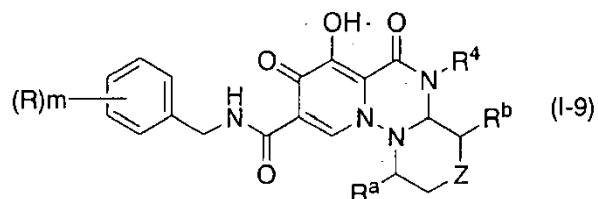


Z = N R<sup>c</sup> (R<sup>c</sup> = -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) R<sup>b</sup> = H

ES 2 569 357 T3

N°	(R) m	R <sup>a</sup>	R <sup>4</sup>	N°	(R) m	R <sup>a</sup>	R <sup>4</sup>
1	4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	27	2-F, 3-Cl	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
2	4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	28	2-F, 3-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
3	4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	29	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
4	4-F	-N(CH <sub>3</sub> )COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	30	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
5	4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	31	4-F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
6	2,4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	32	4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
7	2,4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	33	4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
8	2,4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	34	4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
9	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> )COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	35	4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
10	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	36	2,4-F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
11	2-F, 3-Cl	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	37	2,4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
12	2-F, 3-Cl	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	38	2,4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
13	2-F, 3-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	39	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
14	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> )COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	40	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
15	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	41	2-F, 3-Cl	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
16	4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	42	2-F, 3-Cl	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
17	4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	43	2-F, 3-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
18	4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	44	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
19	4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	45	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
20	4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
21	2,4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
22	2,4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
23	2,4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
24	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> )COCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
25	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
26	2-F, 3-Cl	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				

[Fórmula química 85]

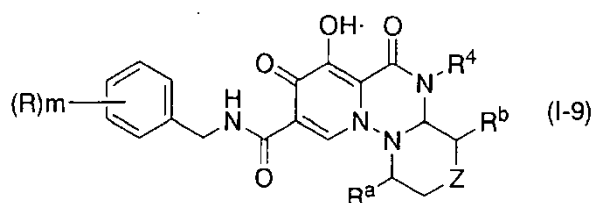

 $Z = \text{N R}^c \text{ (R}^c = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3\text{)}$      $\text{R}^a = \text{H}$ 

Nº	(R) m	R <sup>b</sup>	R <sup>4</sup>	Nº	(R) m	R <sup>b</sup>	R <sup>4</sup>
1	4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	27	2-F, 3-Cl	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
2	4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	28	2-F, 3-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
3	4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	29	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
4	4-F	-N(CH <sub>3</sub> )COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	30	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
5	4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	31	4-F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
6	2,4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	32	4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
7	2,4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	33	4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
8	2,4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	34	4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
9	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> )COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	35	4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
10	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	36	2,4-F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
11	2-F, 3-Cl	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	37	2,4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
12	2-F, 3-Cl	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	38	2,4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
13	2-F, 3-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	39	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
14	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> )COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	40	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
15	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	41	2-F, 3-Cl	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
16	4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	42	2-F, 3-Cl	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
17	4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	43	2-F, 3-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
18	4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	44	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
19	4-F	-N(CH <sub>3</sub> )COCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	45	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
20	4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	46	4-F	H	CH <sub>3</sub>
21	2,4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	47	2,4-F	H	CH <sub>3</sub>

ES 2 569 357 T3

N°	(R) m	R <sup>b</sup>	R <sup>4</sup>	N°	(R) m	R <sup>b</sup>	R <sup>4</sup>
22	2,4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	48	2-F, 3-Cl	H	CH <sub>3</sub>
23	2,4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	49	4-F	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
24	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> )COCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	50	2,4-F	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
25	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	51	2-F, 3-Cl	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
26	2-F, 3-Cl	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	52	4-F	H	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)

[Fórmula química 86]

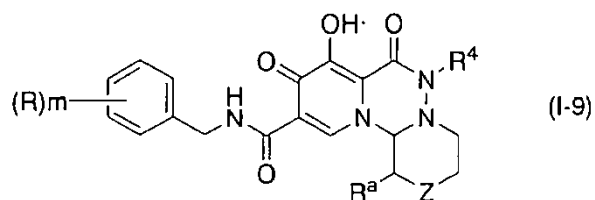


Z = NR<sup>c</sup> (R<sup>c</sup> = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>) R<sup>b</sup> = H

N°	(R) m	R <sup>a</sup>	R <sup>4</sup>	N°	(R) m	R <sup>a</sup>	R <sup>4</sup>
1	4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	27	2-F, 3-Cl	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
2	4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	28	2-F, 3-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
3	4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	29	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
4	4-F	-N(CH <sub>3</sub> )COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	30	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
5	4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	31	4-F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
6	2,4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	32	4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
7	2,4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	33	4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
8	2,4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	34	4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
9	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> )COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	35	4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
10	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	36	2,4-F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
11	2-F, 3-Cl	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	37	2,4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
12	2-F, 3-Cl	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	38	2,4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
13	2-F, 3-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	39	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
14	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> )COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	40	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
15	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	41	2-F, 3-Cl	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)

Nº	(R) m	R <sup>a</sup>	R <sup>4</sup>	Nº	(R) m	R <sup>a</sup>	R <sup>4</sup>
16	4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	42	2-F, 3-Cl	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
17	4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	43	2-F, 3-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
18	4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	44	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
19	4-F	-N(CH <sub>3</sub> )COCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	45	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
20	4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
21	2,4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
22	2,4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
23	2,4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
24	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> )COCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
25	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
26	2-F, 3-Cl	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				

[Fórmula química 87]

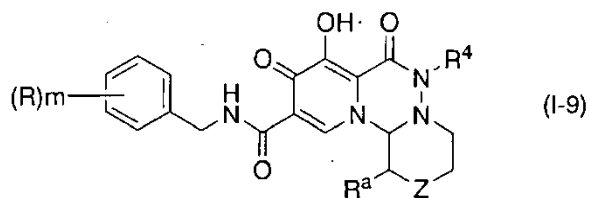


Z=C

Nº	(R) m	R <sup>a</sup>	R <sup>4</sup>	Nº	(R) m	R <sup>a</sup>	R <sup>4</sup>
1	4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	27	2-F, 3-Cl	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
2	4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	28	2-F, 3-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
3	4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	29	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
4	4-F	-N(CH <sub>3</sub> )COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	30	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
5	4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	31	4-F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
6	2,4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	32	4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
7	2,4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	33	4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
8	2,4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	34	4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
9	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> )COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	35	4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)

N°	(R) m	R <sup>a</sup>	R <sup>4</sup>	N°	(R) m	R <sup>a</sup>	R <sup>4</sup>
10	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	36	2,4-F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
11	2-F, 3-Cl	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	37	2,4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
12	2-F, 3-Cl	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	38	2,4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
13	2-F, 3-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	39	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
14	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> )COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	40	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
15	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	41	2-F, 3-Cl	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
16	4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	42	2-F, 3-Cl	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
17	4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	43	2-F, 3-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
18	4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	44	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
19	4-F	-N(CH <sub>3</sub> )COCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	45	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
20	4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
21	2,4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
22	2,4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
23	2,4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
24	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> )COCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
25	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
26	2-F, 3-Cl	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				

[Fórmula química 88]



Z=O

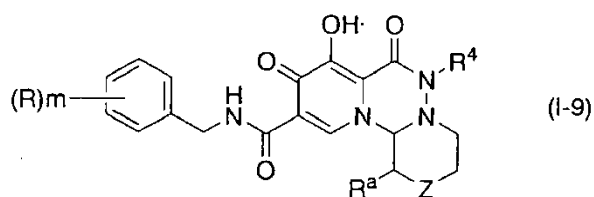
N°	(R) m	R <sup>a</sup>	R <sup>4</sup>	N°	(R) m	R <sup>a</sup>	R <sup>4</sup>
1	4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	27	2-F, 3-Cl	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
2	4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	28	2-F, 3-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
3	4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	29	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>

ES 2 569 357 T3

N°	(R) m	R <sup>a</sup>	R <sup>4</sup>	N°	(R) m	R <sup>a</sup>	R <sup>4</sup>
4	4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	30	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
5	4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	31	4-F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
6	2,4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	32	4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
7	2,4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	33	4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
8	2,4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	34	4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
9	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	35	4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
10	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	36	2,4-F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
11	2-F, 3-Cl	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	37	2,4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
12	2-F, 3-Cl	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	38	2,4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
13	2-F, 3-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	39	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
14	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	40	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
15	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	41	2-F, 3-Cl	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
16	4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	42	2-F, 3-Cl	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
17	4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	43	2-F, 3-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
18	4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	44	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
19	4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	45	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
20	4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
21	2,4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
22	2,4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
23	2,4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
24	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
25	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
26	2-F, 3-Cl	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				

[Fórmula química 89]





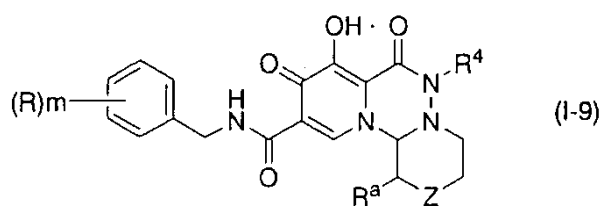
Z = N R<sup>c</sup> (R<sup>c</sup> = -CH<sub>3</sub>)

N°	(R) m	R <sup>a</sup>	R <sup>4</sup>	N°	(R) m	R <sup>a</sup>	R <sup>4</sup>
1	4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	27	2-F, 3-Cl	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
2	4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	28	2-F, 3-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
3	4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	29	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
4	4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	30	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
5	4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	31	4-F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
6	2,4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	32	4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
7	2,4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	33	4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
8	2,4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	34	4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
9	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	35	4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
10	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	36	2,4-F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
11	2-F, 3-Cl	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	37	2,4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
12	2-F, 3-Cl	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	38	2,4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
13	2-F, 3-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	39	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
14	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	40	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
15	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	41	2-F, 3-Cl	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
16	4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	42	2-F, 3-Cl	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
17	4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	43	2-F, 3-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
18	4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	44	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
19	4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	45	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
20	4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
21	2,4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
22	2,4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				

ES 2 569 357 T3

Nº	(R) m	R <sup>a</sup>	R <sup>4</sup>	Nº	(R) m	R <sup>a</sup>	R <sup>4</sup>
23	2,4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
24	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
25	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
26	2-F, 3-Cl	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				

[Fórmula química 90]

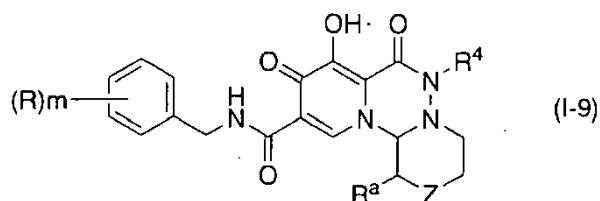


Z = N R C (R C = -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)

Nº	(R) m	R <sup>a</sup>	R <sup>4</sup>	Nº	(R) m	R <sup>a</sup>	R <sup>4</sup>
1	4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	27	2-F, 3-Cl	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
2	4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	28	2-F, 3-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
3	4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	29	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
4	4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	30	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
5	4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	31	4-F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
6	2,4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	32	4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
7	2,4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	33	4-F	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
8	2,4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	34	4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
9	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	35	4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
10	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	36	2,4-F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
11	2-F, 3-Cl	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	37	2,4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
12	2-F, 3-Cl	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	38	2,4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
13	2-F, 3-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	39	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
14	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	40	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
15	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	41	2-F, 3-Cl	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
16	4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	42	2-F, 3-Cl	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)

N°	(R) m	R <sup>a</sup>	R <sup>4</sup>	N°	(R) m	R <sup>a</sup>	R <sup>4</sup>
17	4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	43	2-F, 3-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
18	4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	44	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
19	4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	45	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
20	4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
21	2,4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
22	2,4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
23	2,4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
24	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
25	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
26	2-F, 3-Cl	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				

[Fórmula química 91]

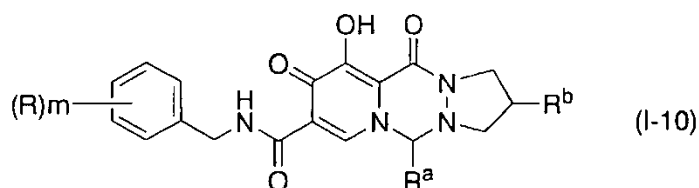


Z = N R<sup>c</sup> (R<sup>c</sup> = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)

N°	(R) m	R <sup>a</sup>	R <sup>4</sup>	N°	(R) m	R <sup>a</sup>	R <sup>4</sup>
1	4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	27	2-F, 3-Cl	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
2	4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	28	2-F, 3-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
3	4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	29	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
4	4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	30	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
5	4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	31	4-F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
6	2,4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	32	4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
7	2,4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	33	4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
8	2,4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	34	4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
9	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	35	4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
10	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	36	2,4-F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)

N°	(R) m	R <sup>a</sup>	R <sup>4</sup>	N°	(R) m	R <sup>a</sup>	R <sup>4</sup>
11	2-F, 3-Cl	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	37	2,4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
12	2-F, 3-Cl	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	38	2,4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
13	2-F, 3-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	39	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
14	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	40	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
15	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	41	2-F, 3-Cl	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
16	4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	42	2-F, 3-Cl	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
17	4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	43	2-F, 3-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
18	4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	44	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
19	4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	45	2-F, 3-Cl	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (4-F-F)
20	4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
21	2,4-F	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
22	2,4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
23	2,4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
24	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
25	2,4-F	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				
26	2-F, 3-Cl	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>				

[Fórmula química 91]



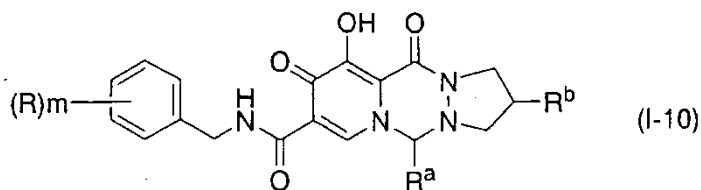
(R)m= 4 - F

N°	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>
1	H	H
2	-CH <sub>3</sub>	H
3	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H

ES 2 569 357 T3

N°	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>
4	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H
5	H	-CH <sub>3</sub>
6	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
7	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>
8	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
9	H	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
10	-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
11	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
12	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
13	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
14	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
15	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
16	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
17	H	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
18	-CH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
19	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
20	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
21	H	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>
22	-CH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>
23	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>
24	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>

[Fórmula química 93]

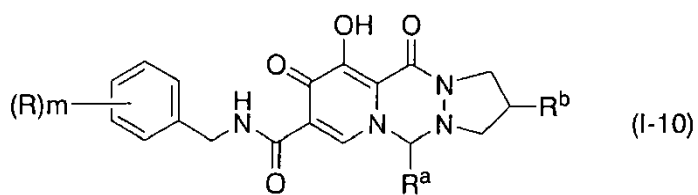


(R)<sub>m</sub> = 2, 4 - F

ES 2 569 357 T3

Nº	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>
1	H	H
2	-CH <sub>3</sub>	H
3	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H
4	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H
5	H	-CH <sub>3</sub>
6	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
7	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>
8	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
9	H	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
10	-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
11	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
12	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
13	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
14	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
15	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
16	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
17	H	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
18	-CH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
19	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
20	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
21	H	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>
22	-CH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>
23	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>
24	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>

[Fórmula química 94]



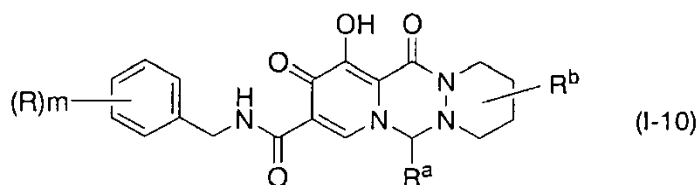
(R)<sub>m</sub> = 2 - F, 3 - C 1

N°	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>
1	H	H
2	-CH <sub>3</sub>	H
3	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H
4	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H
5	H	-CH <sub>3</sub>
6	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
7	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>
8	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
9	H	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
10	-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
11	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
12	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
13	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
14	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
15	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
16	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
17	H	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
18	-CH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
19	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
20	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
21	H	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>

ES 2 569 357 T3

N°	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>
22	-CH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>
23	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>
24	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>

[Fórmula química 95]



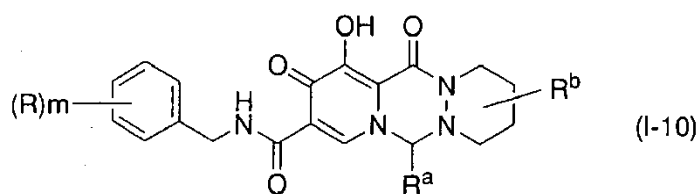
(R)<sub>m</sub> = 4 - F

N°	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>
1	H	H
2	-CH <sub>3</sub>	H
3	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H
4	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H
5	H	-CH <sub>3</sub>
6	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
7	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>
8	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
9	H	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
10	-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
11	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
12	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
13	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
14	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
15	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
16	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>



N°	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>
17	H	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
18	-CH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
19	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
20	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
21	H	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>
22	-CH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>
23	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>
24	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>

[Fórmula química 96]

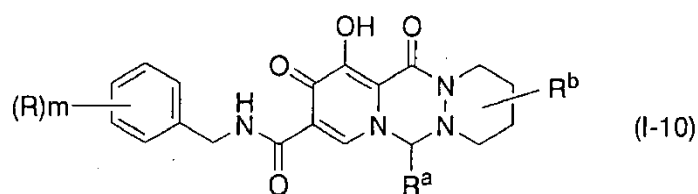


(R)<sub>m</sub> = 2, 4 - F

N°	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>
1	H	H
2	-CH <sub>3</sub>	H
3	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H
4	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H
5	H	-CH <sub>3</sub>
6	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
7	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>
8	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
9	H	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
10	-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
11	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

N°	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>
12	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
13	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
14	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
15	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
16	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
17	H	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
18	-CH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
19	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
20	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
21	H	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>
22	-CH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>
23	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>
24	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>

[Fórmula química 97]



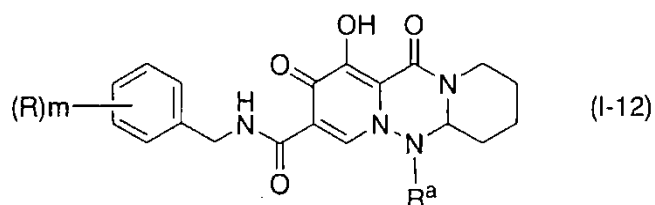
(R)<sub>m</sub> = 2 - F, 3 - C 1

N°	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>
1	H	H
2	-CH <sub>3</sub>	H
3	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H
4	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H
5	H	-CH <sub>3</sub>
6	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>

ES 2 569 357 T3

N°	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>
7	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>
8	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
9	H	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
10	-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
11	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
12	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
13	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
14	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
15	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
16	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
17	H	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
18	-CH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
19	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
20	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
21	H	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>
22	-CH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>
23	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>
24	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> )CO CH <sub>3</sub>

[Fórmula química 103]



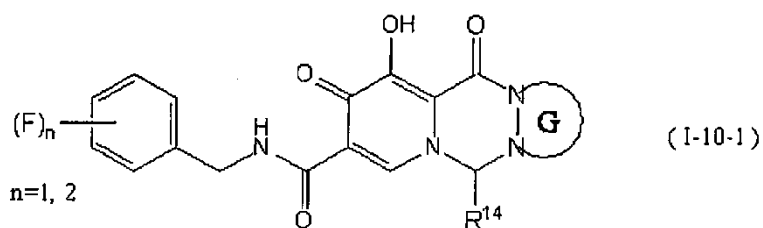
N°	(R) m	R <sup>a</sup>
1	4-F	H
2	4-F	-CH <sub>3</sub>
3	4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

N°	(R) m	R <sup>a</sup>
4	4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
5	2, 4-F	H
6	2, 4-F	-CH <sub>3</sub>
7	2, 4-F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
8	2, 4-F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
9	2-F, 3-Cl	H
10	2-F, 3-Cl	-CH <sub>3</sub>
11	2-F, 3-Cl	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
12	2-F, 3-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>

Además, se sintetizaron los siguientes compuestos.

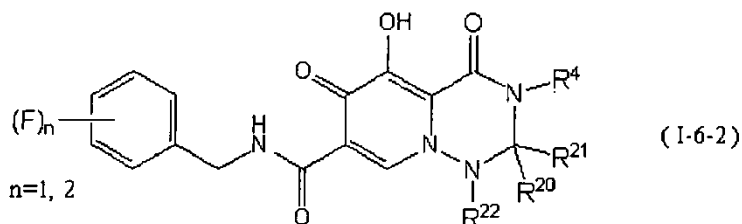
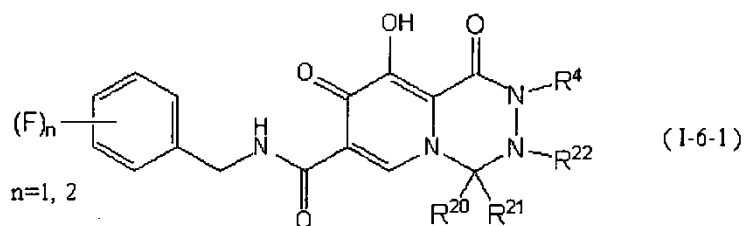
Un aspecto del Compuesto (I-10)

[Fórmula química 104]



5 Un aspecto del Compuesto (I-6)

[Fórmula química 105]

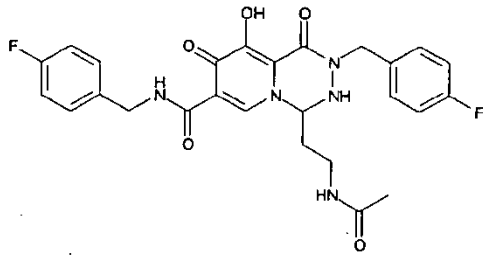


Compuestos específicos son como sigue. "Ej N°" indica Ejemplo N°

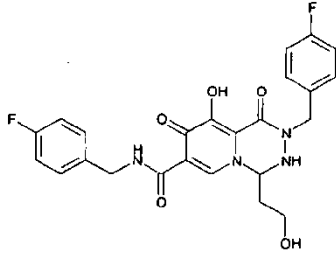
[Fórmula química 106]

10 Ej. N°

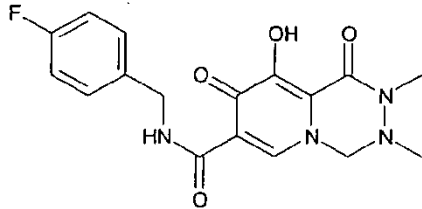
K-08



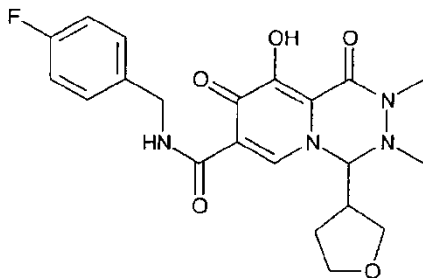
K-07



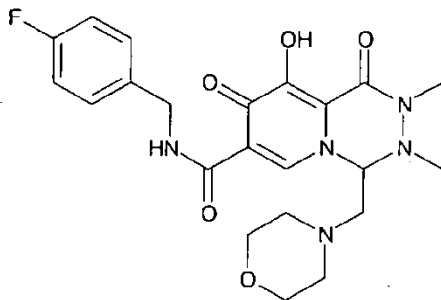
K-31



K-32

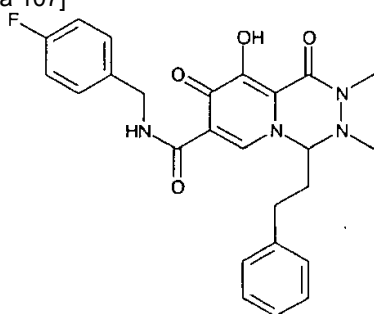


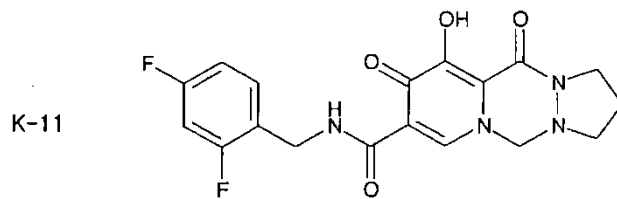
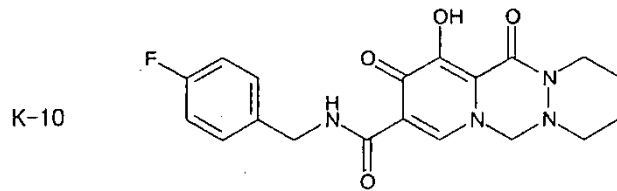
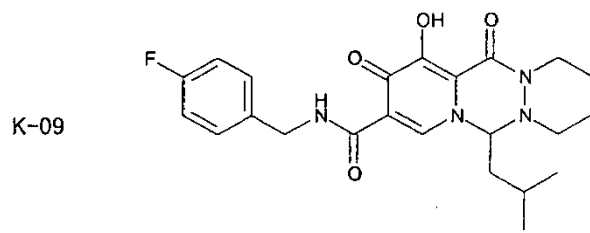
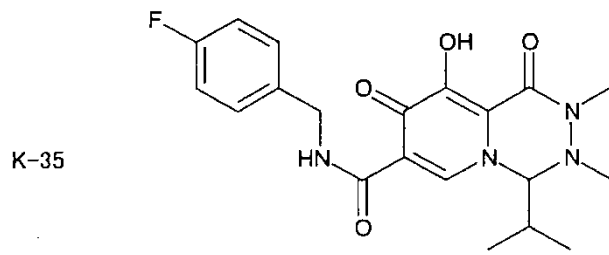
K-33



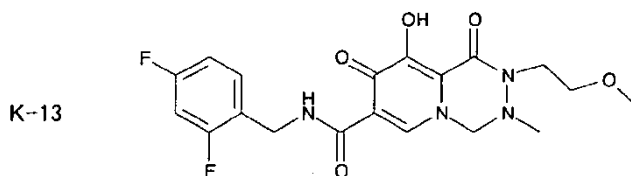
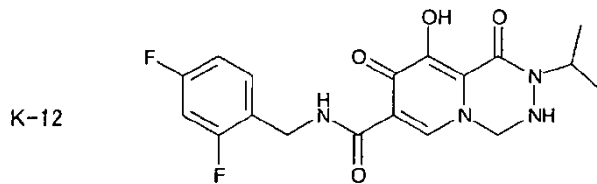
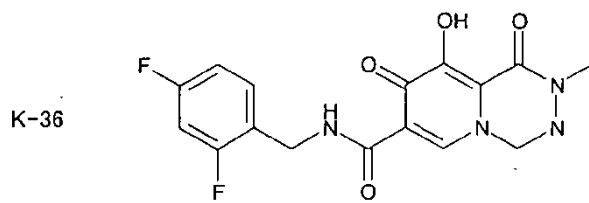
[Fórmula química 107]

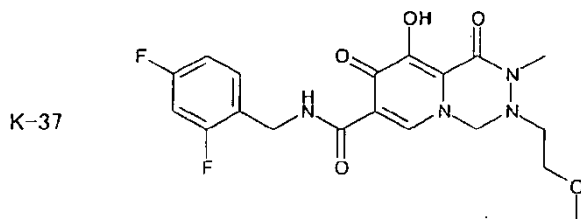
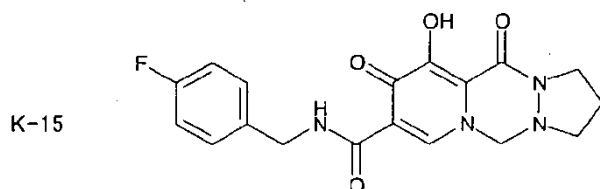
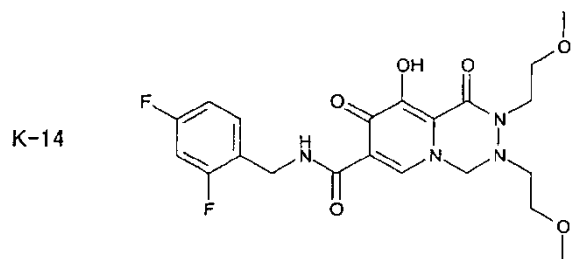
K-34



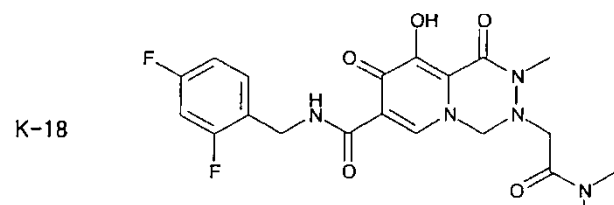
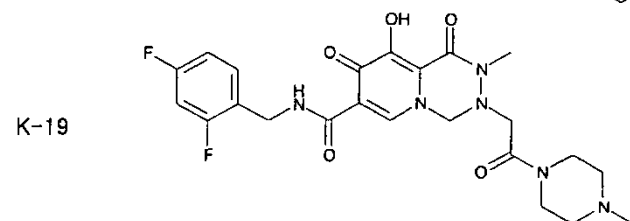
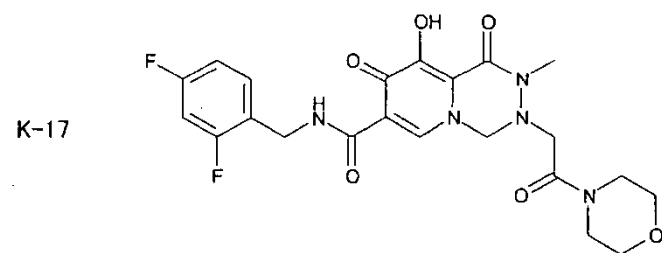
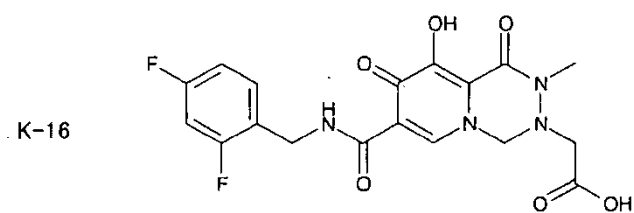


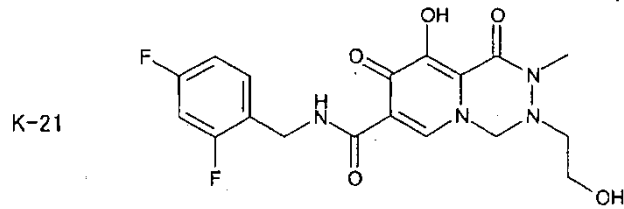
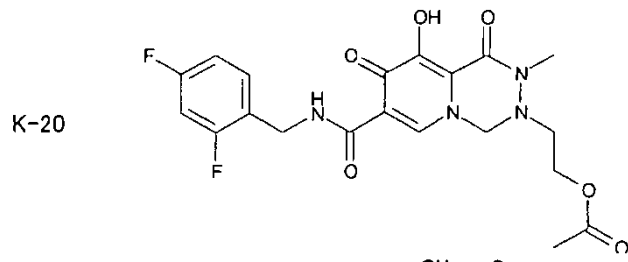
[Fórmula química 108]



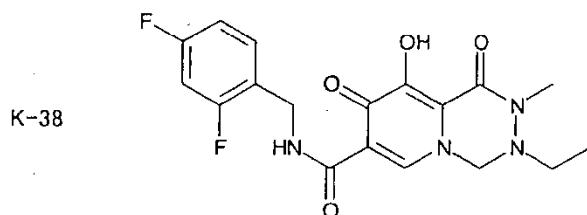
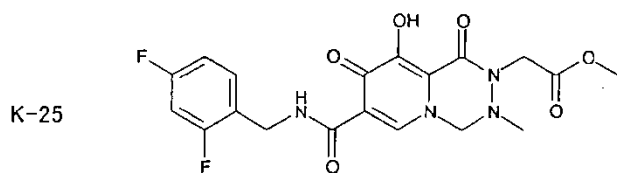
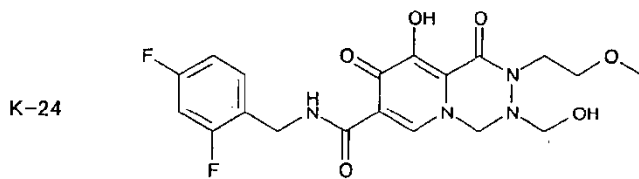
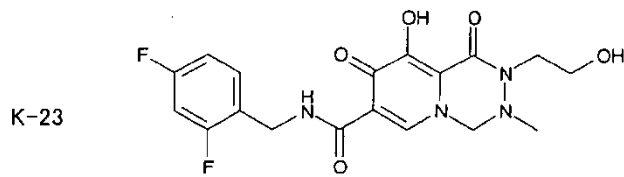
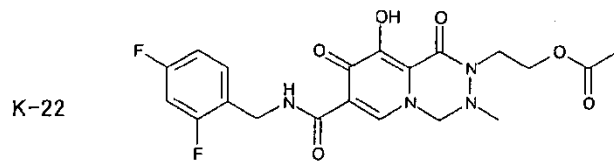


[Fórmula química 109]

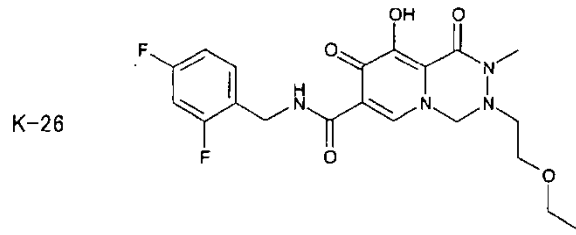




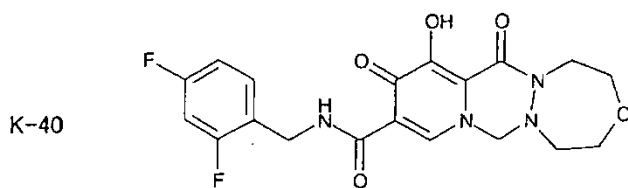
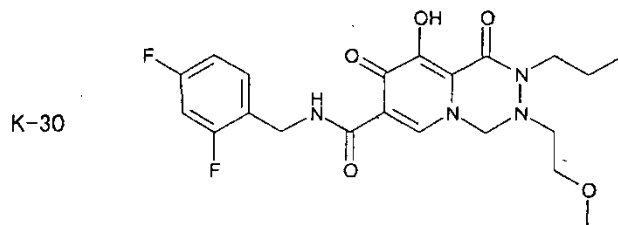
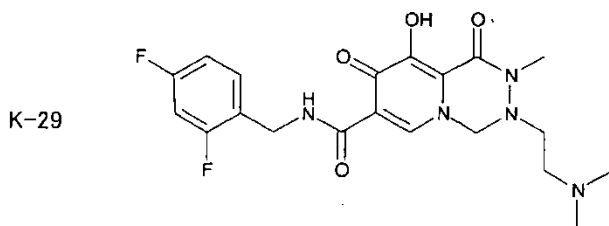
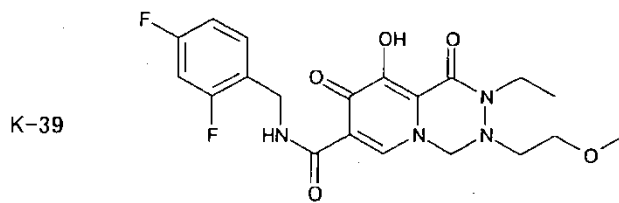
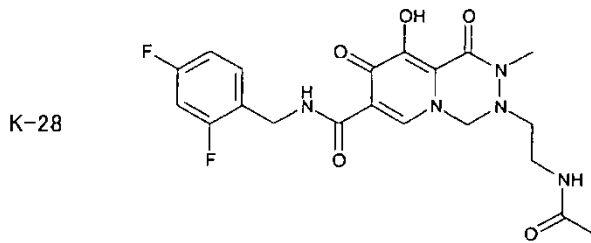
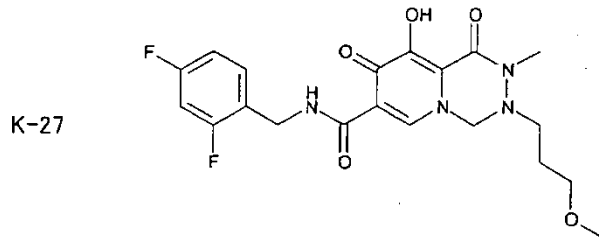
[Fórmula química 110]



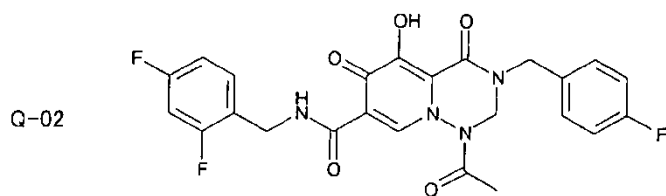
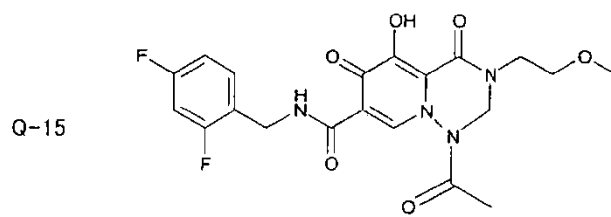
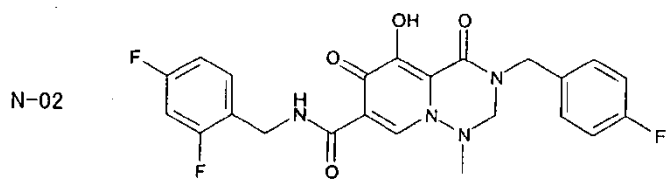
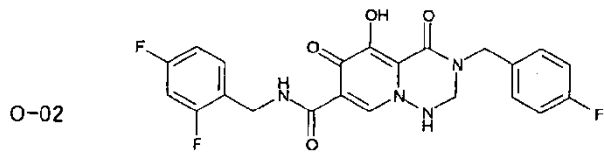
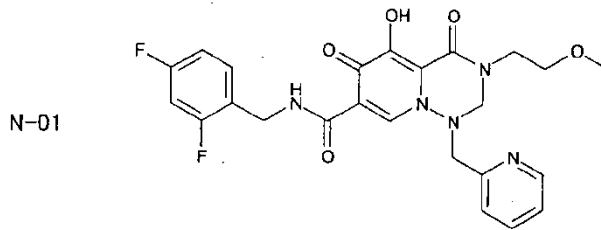
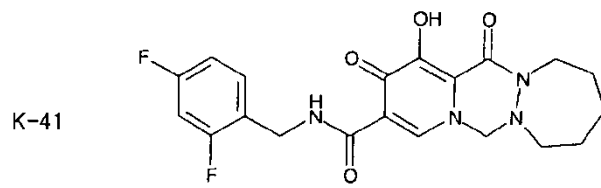




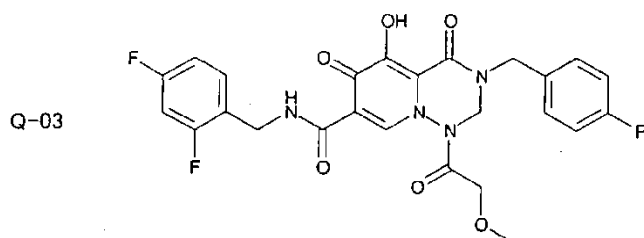
[Fórmula química 111]

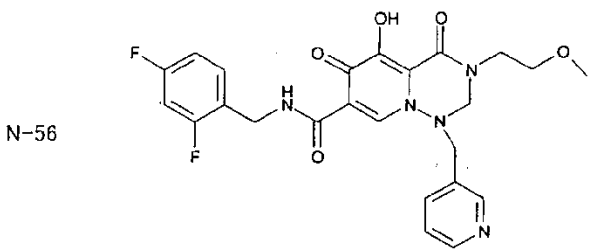
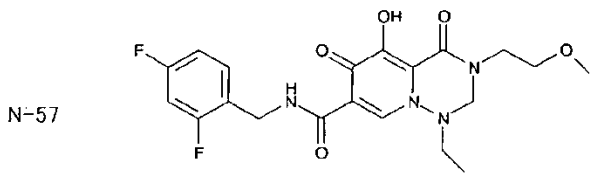
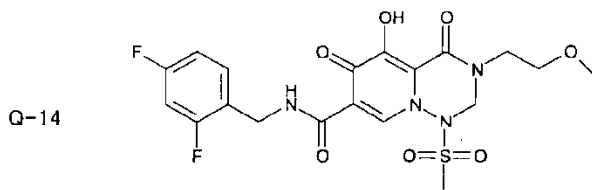
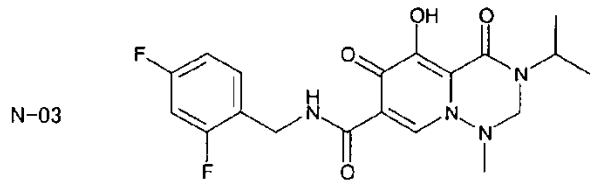
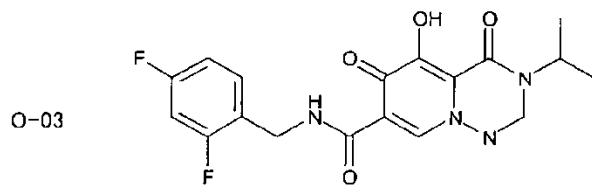


[Fórmula química 112]

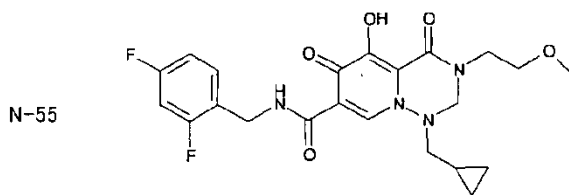
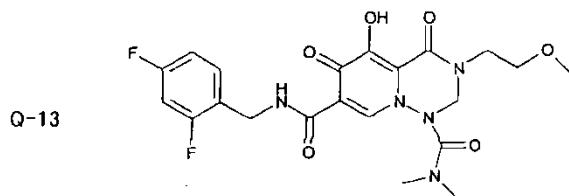


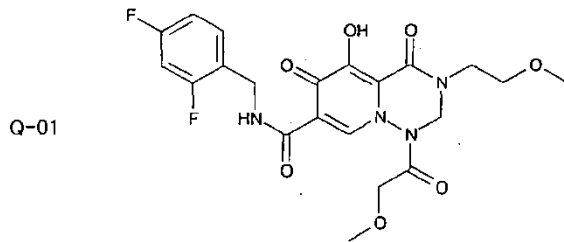
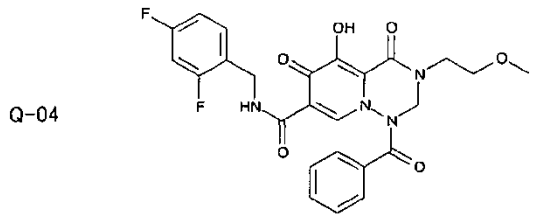
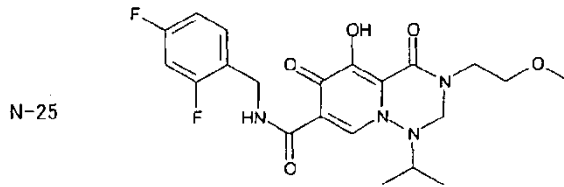
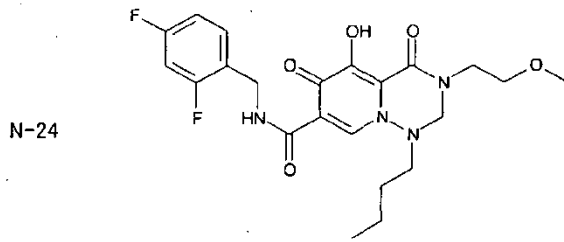
[Fórmula química 113]



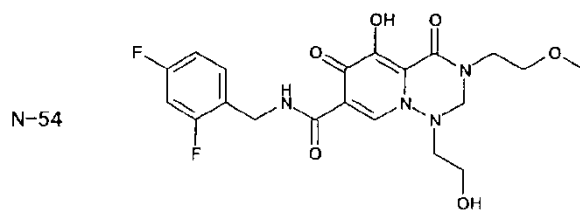
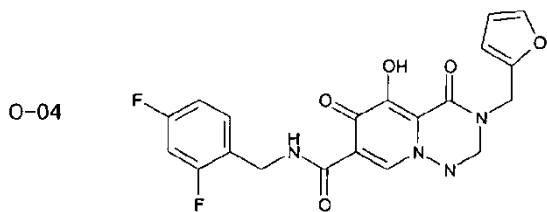
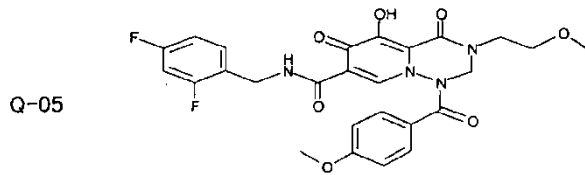


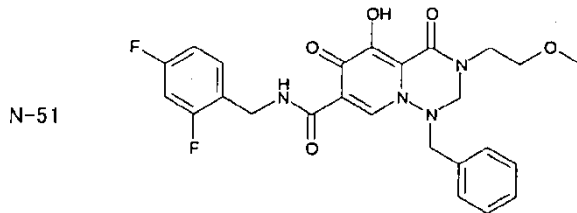
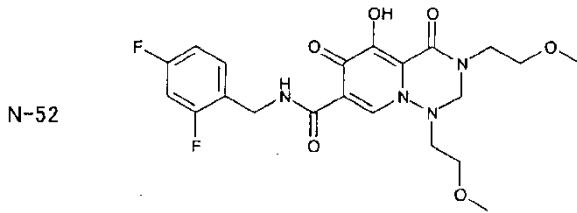
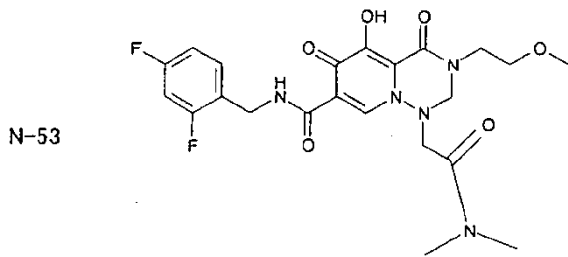
[Fórmula química 114]



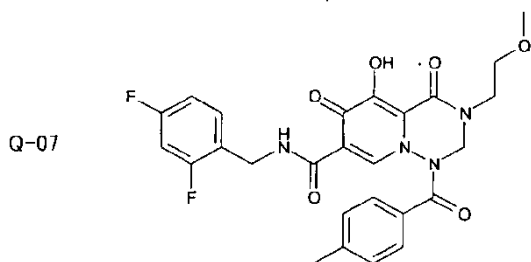
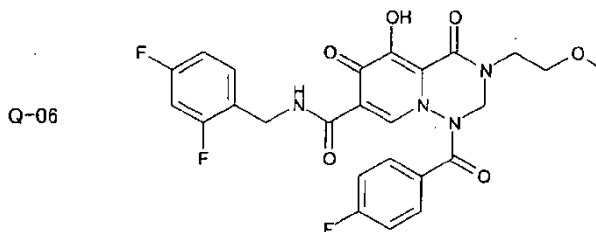
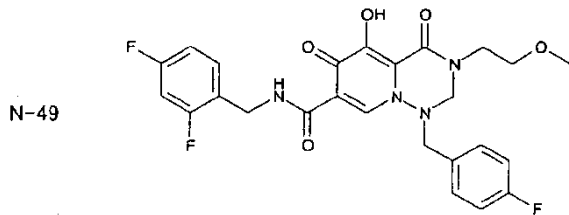
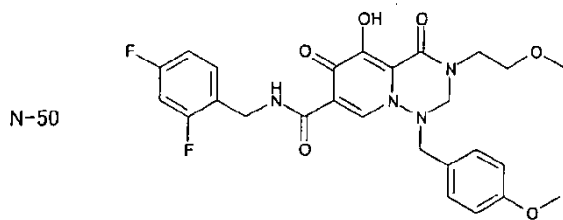


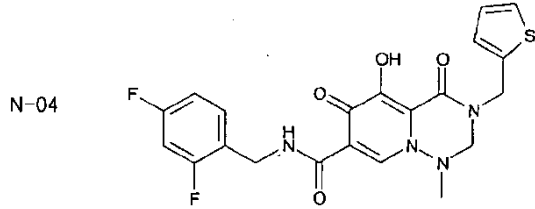
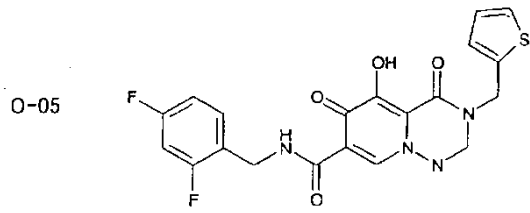
[Fórmula química 115]



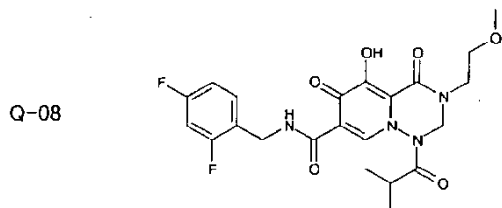
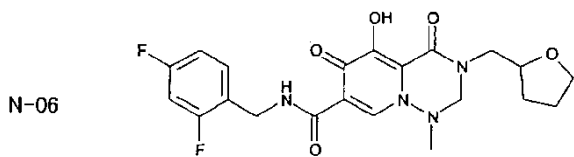
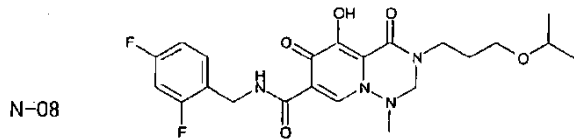
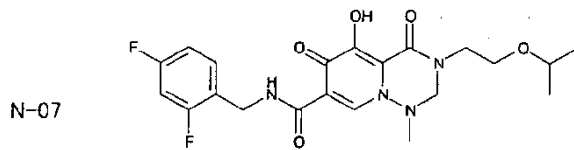
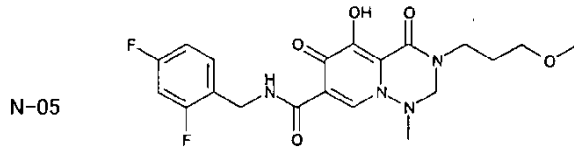


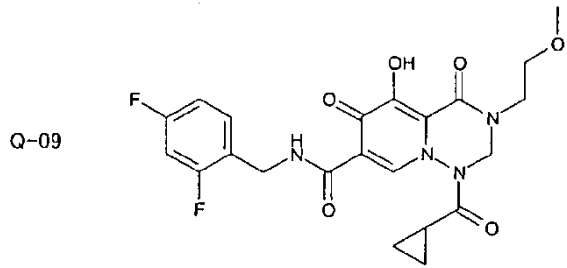
[Fórmula química 116]



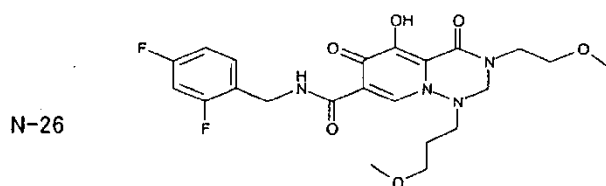
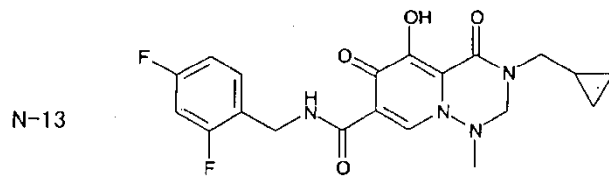
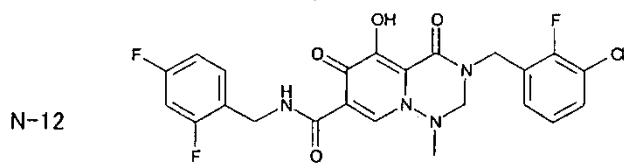
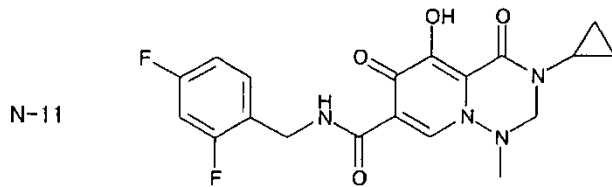
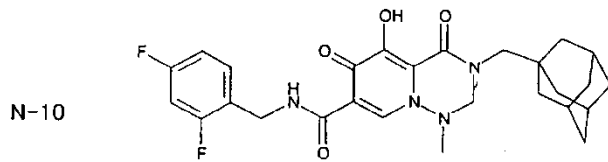
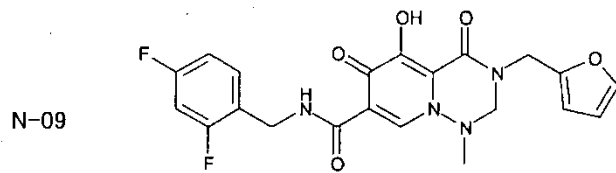


[Fórmula química 117]

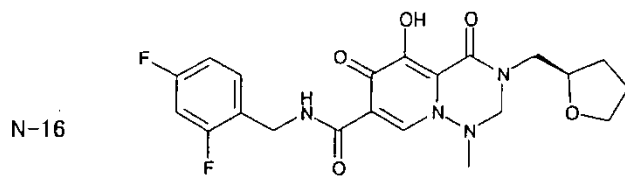
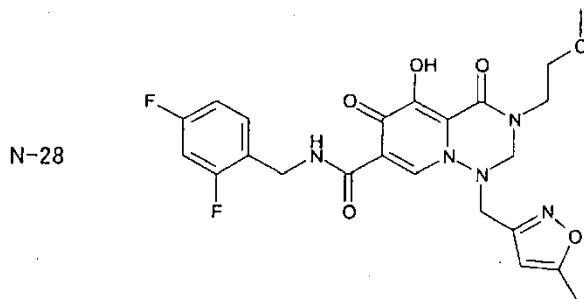
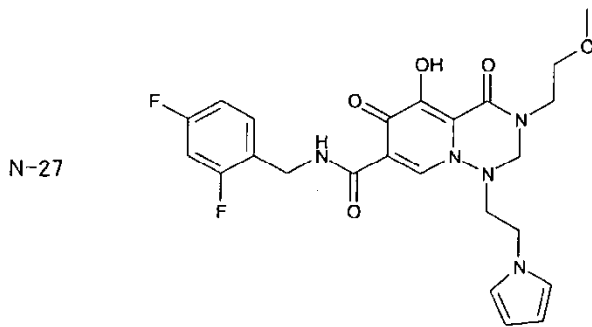
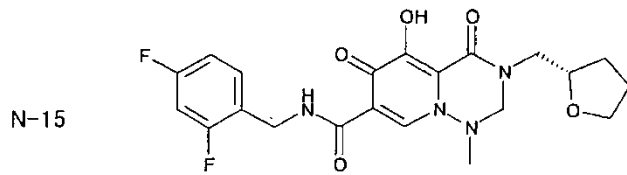
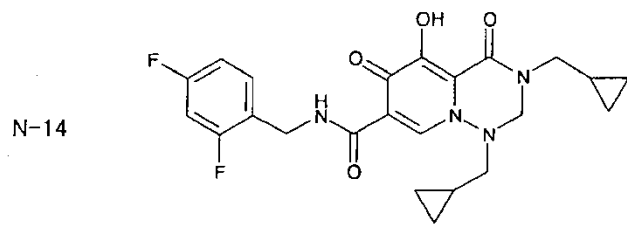




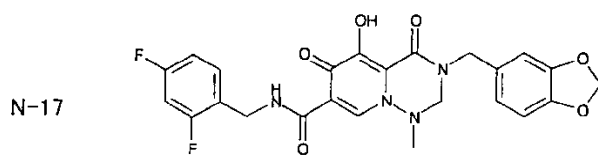
[Fórmula química 118]



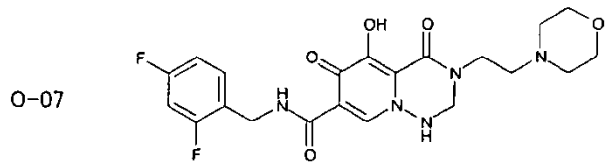
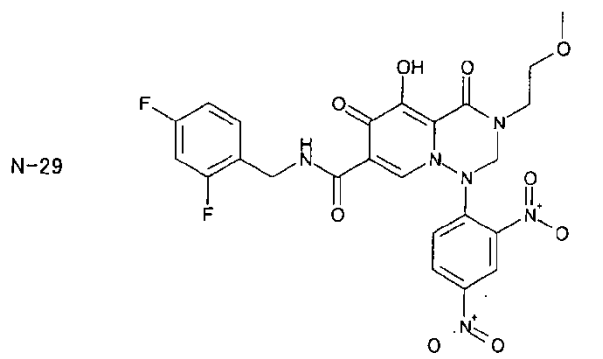
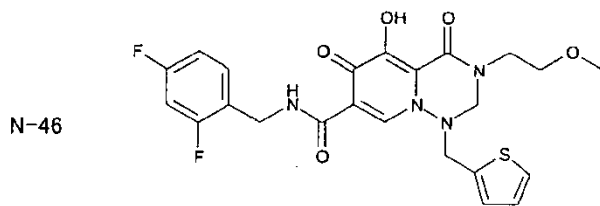
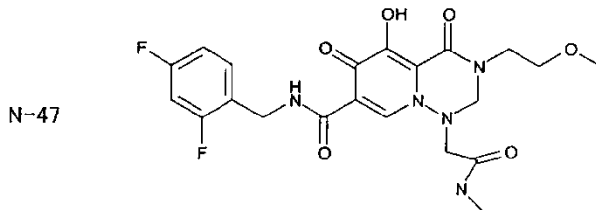
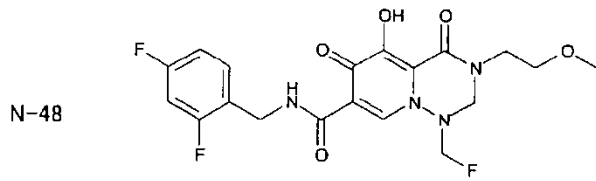
[Fórmula química 119]



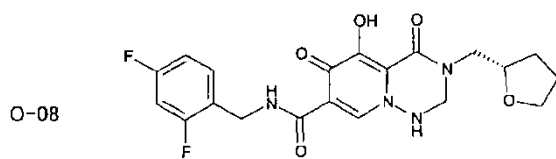
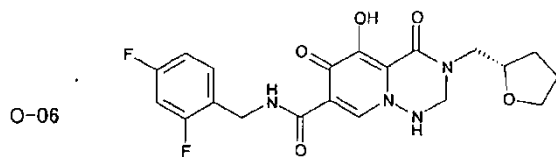
[Fórmula química 120]

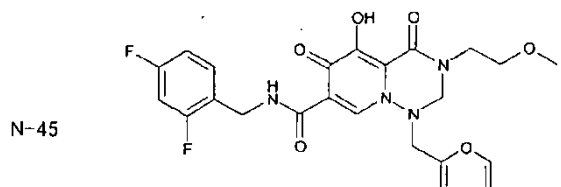
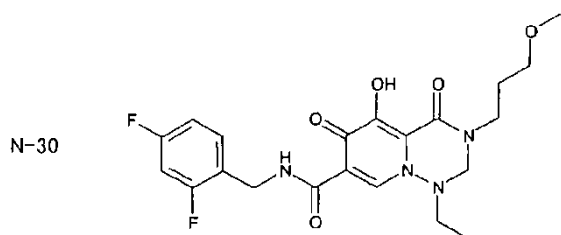
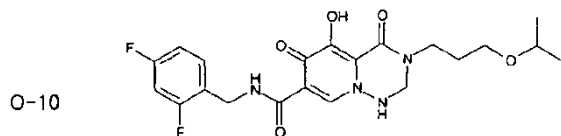
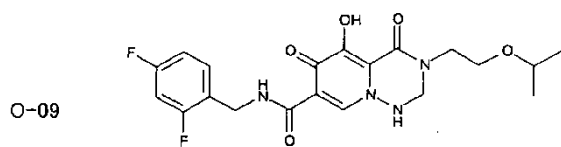




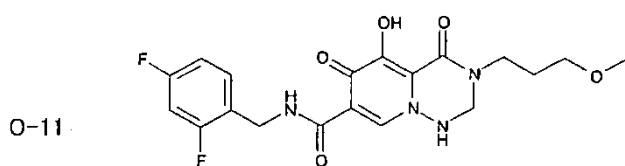
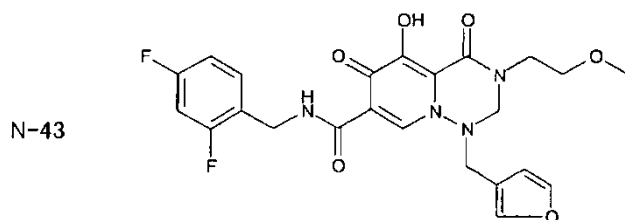
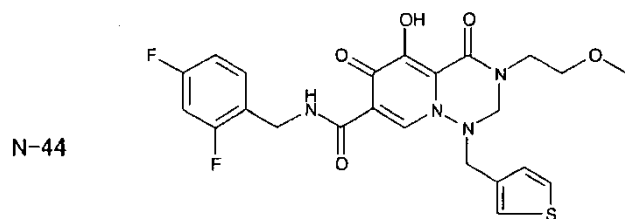


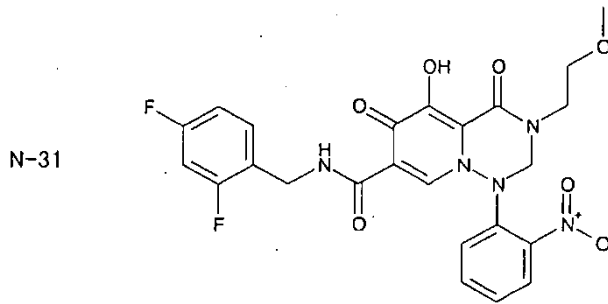
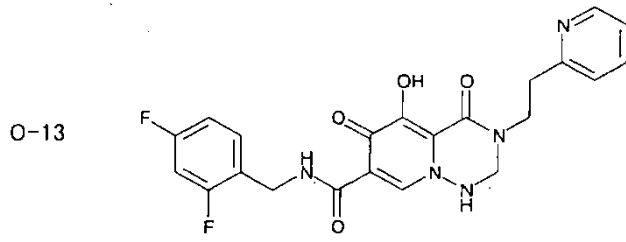
[Fórmula química 121]



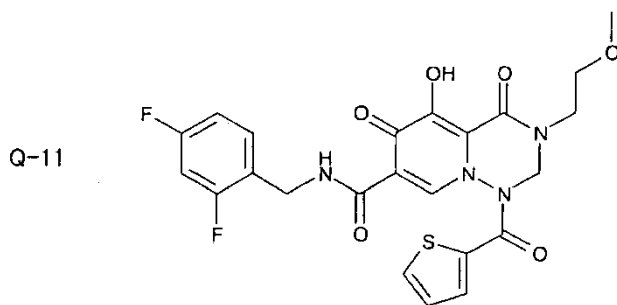
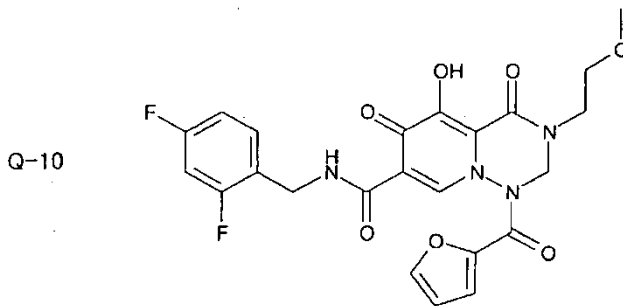
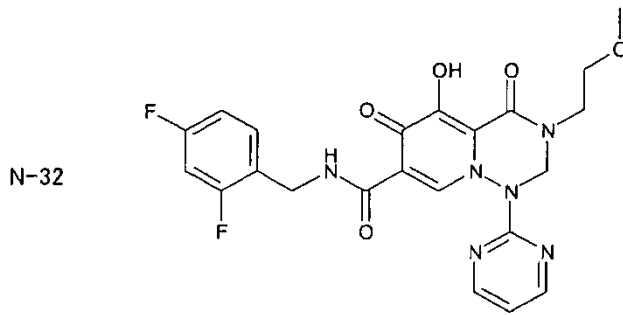


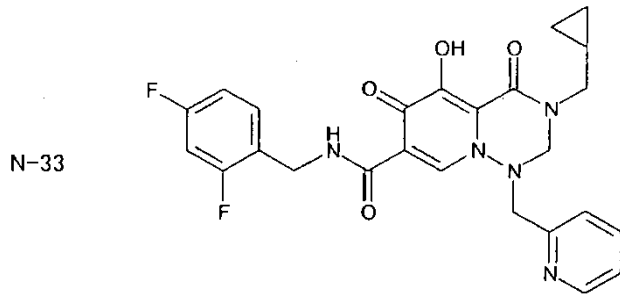
[Fórmula química 122]



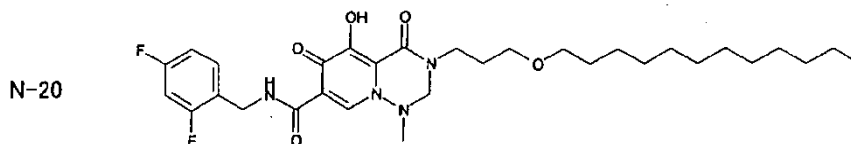
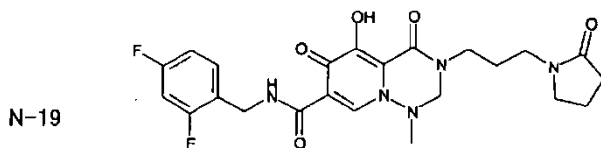
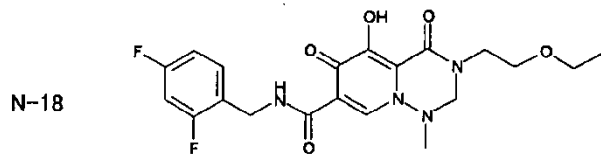
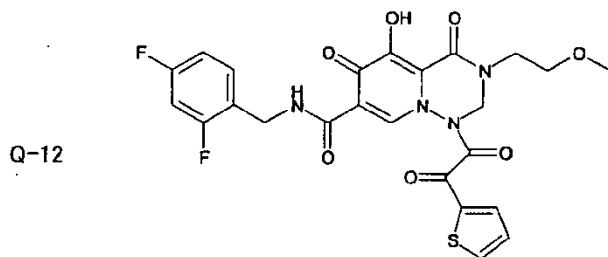
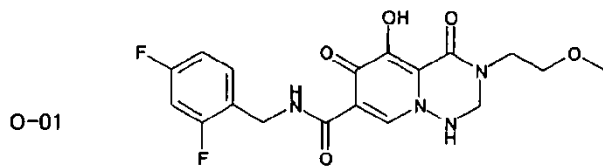
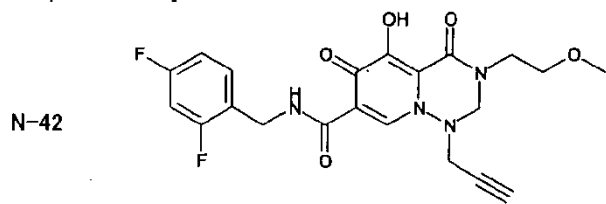


[Fórmula química 123]

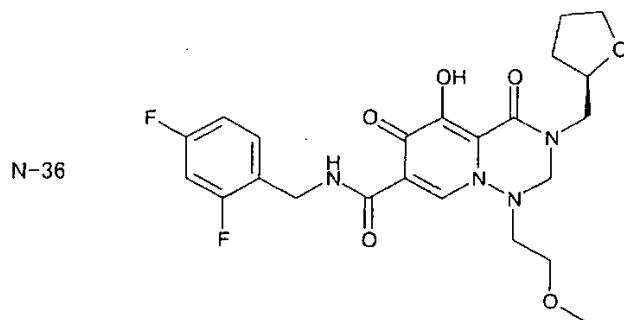
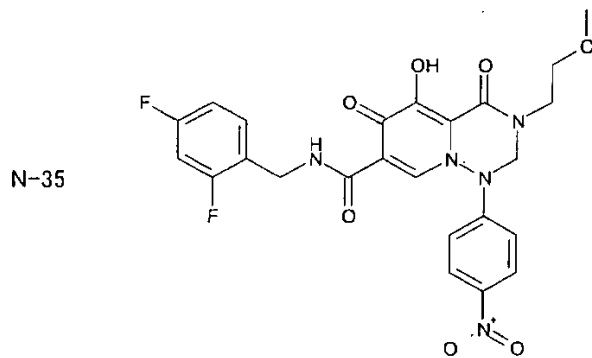
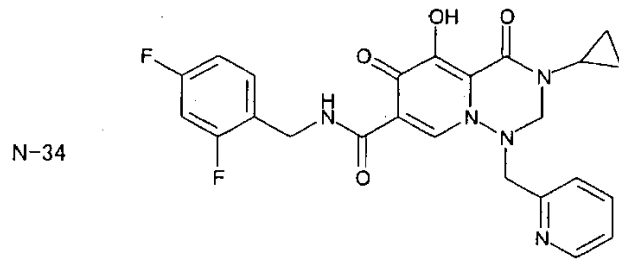
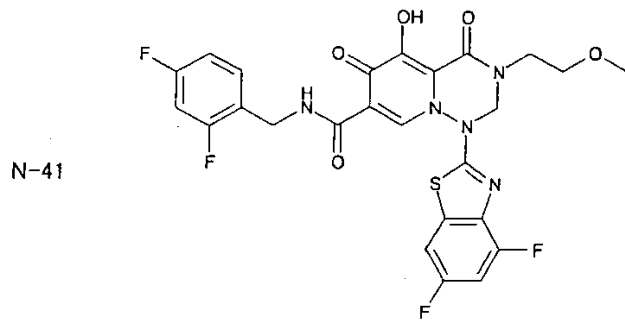




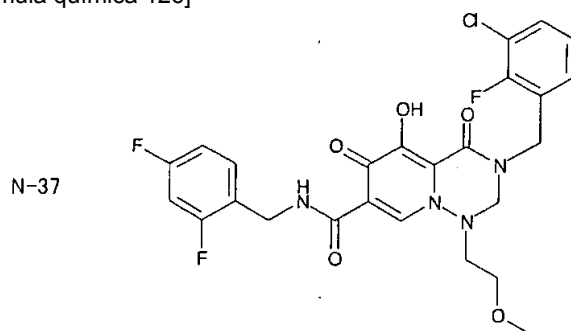
[Fórmula química 124]

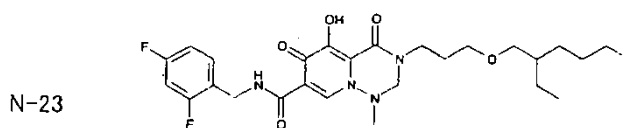
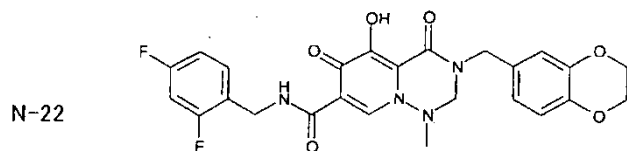
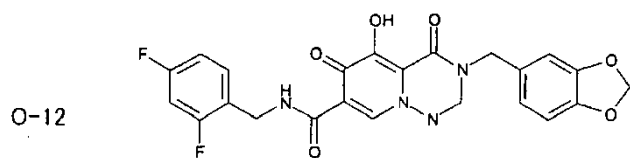
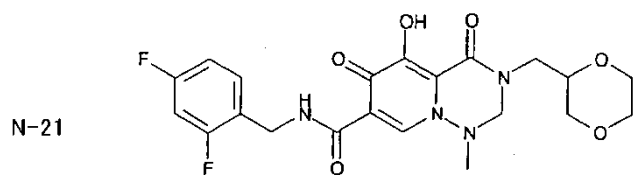


[Fórmula química 125]

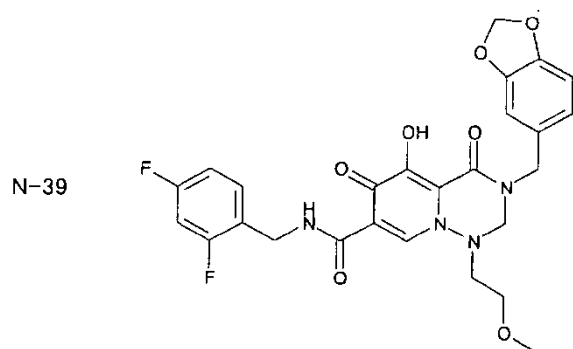
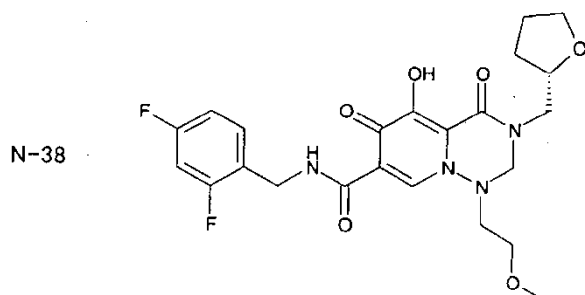


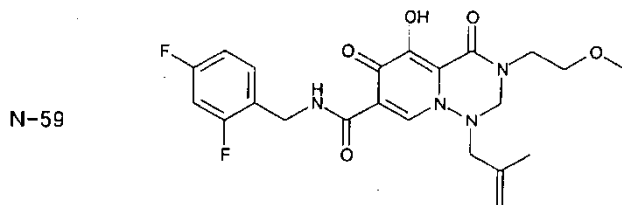
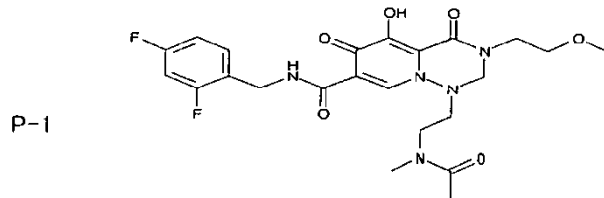
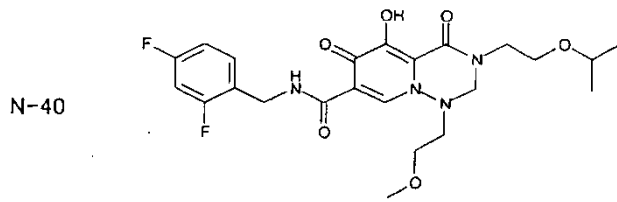
[Fórmula química 126]



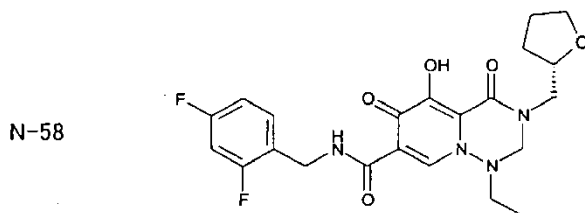
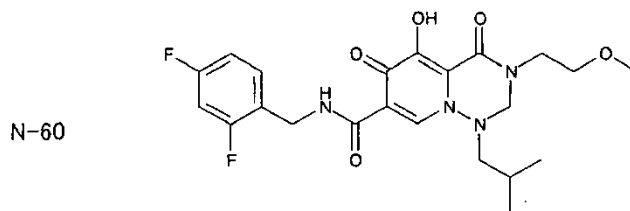


[Fórmula química 127]





[Fórmula química 128]



5 Las propiedades físicas de los compuestos anteriores se muestran posteriormente. Los Compuestos ejemplares K-7 a K41 se sintetizaron según el mismo modo que el del Ejemplo K-1.

Ejemplo K-7)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 2-(4-fluoro-bencil)-9-hidroxi-4-(2-hidroxi-etil)-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triacin-7-carboxílico

10 RMN(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 1,68(1H, dd, J=6,6Hz, 12,3Hz), 3,15(2H, m), 4,51(2H, d, J=6,3Hz), 4,55(1H, d, J=14,7Hz), 4,64(1H, s), 4,83(1H, d, J=14,7Hz), 5,47(1H, m), 7,01(1H, d, 2,7Hz), 7,13-7,43(8H, m), 8,34(1H, s), 10,39(1H, t, J=6,0Hz).

Ejemplo K-8)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 4-(2-acetilamino-etil)-2-(4-fluoro-bencil)-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triacin-7-carboxílico

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,69(2H, m), 1,78(3H, s), 2,87(1H, m), 4,52(1H, s), 4,72(1H, s), 5,42(1H, s), 7,02(1H, s), 7,16-7,43(8H, m), 7,82(1H, s), 8,48(1H, s), 10,40(1H, s), 11,57(1H, s).

Ejemplo K-9)

5 4-Fluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-9-isobutil-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,10-hexahidro-4a,8a,9a-triaza-antraceno-7-carboxílico

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 0,92(6H, t, J=6,0Hz), 1,46-1,86(7H, m), 2,75-3,08(3H, m), 4,41(1H, m), 4,52(2H, m), 5,56(1H, m), 7,16(2H, t, J=9,0Hz), 7,35(2H, dd, J=6,0Hz, 8,7Hz), 8,39(1H, s), 10,44(1H, t, J=6,0Hz), 11,88(1H, s).

Ejemplo K-10)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,10-hexahidro-4a,8a,9a-triaza-antraceno-7-carboxílico

10 RMN(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,56(2H, m), 1,79(2H, m), 2,94(2H, t, J=4,5Hz), 3,70(2H, m), 4,52(2H, d, J=6,0Hz), 5,38(1H, s), 7,16(2H, t, J=6,0Hz), 7,34(2H, dd, J=5,4Hz, 8,7Hz), 8,40(1H, s), 1<sup>o</sup>.40(1H, t, J=6,0Hz), 11,73(1H, s).

Ejemplo K-11)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,7,9-tetrahidro-1H-3a,4a,9a-triaza-ciclopenta[b]naftaleno-6-carboxílico

15 RMN(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 2,19(2H, t, J=6,6Hz), 3,19(2H, t, J=6,0Hz), 7,06(1H, m), 7,25(1H, m), 7,41(1H, m), 8,49(1H, s), 10,37(1H, t, J=5,7Hz), 11,63(1H, s).

Ejemplo K-12)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 9-hidroxi-2-isopropil-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triacin-7-carboxílico

20 RMN(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,05(6H, t, J=5,4Hz), 4,20-4,43(3H, m), 5,01(1H, d, J=12,6Hz), 5,38(1H, d, J=13,2Hz), 6,01(1H, s), 6,89(1H, m), 7,07(1H, m), 7,23(1H, m), 8,14(1H, s), 10,30(1H, s).

Ejemplo K-13)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 9-hidroxi-2-(2-metoxi-etil)-3-metil-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triacin-7-carboxílico

25 RMN(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 2,61(3H, s), 3,33(3H, s), 3,54(3H, m), 3,98(1H, s), 4,55(1H, s), 5,19(1H, m), 5,38(1H, s), 7,08(1H, m), 7,24(1H, m), 7,42(1H, m), 8,41(1H, s), 10,39(1H, t, J=6,0Hz), 11,10(1H, s).

Ejemplo K-14)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 9-hidroxi-2,3-bis-(2-metoxi-etil)-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triacin-7-carboxílico

30 RMN(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 3,21(3H, s), 3,26(3H, s), 3,43(7H, m), 4,07(1H, m), 4,55(1H, s), 5,15(1H, d, J=12,6Hz), 5,46(1H, d, J=13,2Hz), 7,07(1H, m), 7,24(1H, m), 7,42(1H, m), 8,39(1H, s), 10,39(1H, t, J=5,4Hz), 10,97(1H, s).

Ejemplo K-15)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,7,9-tetrahidro-1H-3a,4a,9a-triaza-ciclopenta[b]naftaleno-6-carboxílico

35 RMN(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 2,19(2H, quint, J=7,5Hz), 3,19(2H, t, J=6,6Hz), 3,76(2H, t, J=6,9Hz), 4,52(2H, d, J=6,0Hz), 5,17(2H, s), 7,15(1H, t, J=9,0Hz), 7,35(2H, dd, J=5,7Hz, 8,7Hz), 8,47(1H, s), 10,35(1H, t, J=5,7Hz), 11,61(1H, s).

Ejemplo K-16)

Ácido [7-(2,4-difluoro-bencilcarbamoil)-9-hidroxi-2-metil-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triazin-3-il]-acético

40 RMN(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 3,18(3H, s), 3,70(2H, s), 4,54(2H, d, J=6,0Hz), 5,42(2H, s), 7,06(1H, m), 7,23(1H, m), 7,40(1H, m), 8,43(1H, s), 10,36(1H, t, J=5,7Hz), 11,10(1H, s).

Ejemplo K-17)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 9-hidroxi-2-metil-3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triacin-7-carboxílico



RMN(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 3,16(3H, s), 3,55(4H, s), 3,84(2H, s), 4,54(2H, d, J=4,5Hz), 5,39(2H, s), 7,07(1H, m), 7,29(1H, m), 7,41(1H, m), 8,35(1H, s), 10,41(1H, t, J=4,5Hz), 11,19(1H, s).

Ejemplo K-18)

5 Ácido 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 3-dimetilcarbamoilmetil-9-hidroxi-2-metil-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 2,81(3H, s), 2,90(3H, s), 3,16(3H, s), 3,81(2H, s), 4,54(2H, d, J=5,7Hz), 5,41(2H, s), 7,07(1H, m), 7,25(1H, m), 7,40(1H, m), 8,37(1H, s), 10,39(1H, t, J=6,3Hz), 11,10(1H, s).

Ejemplo K-19)

10 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 9-hidroxi-2-metil-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 2,16(3H, s), 2,25(2H, m), 3,15(3H, s), 3,40(2H, s), 3,81(1H, s), 4,54(2H, d, J=6,0Hz), 5,38(2H, s), 7,07(1H, m), 7,28(1H, m), 7,41(1H, m), 8,32(1H, s), 10,43(1H, t, J=6,0Hz), 11,08(1H, s).

Ejemplo K-20)

15 Éster etílico de ácido 2-[7-(2,4-difluoro-bencilcarbamoil)-9-hidroxi-2-metil-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triazin-3-il]-acético

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 3,11(2H, t, J=6,3Hz), 3,14(3H, s), 3,34(2H, t, J=6,3Hz), 4,07(1H, s), 4,15(1H, s), 4,56(2H, d, J=6,0Hz), 5,42(2H, s), 7,06(1H, m), 7,25(1H, m), 7,41(1H, m), 8,42(1H, s), 10,40(1H, t, J=6,0Hz), 11,04(1H, s).

Ejemplo K-21)

20 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 9-hidroxi-3-(2-hidroxietil-etil)-2-metil-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 2,90(2H, s), 3,17(3H, s), 3,53(2H, d, J=4,2Hz), 4,54(2H, d, J=5,7Hz), 4,81(1H, t, J=4,8Hz), 5,37(1H, s a), 5,42(1H, s a), 7,06(1H, m), 7,24(1H, m), 7,42(1H, m), 8,40(1H, s), 10,39(1H, t, J=5,7Hz), 11,10(1H, s).

Ejemplo K-22)

25 Éster etílico de ácido 2-[7-(2,4-difluoro-bencilcarbamoil)-9-hidroxi-3-metil-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-pirid[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il]-acético

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 2,00(3H, s), 2,61(3H, s), 3,47(1H, m), 4,22(3H, m), 4,55(2H, s a), 5,22(1H, s a), 5,37(1H, s a), 7,06(1H, m), 7,24(1H, m), 7,40(1H, m), 8,40(1H, s), 10,38(1H, t, J=6,3Hz), 11,00(1H, s).

Ejemplo K-23)

30 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 9-hidroxi-2-(2-hidroxi-etil)-3-metil-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 2,61(3H, s), 3,20(1H, s a), 3,62(2H, s a), 3,89(1H, s a), 4,55(2H, d, J=5,4Hz), 4,83(1H, t, J=5,7Hz), 5,27(1H, s a), 5,34(1H, s a), 7,06(1H, m), 7,23(1H, m), 7,42(1H, m), 8,39(1H, s), 10,41(1H, t, J=6,0Hz), 11,22(1H, s).

Ejemplo K-24)

35 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 9-hidroxi-3-hidroximetil-2-(2-metoxi-etil)-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 3,26(3H, s), 3,55(2H, m), 4,15(1H, s a), 4,51(2H, m), 4,53(1H, d, J=6,0Hz), 5,21(1H, s a), 5,57(1H, s a), 6,11(1H, t, J=7,2Hz), 7,05(1H, m), 7,23(1H, m), 7,42(1H, m), 8,35(1H, s), 10,41(1H, t, J=6,0Hz), 11,12(1H, s).

Ejemplo K-25)

40 Éster metílico de ácido [7-(2,4-Difluoro-bencilcarbamoil)-9-hidroxi-3-metil-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-pirid[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il]-acético

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 2,63(3H, s), 4,28(1H, s a), 4,56(1H, s a), 4,56(1H, d, J=5,7Hz), 5,34(1H, s a), 5,35(1H, s a), 7,07(1H, m), 7,25(1H, m), 7,42(1H, m), 8,41(1H, s), 10,34(1H, t, J=5,7Hz), 10,60(1H, s).

Ejemplo K-26)

45 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 3-(2-etoxi-etil)-9-hidroxi-2-metil-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,09(3H, t, J=6,6Hz), 3,03(2H, s a), 3,37(2H, c, J=6,6Hz), 3,47(2H, s), 4,54(1H, d, J=6,0Hz), 5,36(1H, s a), 5,38(1H, s a), 7,07(1H, m), 7,25(1H, m), 7,41(1H, m), 8,38(1H, s), 10,39(1H, t, J=6,0Hz), 11,09(1H, s a).

Ejemplo K-27)

- 5 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 9-hidroxi-3-(3-metoxi-propil)-2-metil-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetradhidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triacin-7-carboxílico

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,72(2H, s a), 2,86(2H, s a), 3,16(3H, s), 3,21(2H, s a), 4,55(1H, d, J=5,7Hz), 5,37(1H, s a), 5,43(1H, s a), 7,06(1H, m), 7,25(1H, m), 7,41(1H, m), 8,50(1H, s), 10,37(1H, t, J=5,7Hz), 11,10(1H, s a).

Ejemplo K-28)

- 10 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 3-(2-acetilamino-etil)-9-hidroxi-2-metil-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetradhidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triacin-7-carboxílico

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,80(3H, s), 2,86(2H, t, J=6,6Hz), 3,15(3H, s), 3,21(2H, t, J=6,6Hz), 4,54(2H, d, J=4,8Hz), 5,36(2H, s a), 7,06(1H, m), 7,24(1H, m), 7,42(1H, m), 7,93(1H, t, J=5,1Hz), 8,42(1H, s), 10,42(1H, t, J=4,8Hz), 11,18(1H, s a).

Ejemplo K-29)

- 15 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 3-(2-dimetilamino-etil)-9-hidroxi-2-metil-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1, 2-d][1,2,4]triacin-7-carboxílico

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 2,10(6H, s), 2,38(2H, s), 2,85(2H, s), 3,16(3H, s), 4,54(2H, d, J=5,7Hz), 5,31(1H, s a), 5,45(1H, s a), 7,07(1H, m), 7,25(1H, m), 7,40(1H, m), 8,35(1H, s), 10,46(1H, t, J=5,7Hz), 11,03(1H, s a).

Ejemplo K-30)

- 20 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 9-hidroxi-3-(2-etoxi-etil)-1,8-dioxo-2-propil-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triacin-7-carboxílico

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 0,89(3H, t, J=7,2Hz), 1,64(2H, m), 3,00(2H, t, J=5,14Hz), 3,07(1H, m), 3,20(3H, s), 3,20(1H, m), 3,42(2H, m), 4,54(2H, s), 5,22(1H, d, 12,6Hz), 5,48(1H, d, 12,6Hz), 7,09(1H, m), 7,24(1H, m), 7,40(1H, m), 8,39(1H, s), 10,39(1H, t, J=5,7Hz), 11,13(1H, s a).

- 25 Ejemplo K-31)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-hidroxi-2,3-dimetil-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triacin-7-carboxílico

RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 2,72 (3H, s), 3,26 (3H, s), 4,61 (2H, d, J = 2,7Hz), 6,97-7,03 (2H, m), 7,26-7,35 (2H, m), 8,32 (1H, s), 10,40 (1H, s a) .

- 30 Ejemplo K-32)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-hidroxi-2,3-dimetil-1,8-dioxo-4-(tetrahydro-furan-3-il)-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[ 1,2-d][1,2,4]triacin-7-carboxílico (mezcla de diastereoisómeros alrededor de 1:1)

1H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,60-1,70 (1H, m), 3,15 (3H, d, J = 7,1Hz), 3,14-3,83 (m), 4,49-4,53 (2H, m) 5,40-5,50 (1H, m), 7,12-7,18 (2H, m), 7,33-7,38 (2H, m), 8,43 y 8,53(1H, s), 10,30-10,40 (1H, t a), 11,30 (1H, s a),..

- 35 Ejemplo K-33)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-hidroxi-2,3-dimetil-4-morfolin-4-ilmetil-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triacin-7-carboxílico

1H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,79 (3H, s), 3,27 (3H, s), 4,03-3,66 (m), 4,58 (2H, d, J = 5,71 Hz), 6,09 (1H, s), 7,26-7,16 (2H, m), 7,45-7,36 (2H, m), 8,57 (1H, s), 10,34 (1H, t, J = 6,04 Hz), 11,44 (1H, s a).

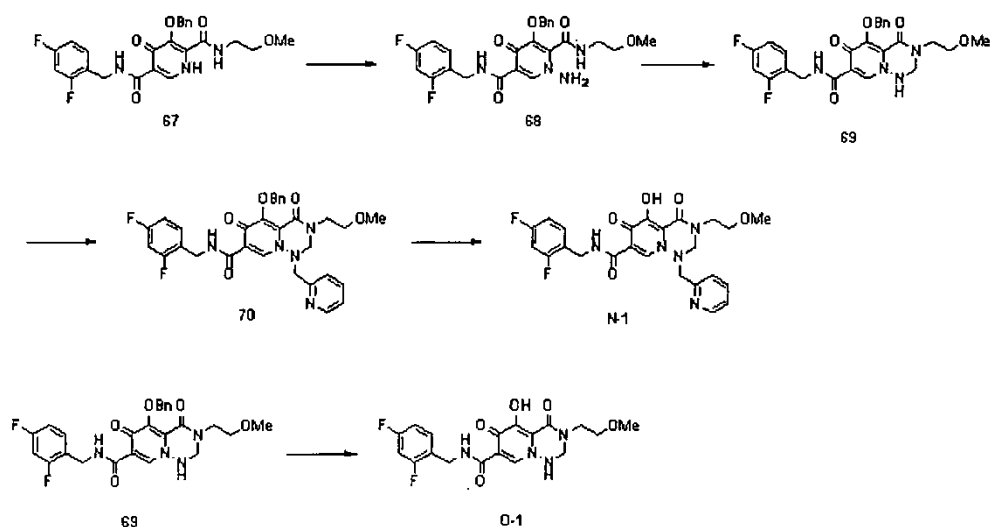
- 40 Ejemplo K-34)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-hidroxi-2,3-dimetil-1,8-dioxo-4-fenetil-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triacin-7-carboxílico

1H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 2,72 (3H, s), 3,15-3,52 (m), , 4,53 (2H, d, J = 2,7Hz), 7,11-7,18 (2H, m), 7,32-7,37 (2H, m), 8,31 (1H, s), 8,51 (1H, s a), 10,29 (1H, s a)

- 45 Ejemplo K-35)

- 4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-hidroxi-4-isopropil-2,3-dimetil-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triacin-7-carboxílico
- 1H-RMN (DMSO-d6)δ: 0,70 y 1,02 (each 3H, d, J = 6,2Hz), 2,63 (3H, s), , 3,16 (3H, s), 3,25-3,52 (1H, m), 4,51 (2H, m), 5,18 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,12-7,18 (2H, m), 7,33-7,38 (2H, m), 8,46 (1H, s), 10,30-10,40 (1H, m), 11,27 (1H, s a).
- 5 Ejemplo K-36)
- 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 9-hidroxi-2-metil-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triacin-7-carboxílico
- 1H-RMN (DMSO-d6)δ: 3,18 (3H, s), 4,50-4,70 (3H, m), 5,47 (1H, s a), 6,13 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,03-7,09 (1H, m), 7,19-7,27 (1H, m), 7,36-7,44 (1H, m), 8,36 (1H, s), 10,41 (1H, t, J = 5,9Hz), 11,26 (1H, s a).
- 10 Ejemplo K-37)
- 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 9-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-2-metil-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triacin-7-carboxílico
- 1H-RMN (DMSO-d6)δ: 2,98-3,14 (2H, m), 3,27 (3H, s), 3,33 (3H, s), 3,46-3,62 (2H, m), 4,64 (2H, d, J = 5,9Hz), 5,20-5,27 (2H, m), 6,75-6,90 (2H, m), 7,26-7,41 (1H, m), 8,26 (1H, s) 10,30-10,40 (1H, t a)
- 15 Ejemplo K-38)
- 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 3-etil-9-hidroxi-2-metil-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triacin-7-carboxílico
- RMN(CDC13) δ: 1,21 (3H, t, J = 7,0Hz), 2,85-3,08 (2H, m), 3,31 (3H, s), 4,64 (2H, d, J = 5,9Hz), 4,83-5,37 (2H, m), 6,75-6,87 (2H, m), 7,32-7,43 (1H, m), 8,34 (1H, s a), 10,30-10,45 (1H, m), 11,13-11,31 (1H, m)
- 20 Ejemplo K-39)
- 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 2-etil-9-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triacin-7-carboxílico
- 1H-RMN (CDC13) δ: 1,35 (1H, t, J = 7,13 Hz), 3,28-2,90 (1H, m), 3,37 (3H, s), 3,53 (3H, s), 3,75-3,58 (1H, m), 4,28-4,08 (1H, m), 4,69 (2H, d, J = 5,88 Hz), 5,48-5,05 (2H, m), 6,90-6,80 (2H, m), 7,47-7,36 (1H, m), 8,31 (1H, s), 0,50-10,41 (1H, m).
- 25 Ejemplo K-40)
- 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 1-hidroxi-2,11-dioxo-2,6,7,9,10,11-hexahidro-8-oxa-4a,5a,10a-triaza-ciclohepta[b]naftaleno-3-carboxílico
- 1H-RMN (CDC13) δ: 3,41 (2H, s a), 3,82 (2H, s a), 4,12 (2H, s a), 4,55 (2H, s a), 4,64 (2H, d, J= 6,0 Hz), 4,95 (1H, s a), 5,32 (1H, s a), 6,75-6,83 (2H, m), 7,31-7,41 (1H, m), 10,39 (1H, t, J= 6,0 Hz), 11,31 (1H, s a).
- 30 Ejemplo K-41)
- 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 1-hidroxi-2,11-dioxo-2,7,8,9,10,11-hexahidro-6H-4a,5a,10a-triazaciclohepta[b]naftaleno-3-carboxílico
- 1H-RMN (CDC13) δ: 1,68 (1H, s a), 1,91 (4H, s a), 2,92 (1H, s a), 3,00 (1H, s a), 3,21 (1H, s a), 4,39 (1H, s a), 4,63 (2H, d, J= 6,0 Hz), 4,82 (1H, s a), 5,22 (1H, s a), 6,79-6,82 (2H, m), 7,27-7,40 (1H, m), 8,30 (1H, s), 10,40 (1H, t, J= 6,0 Hz), 11,39 (1H, s a).
- 35 Ejemplo N-1)
- 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-1-(piridin-2-ilmetil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico
- 40 O-1) 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico
- [Fórmula química 129]



1) Usando el Compuesto 67 sintetizado según el método para sintetizar el Compuesto 65, se sintetizó el Compuesto 68 mediante el siguiente procedimiento.

5 Se añadió carbonato potásico (13,7 g, 98,8 mmol) a una solución del Compuesto 67 (23,3 g, 49,4 mmol) en DMF (230 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. A continuación, se añadió O-(2,4-dinitrofenil)-hidroxilamina (10,8 g, 54,4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, esto se extrajo con acetato de etilo y se secó con sulfato sódico. El disolvente se separó por destilación y el cristal resultante se lavó con éter dietílico para obtener 21,7 g (rendimiento 90%) de (2-metoxi-etil)-amida de ácido 1-amino-3-benciloxi-5-[3-(2,4-difluoro-fenil)-propil]-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-2-carboxílico 68.

10 RMN(CDC13)  $\delta$ : 3,25 (3H, s), 3,42 (2H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,48 (2H, t,  $J = 4,9$  Hz), 4,60 (2H, d,  $J = 4,8$  Hz), 4,60 (2H, s a), 5,27 (3H, s), 6,74-6,84 (2H, m), 7,34-7,43 (6H, m), 7,77 (1H, s a), 9,37 (1H, s a), 10,38 (1H, t,  $J = 4,8$  Hz).

15 2) Se añadieron paraformaldehído (790 mg, 26,3 mmol) y ácido acético (3,16 g, 52,6 mmol) a una solución del Compuesto 68 (10 g, 20,6 mmol) en tolueno (300 ml) y la mezcla se calentó y se agitó a 80°C durante 40 minutos. Después de enfriar, el disolvente se separó por destilación. Además, el residuo no purificado se disolvió en DMF (500 ml) y se añadió carbonato de cesio (25,7 g, 78,9 mmol) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación durante 30 minutos. Se añadió agua a la solución de reacción y esto se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó con sulfato sódico. El disolvente se separó por destilación y el cristal resultante se lavó con éter dietílico para obtener 9,85 g (rendimiento 96%) de 5-benciloxi-7-[3-(2,4-difluoro-fenil)-propil]-3-(2-metoxi-etil)-2,3-dihidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-4,6-diona 69.

20 RMN(CDC13)  $\delta$ : 3,34 (3H, s), 3,55 (2H, t,  $J = 4,7$  Hz), 3,62 (2H, t,  $J = 4,7$  Hz), 4,51 (2H, d,  $J = 7,9$  Hz), 4,62 (2H, d,  $J = 5,9$  Hz), 5,29 (2H, s), 5,88 (1H, s a), 6,76-6,86 (2H, m), 7,29-7,42 (4H, m), 7,54-7,58 (2H, m), 8,51 (1H, s), 10,41 (1H, t,  $J = 5,9$  Hz).

25 3) Según el método para sintetizar el Compuesto 15, se obtuvo 5-benciloxi-7-[3-(2,4-difluoro-fenil)-propil]-3-(2-metoxi-etil)-1-piridin-2-ilmetil-2,3-dihidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-4,6-diona 70 (76,3 mg, 89%) a partir del Compuesto 69 (72,2 g).

RMN(CDC13)  $\delta$ : 3,28 (3H, s), 3,66 (2H, s), 3,80 (2H, s a), 3,30 (2H, s a), 4,61 (2H, d,  $J = 6,0$  Hz), 4,69 (2H, s a), 5,35 (1H, s a), 6,76-6,86 (2H, m), 7,29-7,39 (7H, m), 7,59-7,62 (2H, m), 7,74 (1H, d,  $J = 1,9$  Hz, 7,7 Hz), 8,32 (1H, s), 8,62 (1H, d,  $J = 4,2$  Hz), 10,38 (1H, t,  $J = 6,0$  Hz).

30 4) Según el método para sintetizar el Ejemplo A-1, se obtuvo el Ejemplo N-1 (44,3 mg, 69%) a partir del Compuesto 70 (76,3 mg).

1H-RMN (CDC13)  $\delta$ : 3,32 (3H, s), 3,64 (2H, t,  $J = 4,8$  Hz), 3,79 (2H, s a), 4,41 (2H, s a), 4,59 (2H, d,  $J = 5,9$  Hz), 4,88 (2H, s a), 6,75-6,84 (2H, m), 7,28-7,42 (2H, m), 7,84 (1H, dd,  $J = 7,6$  Hz, 7,6 Hz), 8,21 (1H, s), 8,63 (1H, d,  $J = 4,4$  Hz), 10,28 (1H, t,  $J = 5,9$  Hz), 11,67 (1H, s a).

35 5) Según el método para sintetizar el Ejemplo A-1, se obtuvo el Ejemplo O-1 (54,3 mg, 66%) a partir del Compuesto 69 (100 g).

1H-RMN (CDC13)  $\delta$ : 3,37 (3H, s), 3,59 (2H, t,  $J = 4,5$  Hz), 3,70 (2H, t,  $J = 4,5$  Hz), 4,62 (2H, d,  $J = 6,0$  Hz), 4,72 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz), 5,91 (1H, t,  $J = 8,2$  Hz), 6,76-6,84 (2H, m), 7,32-7,40 (1H, m), 8,43 (1H, s), 10,29 (1H, t,  $J = 6,0$  Hz).

Según el mismo modo que el del Ejemplo N-1, se sintetizaron los siguientes Compuestos ejemplares N-2 a N-57.

## Ejemplo N-2)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 3-(4-fluoro-bencil)-5-hidroxi-1-metil-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 5 RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,71(3H, s), 4,53(2H, d, J=5,7Hz), 4,68(2H, s), 4,80(2H, s a), 7,02-7,48(7H, m), 8,24(1H, s), 10,34(1H, t, J=5,7Hz), 11,58(1H, s a).

## Ejemplo N-3)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-3-isopropil-1-metil-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 10 RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,19(6H, d, J=6,9Hz), 2,83(3H, s), 4,53(2H, d, J=5,7Hz), 4,66(1H, m), 4,79(2H, s), 7,07(1H, m), 7,27(1H, m), 7,40(1H, m), 8,28(1H, s), 10,37(1H, t, J=5,7Hz), 11,94(1H, s a).

## Ejemplo N-4)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-1-metil-4,6-dioxo-3-tiofen-2-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 15 RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,67(3H, s), 4,53(2H, d, J=5,7Hz), 4,87(4H, s a), 7,00-7,50(5H, m), 7,52(1H, d, J=1,5Hz), 8,27(1H, s), 10,28(1H, t, J=5,7Hz), 11,40(1H, s a).

## Ejemplo N-5)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-3-(3-metoxi-propil)-1-metil-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 20 RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,82(2H, quint, J=6,6Hz), 2,86(3H, s), 3,24(3H, s), 3,40(2H, t, J=6,0Hz), 3,52(2H, t, J=7,5Hz), 4,53(2H, d, J=6,0Hz), 4,80(2H, s a), 7,06(1H, m), 7,23(1H, m), 7,36(1H, m), 8,26(1H, s), 10,35(1H, t, J=5,4Hz), 11,79(1H, s a).

## Ejemplo N-6)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-1-metil-4,6-dioxo-3-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 25 RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,54-1,97(4H, m), 2,88(3H, s), 3,49(1H, dd, J=7,8Hz, 14,4Hz), 3,68(2H, m), 3,79(1H, dd, J=8,1Hz, 15,0Hz), 4,07(1H, m), 4,53(2H, d, J=6,0Hz), 4,84(2H, s a), 7,06(1H, m), 7,26(1H, m), 7,36(1H, m), 8,26(1H, s), 10,35(1H, t, J=6,0Hz), 11,69(1H, s a).

## Ejemplo N-7)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-3-(2-isopropoxi-etil)-1-metil-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 30 RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,06(6H, d, J=6,0Hz), 2,88(3H, s), 3,37(1H, m), 3,60(4H, m), 4,53(2H, d, J=6,0Hz), 4,82(2H, s a), 7,06(1H, m), 7,23(1H, m), 7,41(1H, m), 8,28(1H, s), 10,33(1H, t, J=5,7Hz), 11,74(1H, s a).

## Ejemplo N-8)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-3-(3-isopropoxi-propil)-1-metil-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 35 RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,07(6H, d, J=6,0Hz), 1,81(2H, m), 2,87(3H, s), 3,38(1H, m), 3,43(2H, t, J=6,0Hz), 3,53(2H, t, J=6,3Hz), 4,53(2H, d, J=6,0Hz), 4,81(2H, s a), 7,06(1H, m), 7,23(1H, m), 7,39(1H, m), 8,27(1H, s), 10,35(1H, t, J=6,0Hz), 11,84(1H, s a).

## 40 Ejemplo N-9)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 3-Furan-2-ilmetil-5-hidroxi-1-metil-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,70(3H, s), 4,53(2H, d, J=6,0Hz), 4,74(1H, s), 4,83(2H, s a), 6,45(1H, d, J=3,0Hz), 6,50(1H, d, J=2,4Hz), 7,06(1H, m), 7,21(1H, m), 7,44(1H, m), 7,61(s, 1H), 8,28(1H, s), 10,29(1H, t, J=6,0Hz), 11,50(1H, s a).

## 45 Ejemplo N-10)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 3-adamantan-1-ilmetil-5-hidroxi-1-metil-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,52(8H, m), 1,94(3H, s a), 2,88(3H, s), 3,28(2H, s a), 4,53(2H, d, J=6,0Hz), 4,84(2H, s a), 7,06(1H, m), 7,24(1H, m), 7,38(1H, m), 8,24(1H, s), 10,38(1H, t, J=6,0Hz), 11,71(1H, s a).

5 Ejemplo N-11)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 3-ciclopropil-5-hidroxi-1-metil-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,81(4H, m), 2,80(1H, m), 2,81(3H, s), 4,53(2H, d, J=5,7Hz), 4,72(2H, s a), 7,05(1H, m), 7,23(1H, m), 7,39(1H, m), 8,26(1H, s), 10,34(1H, t, J=6,0Hz), 11,87(1H, s a).

10 Ejemplo N-12)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 3-(3-Cloro-2-fluoro-bencil)-5-hidroxi-1-metil-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,81(3H, s), 4,53(2H, d, J=6,0Hz), 4,80(2H, s), 4,88(2H, s a), 7,03-7,59(6H, m), 8,31(1H, s), 10,28(1H, t, J=6,5,7Hz), 11,46(1H, s a).

15 Ejemplo N-13)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 3-ciclopropilmetil-5-hidroxi-1-metil-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,33(2H, d, J=4,8Hz), 0,51(2H, d, J=6,6Hz), 1,12(1H, m), 2,89(3H, s), 3,36(2H, d, J=7,2Hz), 4,53(2H, d, J=5,4Hz), 4,88(2H, s a), 7,09(1H, m), 7,23(1H, m), 7,41(1H, m), 8,28(1H, s), 10,34(1H, t, J=5,7Hz), 11,76(1H, s a).

20

Ejemplo N-14)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 1,3-Bis-ciclopropilmetil-5-hidroxi-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,31-1,09(6H, m), 3,33(4H, s a), 4,54(2H, d, J=5,4Hz), 4,97(2H, s a), 7,08(1H, m), 7,22(1H, m), 7,39(1H, m), 8,31(1H, s), 10,34(1H, t, J=5,1Hz), 11,80(1H, s a).

25

Ejemplo N-15)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-1-metil-4,6-dioxo-3-[(S)-1-(tetrahydro-furan-2-il)metil]-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,56-1,90(4H, m), 3,44-4,07(5H, m), 4,53(2H, d, J=6,0Hz), 4,82(2H, s a), 7,09(1H, m), 7,28(1H, m), 7,41(1H, m), 8,23(1H, s), 10,39(1H, t, J=6,0Hz), 11,71(1H, s a).

30

Ejemplo N-16) 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-1-metil-4,6-dioxo-3-[(R)-1-(tetrahydro-furan-2-il)metil]-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,54-1,97(4H, m), 2,88(3H, s), 3,49(1H, dd, J=7,8Hz, 14,4Hz), 3,68(2H, m), 3,79(1H, dd, J=8,1Hz, 15,0Hz), 4,07(1H, m), 4,53(2H, d, J=6,0Hz), 4,84(2H, s a), 7,06(1H, m), 7,26(1H, m), 7,36(1H, m), 8,26(H, s), 10,35(1H, t, J=6,0Hz), 11,69(1H, s a).

35

Ejemplo N-17)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 3-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-5-hidroxi-1-metil-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,71(3H, s), 4,54(2H, d, J=5,7Hz), 4,60(2H, s), 4,77(2H, s a), 6,00(2H, s), 6,90(2H, s), 6,98(1H, s), 7,05(1H, m), 7,28(1H, m), 7,40(1H, m), 8,22(1H, s), 10,37(1H, t, J=5,7Hz), 11,65(1H, s a).

40

Ejemplo N-18)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 3-(2-etoxi-etil)-5-hidroxi-1-metil-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,10(3H, t, J=6,9Hz), 2,88(3H, s), 3,46(2H, c, J=6,6Hz), 3,60(2H, d, J=4,8Hz), 3,66(2H, s a), 4,53(2H, d, J=5,7Hz), 4,83(2H, s a), 7,05(1H, m), 7,24(1H, m), 7,41(1H, m), 8,31(1H, s), 10,31(1H, t, J=5,7Hz), 11,72(1H, s a).

45

## Ejemplo N-19)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-1-metil-4,6-dioxo-3-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 5 RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,79(2H, m), 1,93(2H, m), 2,22(2H, t, J=8,1Hz), 2,90(3H, s), 3,23(2H, t, J=6,6Hz), 3,42(4H, m), 4,54(2H, d, J=6,0Hz), 4,84(2H, s a), 7,06(1H, m), 7,21(1H, m), 7,41(1H, m), 8,32(1H, s), 10,32(1H, t, J=5,7Hz), 11,76(1H, s a).

## Ejemplo N-20)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 3-(3-Dodeciloxi-propil)-5-hidroxi-1-metil-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 10 RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,85(3H, t, J=6,3Hz), 1,22(20H, s a), 1,44(2H, m), 1,82(2H, m), 2,88(3H, s), 3,39(2H, t, J=6,0Hz), 3,54(2H, t, J=5,7Hz), 4,53(2H, d, J=6,0Hz), 4,82(2H, s a), 7,07(1H, m), 7,25(1H, m), 7,41(1H, m), 8,31(1H, s), 10,32(1H, t, J=6,0Hz), 11,85(1H, s a).

## Ejemplo N-21)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 3-[1,4]Dioxan-2-ilmetil-5-hidroxi-1-metil-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 15 RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,89(3H, s), 3,25-3,81(9H, m), 4,54(2H, d, J=5,7Hz), 4,84(2H, s a), 7,06(1H, m), 7,27(1H, m), 7,42(1H, m), 8,31(1H, s), 10,31(1H, t, J=6,0Hz), 11,64(1H, s a).

## Ejemplo N-22)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 3-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-5-hidroxi-1-metil-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 20 RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,72(3H, s), 4,23(4H, s), 4,54(2H, m), 4,55(2H, s), 4,78(1H, s a), 6,78-7,41(6H, m), 8,25(1H, s), 10,35(1H, s), 11,66(1H, s a).

## Ejemplo N-23)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 3-[3-(2-etil-hexiloxi)-propil]-5-hidroxi-1-metil-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 25 RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,82-1,40(17H, m), 1,82(2H, m), 2,88(3H, s), 3,24(2H, d, 5,7Hz), 3,41(2H, t, J=6,0Hz), 3,54(2H, t, J=7,2Hz), 4,53(2H, d, J=5,7Hz), 4,82(2H, s a), 7,06(1H, m), 7,25(1H, m), 7,41(1H, m), 8,31(1H, s), 10,32(1H, t, J=5,7Hz), 11,85(1H, s a).

## Ejemplo N-24)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 1-butyl-5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 30 1H-RMN (CDC13) δ: 0,99 (3H, t, J = 7,39 Hz), 1,79-1,34 (4H, m), 3,14-3,00 (2H, m), 3,41 (3H, s), 3,83-3,62 (4H, m), 4,69 (2,2H, d, J = 6,21 Hz), 4,95-4,71 (1H, m), 6,92-6,79 (1H, m), 7,49-7,37 (1H, m), 8,51 (1H, s), 10,47 (1H, t a, J = 6,21 Hz), 11,82-11,53 (1H, s a)

## Ejemplo N-25)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-1-isopropil-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 40 1H-RMN (CDC13) δ: 1,19-1,01 (6H, m a), 3,38 (3H, s), 3,48 (1H, s), 3,68-3,61 (2H, m), 3,76-3,70 (2H, m), 4,67 (2H, d, J = 6,88 Hz), 4,91-4,83 (2H, m), 6,90-6,77 (2H, m), 7,46-7,35 (1H, m), 8,44 (1,4H, s), 10,40 (1H, t a, J = 6,88 Hz), 11,58 (1H, s a)

## Ejemplo N-26)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-1-(3-metoxi-propil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 45 1H-RMN (CDC13) δ: 1,79 (2H, s a), 3,19 (1H, s a), 3,35 (3H, s), 3,38 (3H, s), 3,47 (2H, t, J = 5,77 Hz), 3,65 (2H, t, J = 4,53 Hz), 3,74 (2H, s a), 4,66 (2H, d, J = 5,77 Hz), 4,94-4,70 (2H, m), 6,91-6,76 (2H, m), 7,45-7,34 (1H, m), 8,46 (1H, s), 10,39 (1H, s a), 11,77-11,46 (1H, m)

## Ejemplo N-27)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-1-(3-pirrol-1-il-propil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 5 1H-RMN (CDC13)  $\delta$ : 1,97 (2H, s a), 2,96 (2H, t, J = 7,22 Hz), 3,32 (3H, s), 3,73-3,57 (4H, m), 4,06 (2H, s a), 4,67 (2H, d, J = 4,20 Hz), 5,03-4,60 (2H, m), 6,19 (2H, t, J = 2,0 Hz), 6,65 (2H, t, J = 2,0 Hz), 6,91-6,79 (2H, m), 7,47-7,34 (1H, m), 8,46 (1H, s), 10,43-10,31 (1H, m), 11,68-11,47 (1H, m)

## Ejemplo N-28)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-1-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 10 1H-RMN (CDC13)  $\delta$ : 2,50 (3H, s), 3,38 (3H, s), 3,87-3,60 (6H, m), 4,27 (1H, s a), 4,66 (2H, d, J = 6,04 Hz), 4,77 (1H, s a), 6,13 (1H, s), 6,92-6,75 (2H, m), 7,49-7,32 (2H, m), 8,45 (1H, s), 10,37 (1H, s a), 11,69 (1H, s a)

## Ejemplo N-29)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 1-(2,4-Dinitrofenil)-5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 15 1H-RMN (DMSO-d6)  $\delta$ : 3,22 (2H, s a), 3,36 (3H, s), 3,60 (2H, s a), 4,55 (2H, d, J = 9,40 Hz), 5,41 (2H, s a), 7,12-7,03 (1H, m), 7,26 (1H, d, J = 9,74 Hz), 7,31-7,21 (1H, m), 7,49-7,36 (1H, m), 8,47-8,38 (1H, m), 8,49 (1H, s), 9,01 (1H, d, J = 9,74 Hz), 10,23-10,20 (1H, m), 11,56 (1H, s a)

## Ejemplo N-30)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 1-Etil-5-hidroxi-3-(3-metoxi-propil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 20 1H-RMN (CDC13)  $\delta$ : 1,19 (3H, t, J = 7,60 Hz), 1,99-1,91 (2H, m), 3,13 (2H, c, J = 15,19, 7,60 Hz), 3,35 (3H, s), 3,49 (2H, t, J = 5,62 Hz), 3,66 (2H, t, J = 7,22 Hz), 4,67 (2H, d, J = 7,72 Hz), 8,49 (1H, s), 10,41 (1H, s a), 11,73 (1H, s a)

## Ejemplo N-31)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-1-(2-nitro-fenil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 25 1H-RMN (CDC13)  $\delta$ : 2,94 (3H, s), 3,39-3,32 (2H, m), 3,66 (2H, s a), 4,62 (2H, d, J = 6,21 Hz), 6,87-6,77 (3H, m), 7,41-7,31 (1H, m), 7,48 (1H, dt, J = 10,63, 3,99 Hz), 7,60 (1H, td, J = 7,76, 1,62 Hz), 8,09 (1H, dd, J = 8,14, 1,59 Hz), 8,42 (1H, s), 10,26 (1H, t, J = 6,21 Hz)

## Ejemplo N-32)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-1-pirimidin-2-il-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 30 1H-RMN (CDC13)  $\delta$ : 3,39 (3H, s), 3,72-3,41 (3H, m), 4,14-4,01 (2H, m), 4,71 (2H, d, J = 5,37 Hz), 5,25 (1H, d, J = 13,60 Hz), 6,15 (1H, d, J = 13,60 Hz), 6,92-6,81 (2H, m), 7,13 (1H, t, J = 4,11 Hz), 7,50-7,40 (1H, m), 8,57 (2H, d, J = 4,11 Hz), 8,60 (1H, s), 10,51-10,37 (1H, m), 11,49 (1H, s a)

## 35 Ejemplo N-33)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 3-ciclopropilmetil-5-hidroxi-4,6-dioxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 40 1H-RMN (CDC13)  $\delta$ : 0,42-0,33 (2H, m), 0,70-0,60 (2H, m), 1,22-1,02 (1H, m), 3,54 (2H, d, J = 7,05 Hz), 4,41 (2H, s a), 4,65 (2H, d, J = 6,29 Hz), 4,93 (2H, s a), 6,90-6,79 (2H, m), 7,46-7,33 (3H, m), 7,84 (1H, td, J = 7,76, 1,79 Hz), 8,34 (1H, s), 8,66 (1H, d, J = 4,87 Hz), 10,36 (1H, t, J = 6,29 Hz), 11,83 (1H, s a)

## Ejemplo N-34)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 3-ciclopropil-5-hidroxi-4,6-dioxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 45 1H-RMN (CDC13)  $\delta$ : 1,07-0,94 (4H, m), 2,90-2,80 (1H, m), 4,24 (2H, s), 4,64 (2H, d, J = 6,21 Hz), 4,74 (2H, s a), 6,91-6,77 (2H, m), 7,46-7,32 (3H, m), 7,80 (1H, td, J = 7,68, 1,73 Hz), 8,38 (1H, s), 8,64 (1H, d, J = 5,87 Hz), 10,36 (1H, t, J = 5,71 Hz), 12,06-11,70 (1H, m)



## Ejemplo N-35)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-1-(4-nitro-fenil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 5 1H-RMN (DMSO-d6)  $\delta$ : 3,07 (3H, s), 3,37-3,30 (2H, m), 3,56 (2H, s a), 4,58 (1H, d, J = 5,87 Hz), 5,84-5,41 (2H, m), 7,15-7,07 (1H, m), 7,18 (2H, d, J = 10,24 Hz), 7,36-7,24 (1H, m), 7,52-7,42 (1H, m), 8,24 (2H, d, J = 9,40 Hz), 8,35 (1H, s), 10,37-10,21 (1H, m), 11,63-11,34 (1H, m)

## Ejemplo N-36)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-3-[(R)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 10 1H-RMN (CDC13)  $\delta$ : 2,14-1,92 (4H, m), 3,35-3,15 (1H, m), 3,37 (3H, s), 3,63-3,48 (2H, m), 3,95-3,73 (2H, m), 4,19-3,98 (2H, m), 4,67 (1H, d, J = 5,54 Hz), 4,84 (1H, s a), 4,98 (1H, s a), 6,91-6,77 (1H, m), 7,47-7,32 (1H, m), 8,54 (1H, s), 10,46-10,36 (1H, m), 11,91-11,45 (1H, m)

## Ejemplo N-37)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 3-(3-Cloro-2-fluoro-bencil)-5-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 15 1H-RMN (CDC13)  $\delta$ : 3,24-3,01 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,55-3,49 (2H, m), 4,66 (2H, d, J = 7,22 Hz), 4,81 (2H, s a), 4,85 (2H, s a), 6,89-6,77 (3H, m), 7,20-7,13 (1H, m), 7,49-7,32 (2H, m), 8,51 (1H, s), 10,44-10,28 (1H, m)

## Ejemplo N-38)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-3-[(S)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 20 1H-RMN (CDC13)  $\delta$ : 2,14-1,92 (4H, m), 3,35-3,15 (1H, m), 3,37 (3H, s), 3,63-3,48 (2H, m), 3,95-3,73 (2H, m), 4,19-3,98 (2H, m), 4,67 (1H, d, J = 5,54 Hz), 4,84 (1H, s a), 4,98 (1H, s a), 6,91-6,77 (1H, m), 7,47-7,32 (1H, m), 8,54 (1H, s), 10,46-10,36 (1H, m), 11,91-11,45 (1H, m)

## Ejemplo N-39)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 3-Benzo[1,3]dioxol-5-lymetil-5-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 25 1H-RMN (CDC13)  $\delta$ : 3,06 (2H, s a), 3,33 (3H, s), 3,46 (4H, t, J = 5,00 Hz), 4,72-4,62 (2H, m), 6,01 (2H, s), 6,89-6,78 (2H, m), 7,45-7,32 (1H, m), 8,49 (1H, s), 10,39-10,36 (1H, m), 11,93-11,50 (1H, m)

Ejemplo N-40) 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-3-(2-isopropoxi-etil)-1-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 30 1H-RMN (CDC13)  $\delta$ : 1,17 (6H, d, J = 6,21 Hz), 3,38 (3H, s), 3,82-3,50 (5H, m), 4,67 (2H, d, J = 5,87 Hz), 4,89 (2H, s a), 6,88-6,78 (2H, m), 7,44-7,34 (1H, m), 8,53 (1H, s), 10,41 (1H, t, J = 5,87 Hz)

## Ejemplo N-41)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 1-(4,6-Difluoro-benzotiazoyl-2-il)-5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 35 1H-RMN (CDC13)  $\delta$ : 3,34 (3H, s), 3,54 (3H, s a), 4,03 (1H, s a), 4,66 (2H, d J = 5,7 Hz), 5,30 (1H, s a), 5,92 (1H, s), 6,78-6,88 (2H, m), 6,96-7,03 (1H, m), 7,19-7,23 (1H, m), 7,35-7,43 (1H, m), 8,64 (1H, s), 10,17 (1H, t, J = 5,7 Hz), 11,52 (1H, s).

## Ejemplo N-42)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-1-prop-2-inil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 40 1H-RMN (CDC13)  $\delta$ : 2,49 (1H, t, J = 2,5 Hz), 3,38 (3H, s), 3,69 (2H, t, J = 4,5 Hz), 3,77 (2H, t, J = 4,5 Hz), 3,96 (2H, d, J = 2,5 Hz), 4,68 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,88 (2H, s), 6,80-6,90 (2H, m), 7,37-7,45 (1H, m), 8,53 (1H, s), 10,32 (1H, t, J = 5,9 Hz), 11,62 (1H, s a).

- 45 Ejemplo N-43)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 1-furan-3-ilmetil-5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

5 1H-RMN (CDC13)  $\delta$ : 3,35 (3H, s), 3,63 (2H, d,  $J=3,9$  Hz), 3,70 (2H, s a), 4,06 (2H, s a), 4,62 (2H, d,  $J=6,0$  Hz), 4,74 (2H, s a), 6,45 (1H, s), 6,76-6,85 (2H, m), 7,31-7,39 (1H, m), 7,48 (1H, t,  $J=1,8$  Hz), 10,31 (1H, t,  $J=6,0$  Hz), 11,60 (1H, s a).

Ejemplo N-44)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-1-tiofen-3-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

10 1H-RMN (CDC13)  $\delta$ : 3,34 (3H, s), 3,62 (2H, t,  $J=3,9$  Hz), 3,69 (2H, s a), 4,20 (2H, s a), 4,61 (2H, d,  $J=6,2$  Hz), 4,78 (2H, s a), 6,76-6,85 (2H, m), 7,09 (1H, dd,  $J=1,3$  Hz, 5,0 Hz), 7,14 (1H, dd,  $J=2,9$  Hz, 5,0 Hz), 8,22 (1H, s), 10,28 (1H,  $J=6,2$  Hz), 11,60 (1H, s a).

Ejemplo N-45)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 1-Furan-2-ilmetil-5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

15 1H-RMN (CDC13)  $\delta$ : 3,36 (3H, s), 3,64 (2H, t,  $J=4,8$  Hz), 3,74 (2H, s a), 4,20 (2H, s), 4,61 (2H, d,  $J=6,0$  Hz), 4,76 (2H, s a), 6,27 (1H, d,  $J=3,2$  Hz), 6,34 (1H, dd,  $J=1,9$  Hz, 3,2 Hz), 6,76-6,84 (2H, m), 7,30-7,38 (1H, m), 7,45 (1H, dd,  $J=0,8$  Hz, 1,9 Hz), 8,20 (1H, s), 10,29 (1H, t,  $J=6,0$  Hz).

Ejemplo N-46)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-1-tiofen-2-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

20 1H-RMN (CDC13)  $\delta$ : 3,49 (3H, s), 3,67 (2H, t,  $J=4,5$  Hz), 3,76 (2H, s a), 4,43 (2H, s a), 4,67 (2H, d,  $J=5,5$  Hz), 4,78 (2H, s a), 6,80-6,90 (2H, m), 6,96-7,04 (2H, m), 7,36-7,44 (1H, m), 7,44 (1H, dd,  $J=1,5$  Hz, 5,1 Hz), 8,41 (1H, s a), 10,37 (1H, s a).

Ejemplo N-47)

25 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-1-metilcarbamoilmetil-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

1H-RMN (CDC13)  $\delta$ : 2,89 (3H, d,  $J=4,5$  Hz), 3,35 (3H, s), 3,63 (2H, t,  $J=4,8$  Hz), 3,72 (2H, s a), 4,61 (2H, d,  $J=5,7$  Hz), 4,87 (2H, s a), 6,72 (1H, s a), 6,76-6,85 (2H, m), 7,31-7,39 (1H, m), 8,49 (1H, s), 10,23 (1H, t,  $J=5,7$  Hz), 11,63 (1H, s a).

30 Ejemplo N-48)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 1-fluorometil-5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

1H-RMN (CDC13)  $\delta$ : 3,44 (3H, s), 3,72 (4H, s a), 4,61 (2H, d,  $J=5,4$  Hz), 4,80 (2H, s), 4,90 (2H, s), 4,77-4,87 (2H, m), 7,36-7,44 (1H, m), 8,52 (1H, s), 10,10 (1H, s), 11,65 (1H, s a).

35 Ejemplo N-49)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 1-(4-fluoro-bencil)-5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

40 1H-RMN (CDC13)  $\delta$ : 3,32 (3H, s), 3,61 (2H, s a), 3,68 (2H, s a), 4,15 (2H, s), 4,60 (2H, d,  $J=5,7$  Hz), 4,81 (2H, s a), 6,75-6,85 (2H, m), 7,07 (2H, t,  $J=5,6$  Hz), 7,23-7,36 (3H, m), 8,27 (1H, s), 10,24 (1H, t,  $J=5,7$  Hz), 11,60 (1H, s a).

Ejemplo N-50)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-1-(4-metoxi-bencil)-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

45 1H-RMN (CDC13)  $\delta$ : 3,32 (3H, s), 3,59 (2H, t,  $J=4,5$  Hz), 3,68 (2H, s a), 3,80 (3H, s), 4,61 (2H, d,  $J=5,7$  Hz), 4,65 (2H, s a), 6,75-6,85 (2H, m), 6,89 (2H, d,  $J=8,6$  Hz), 7,17 (2H, d,  $J=8,6$  Hz), 7,29-7,37 (1H, m), 8,28 (1H, s), 10,30 (1H, t,  $J=5,7$  Hz), 11,61 (1H, s a).

Ejemplo N-51)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 1-bencil-5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

1H-RMN (CDC13)  $\delta$ : 3,31 (3H, s), 3,60 (2H, t,  $J=4,2$  Hz), 3,68 (2H, s a), 4,17 (2H, s), 4,60 (2H, d,  $J=5,7$  Hz), 4,68 (2H, s a), 6,75-6,85 (2H, m), 7,25-7,39 (6H, m), 8,27 (1H, s), 10,28 (1H, t,  $J=5,7$  Hz), 11,61 (1H, s a).

5 Ejemplo N-52)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-1,3-bis-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

1H-RMN (CDC13)  $\delta$ : 3,34 (3H, s), 3,35 (3H, s), 3,54 (2H, t,  $J=4,5$  Hz), 3,61 (2H, t,  $J=4,5$  Hz), 3,72 (2H, s a), 4,64 (2H, d,  $J=5,9$  Hz), 4,84 (2H, s a), 6,75-6,84 (2H, m), 7,32-7,40 (1H, m), 8,51 (1H, s), 10,38 (1H, s a), 11,62 (1H, s a).

10 Ejemplo N-53)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 1-dimetilcarbamoilmetil-5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro -1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

1H-RMN (CDC13)  $\delta$ : 3,04 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,35 (3H, s), 3,65 (2H, t,  $J=4,6$  Hz), 3,77 (2H, s a), 3,96 (2H, s a), 4,68 (2H, d,  $J=5,9$  Hz), 5,02 (2H, s), 6,80-6,89 (2H, m), 7,37-7,45 (1H, m), 8,56 (1H, s), 10,39 (1H, s a), 11,60 (1H, s a).

15

Ejemplo N-54) 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-1-(2-hidroxi-etil)-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

1H-RMN (CDC13)  $\delta$ : 3,25 (2H, s a), 3,37 (3H, s), 3,66 (2H, t,  $J=4,2$  Hz), 3,73 (2H, s a), 3,82 (2H, t,  $J=4,2$  Hz), 4,63 (2H, d,  $J=5,7$  Hz), 4,90 (2H, s), 6,76-6,85 (2H, m), 7,33-7,41 (1H, m), 8,63 (1H, s a), 10,45 (1H, s a), 11,6 (1H, s a).

20 Ejemplo N-55)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 1-ciclopropilmetil-5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

1H-RMN (CDC13)  $\delta$ : 0,00 (2H, s a), 0,60 (2H, m), 0,94 (1H, m), 2,93 (2H, s a), 3,38 (3H, s), 3,65 (2H, t,  $J=4,5$  Hz), 3,74 (2H, t,  $J=4,5$  Hz), 4,67 (2H, d,  $J=5,9$  Hz), 4,83 (2H, s a), 6,79-6,88 (2H, m), 7,36-7,44 (1H, m), 8,56 (1H, s), 10,42 (1H,  $J=5,9$  Hz), 11,61 (1H, s a).

25

Ejemplo N-56)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-1-piridin-3-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

1H-RMN (CDC13)  $\delta$ : 3,37 (3H, s), 3,68 (2H, s a), 3,75 (2H, s a), 4,38 (2H, s a), 4,63 (2H, d,  $J=5,9$  Hz), 4,88 (2H, s a), 6,79-6,88 (2H, m), 7,32-7,41 (1H, m), 7,56-7,61 (1H, m), 7,94-7,97 (1H, m), 8,34 (1H, s), 8,74 (1H, s a), 10,26 (1H, t,  $J=5,9$  Hz).

30

Ejemplo N-57)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 1-etil-5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-idoxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

1H-RMN (CDC13)  $\delta$ : 1,17 (3H, t,  $J=7,13$ ), 3,11 (2H, c,  $J=7,1$  Hz), 3,36 (3H, s), 3,63 (2H, t,  $J=4,5$  Hz), 3,71 (2H, s a), 4,64 (2H, d,  $J=5,9$  Hz), 4,78 (2H, s a), 6,76-6,85 (2H, m), 7,33-7,41 (1H, m), 8,45 (1H, s), 10,38 (1H, t,  $J=5,9$  Hz), 11,59 (1H, s a).

35

Según el mismo modo que el del Ejemplo O-1, se sintetizaron los siguientes Compuestos ejemplares O-2 a O-13.

Ejemplo O-2)

40 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 3-(4-fluoro-bencil)-5-hidroxi-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

RMN(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4,52(2H, d,  $J=5,4$ Hz), 4,64(4H, s a), 7,02-7,44(7H, m), 7,64(1H, t,  $J=5,4$ Hz), 7,98(1H, s), 10,52(1H, s).

Ejemplo O-3)

45 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-3-isopropil-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,19(6H, d, J=6,9Hz), 4,62(1H, m), 4,68(2H, d, J=8,1Hz), 7,06(1H, m), 7,26(1H, m), 7,40(1H, m), 7,53(1H, t, J=7,2Hz), 8,12(H, s), 10,41(1H, t, J=5,7Hz), 11,94(1H, s a).

Ejemplo O-4)

5 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 3-furan-2-ilmetil-2-ilmetil-5-hidroxi-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4,52(2H, d, J=5,7Hz), 4,68(4H, s), 6,44(2H, m), 7,06(1H, m), 7,27(2H, m), 7,40(2H, m), 7,64(2H, s), 8,06(1H, s), 10,43(1H, t, J=5,7Hz), 11,56(1H, s a).

Ejemplo O-5)

10 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-4,6-dioxo-3-tiofen-2-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f] [1,2,4]triacin-7-carboxílico

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4,53(1H, d, J=3,8Hz), 4,76(2H, d, J=7,8Hz), 4,85(2H, s), 7,00-7,40(5H, m), 7,50(1H, d, J=3,6Hz), 7,65(1H, t, J=7,8Hz), 8,15(1H, s), 10,32(1H, t, J=5,7Hz), 11,58(1H, s a).

Ejemplo O-6) 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-4,6-dioxo-3-[(S)-1-(tetrahydro-furan-2-il)metil]-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

15 RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,52-1,94(4H, m), 3,46(1H, dd, J=7,5Hz, 14,1Hz), 3,66(2H, m), 3,79(1H, dd, J=6,9Hz, 14,4Hz), 4,04(1H, m), 4,54(2H, d, J=5,7Hz), 6,75(2H, d, J=16,0Hz), 7,07(1H, m), 7,25(1H, m), 7,39(1H, m), 7,61(1H, t, J=8,1Hz), 8,15(1H, s), 10,37(1H, t, J=5,7Hz), 11,72(1H, s a).

Ejemplo O-7)

20 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-3-(2-morfolin-4-il-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,43(2H, s a), 3,55(4H, s a), 3,60(2H, t, J=5,7Hz), 4,54(2H, d, J=6,0Hz), 4,78(2H, d, J=8,1Hz), 7,07(1H, m), 7,24(1H, m), 7,40(1H, m), 7,55(1H, t, J=8,1Hz), 8,18(1H, s), 10,35(1H, t, J=6,2Hz), 11,79(1H, s a).

Ejemplo O-8)

25 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-4,6-dioxo-3-[(R)-1-(tetrahydro-furan-2-il)metil]-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,52-1,94(4H, m), 3,46(1H, dd, J=7,5Hz, 14,1Hz), 3,66(2H, m), 3,79(1H, dd, J=6,9Hz, 14,4Hz), 4,04(1H, m), 4,54(2H, d, J=5,7Hz), 6,75(2H, d, J=16,0Hz), 7,07(1H, m), 7,25(1H, m), 7,39(1H, m), 7,61(1H, t, J=8,1Hz), 8,15(1H, s), 10,37(1H, t, J=5,7Hz), 11,72(1H, s a).

Ejemplo O-9)

30 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-3-(2-isopropoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,08(2H, d, J=6,0Hz), 3,56(2H, t, J=5,7Hz), 3,58(1H, m), 3,60(2H, t, J=5,7Hz), 4,54(2H, d, J=6,0Hz), 4,75(2H, d, J=8,1Hz), 7,06(1H, m), 7,28(1H, m), 7,38(1H, m), 7,55(1H, t, J=8,4Hz), 8,17(1H, s), 10,36(1H, t, J=5,7Hz), 11,73(1H, s a).

35 Ejemplo O-10)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-3-(3-isopropoxi-propil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

40 RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,06(6H, d, J=6,3Hz), 1,78(2H, m); 3,43(2H, t, J=6,3Hz), 3,53(3H, m), 4,53(2H, d, J=6,3Hz), 4,72(2H, d, J=13,5Hz), 7,09(1H, m), 7,24(1H, m), 7,38(1H, m), 7,57(1H, t, J=8,1Hz), 8,17(1H, s), 10,36(1H, t, J=6,3Hz), 11,87(1H, s a).

Ejemplo O-11)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-3-(3-metoxi-propil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

45 RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,59(1H, m), 3,01(3H, s), 3,15(2H, t, J=8,1Hz), 3,28(2H, t, J=8,1Hz), 4,31(2H, d, J=5,7Hz), 4,50(2H, d, J=8,1Hz), 6,85(1H, m), 7,03(1H, m), 7,19(1H, m), 7,36(1H, t, J=8,1Hz), 7,95(1H, s), 10,14(1H, t, J=6,0Hz), 11,63(1H, s a).

## Ejemplo O-12)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 3-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-5-hidroxi-4,6-dioxi-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4,52(6H, s a), 5,98(2H, s), 6,84-7,77(7H, m), 10,73(1H, s a).

5 Ejemplo O-13) 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-4,6-dioxo-3-(2-piridin-2-il-etil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

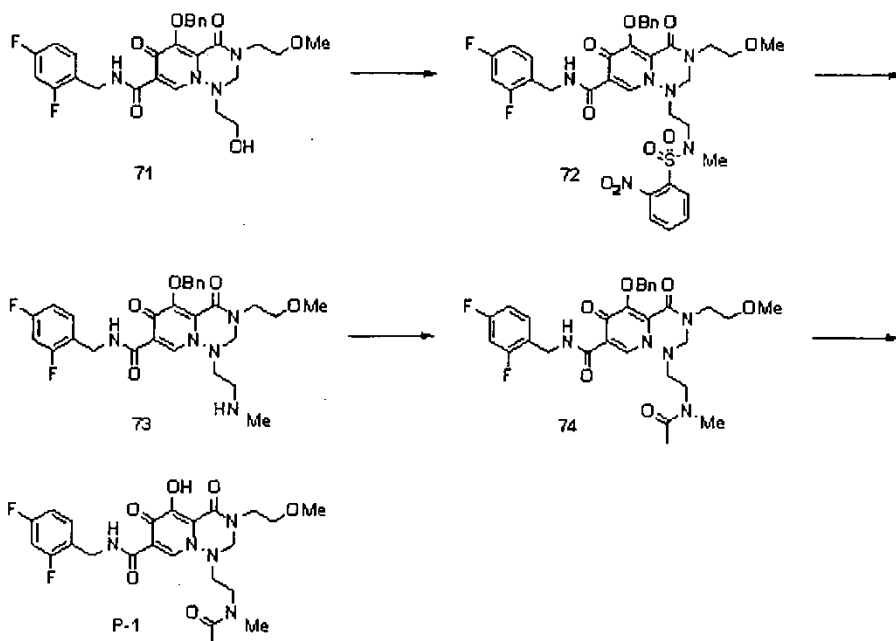
1H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,62-2,50 (2H, m), 3,10 (1H, t, J = 7,30 Hz), 3,87 (1H, t, J = 7,39 Hz), 4,49 (1H, d, J = 6,88 Hz), 4,57 (3H, d, J = 5,88 Hz), 4,75 (2H, d, J = 7,89 Hz), 6,59-6,57 (1H, m), 7,12-7,09 (2H, m), 7,33-7,23 (1H, m), 7,48-7,36 (1H, m), 7,58 (1H, t, J = 7,89 Hz) 7,76 (1H, td, J = 7,64, 1,85 Hz), 8,18 (1H, s), 8,54 (1H, d, J = 3,86 Hz), 10,42 (1H, t, J = 5,71 Hz), 11,71 (1H, s a)

10

## Ejemplo P-1)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 1-[2-(acetil-metil-amino)-etil]-5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

[Fórmula química 130]



15

1) Usando el Compuesto 71 sintetizado según el método para sintetizar el Compuesto 70, se sintetizó el Compuesto 72 mediante el siguiente procedimiento.

Se añadieron trifetilfosfina (145 mg, 0,553 mmol), una solución en tolueno al 40% en peso de azodicarboxilato de dietilo (251 μl, 0,553 mmol) y N-metil-o-nitrobenzenosulfonamida (120 mg, 0,553 mmol) bajo enfriamiento con hielo a una solución del Compuesto 71 (200 mg, 0,369 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se separó por destilación y el residuo resultante se purificó al someter a cromatografía en gel de sílice. A partir de las fracciones que se eluían con hexano-acetato de etilo (1:19 v/v), se obtuvieron 143 mg (rendimiento 52%) de N-{2-[5-benciloxi-7-[3-(2,4-difluoro-fenil)-propil]-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4, 6-tetrahidro-pirid[2,1-f] [1,2,4]triacin-1-il]-etil}-N-metil-o-nitro-benzenosulfonamida 72 como un aceite.

20

RMN(CDC13) δ: 2,94 (3H, s), 3,13 (1H, s a), 3,34 (1H, s a), 3,37 (3H, s), 3,62 (6H, s a), 4,64 (2H, d, J= 6,0 Hz), 4,72 (2H, s), 5,29 (1H, s a), 5,35 (1H, s a), 6,77-6,87 (2H, m), 7,30-7,42 (4H, m), 7,57 (2H, dd, J= 1,5 Hz, 7,9 Hz), 7,64-7,70 (1H, m), 7,71-7,77 (2H, m), 8,08-8,05 (1H, m), 8,55 (1H, s), 10,40 (1H, t, J= 6,0 Hz).

25

2) Se añadió bencenotiol (23,8 mg, 0,216 mmol) a temperatura ambiente a una solución del Compuesto 72 (106,6 mg, 0,144 mmol) y carbonato potásico (99,5 mg, 0,72 mmol) en DMF (5 ml) y la mezcla se agitó durante 16 horas. Se añadió agua a la solución de reacción y esto se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó con sulfato magnésico. El disolvente se separó por destilación y el residuo resultante se purificó al someter a cromatografía en gel de sílice. A partir de las fracciones que se eluían con cloroformo-metanol (85:15 v/v), se obtuvieron 39,1 mg (rendimiento 49%) de 5-benciloxi-7-[3-(2,4-difluoro-fenil)-propil]-3-(2-metoxi-etil)-1-(2-metilamino-etil)-2,3-dihidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-4,6-diona 73 como un aceite.

30

RMN(CDC13)  $\delta$ : 2,56 (3H, s), 3,29 (2H, s a), 3,33 (3H, s), 3,65 (6H, s a), 4,62 (2H, d,  $J$  = 6,6 Hz), 4,72 (2H, s a), 5,32 (2H, s a), 6,76-6,88 (2H, m), 7,29-7,40 (4H, m), 7,55-7,61 (2H, m), 8,61 (1H, s), 10,47 (1H, t,  $J$  = 6,6 Hz).

3) Se añadieron trietilamina (24,6 mg, 0,243 mmol) y anhídrido acético (16,5 mg, 0,162 mmol) bajo enfriamiento con hielo a una solución del Compuesto 73 (45 mg, 0,081 mmol) en diclorometano (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se separó por destilación y el residuo resultante se purificó al someter a cromatografía en gel de sílice. A partir de las fracciones que se eluían con cloroformo-metanol (95:5 v/v), se obtuvieron 48,0 mg (rendimiento 100%) de N-{2-[5-benciloxi-7-[3-(2,4-difluoro-fenil)-propil]-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-1-il]-etil}-N-metil-acetamida 74 como un aceite.

RMN(CDC13)  $\delta$ : 2,14 (3H, s), 3,10 (3H, s), 3,34 (3H, s), 3,36 (4H, s a), 3,61 (2H, s a), 3,70 (2H, s a), 4,63 (2H, d,  $J$  = 5,9 Hz), 4,73 (2H, s), 5,31 (2H, s a), 6,77-6,87 (2H, m), 7,29-7,41 (4H, m), 7,55-7,58 (2H, m), 10,43 (1H, t,  $J$  = 5,9 Hz).

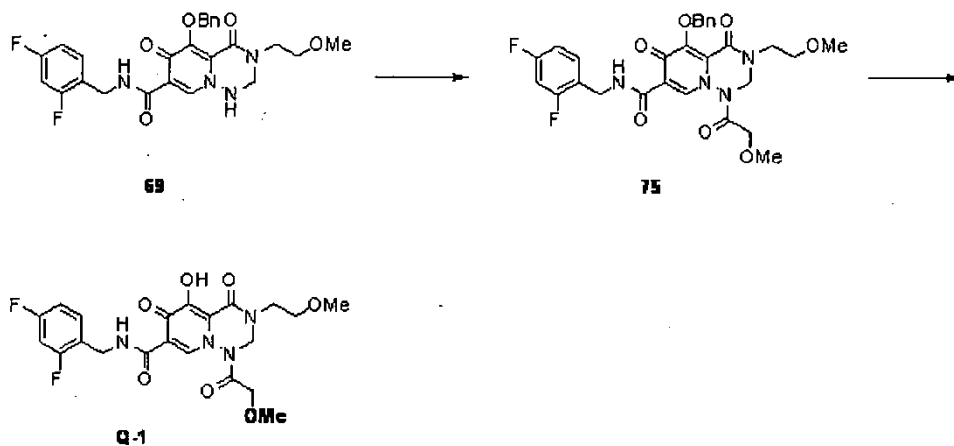
4) Según el método para sintetizar el Ejemplo A-1, se obtuvo el Ejemplo P-1 (461 mg, 75%) a partir del Compuesto 74 (72,2 mg).

2,13 (3H, s), 3,09 (3H, s), 3,56 (3H, s), 3,64 (2H, t,  $J$  = 4,8 Hz), 3,75 (2H, s a), 4,64 (2H, d,  $J$  = 6,4 Hz), 4,89 (2H, s), 6,77-6,85 (2H, m), 7,32-7,40 (1H, m), 8,40 (1H, s), 10,38 (1H, t,  $J$  = 6,4 Hz), 11,65 (1H, s a).

Ejemplo Q-1)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-1-(2-metoxi-acetil)-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

[Fórmula química 131]



1) Se añadieron cloruro de metoxiacetilo (327 mg, 3,010 mmol) y piridina (47,6 mg, 0,602 mmol) a temperatura ambiente a una solución del Compuesto 69 (150 mg, 0,301 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla se agitó a 60°C durante 30 minutos. Esto se desactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico. El disolvente se separó por destilación y el residuo resultante se purificó al someter a cromatografía en gel de sílice. A partir de las fracciones que se eluían con cloroformo-metanol (97:3 v/v), se obtuvieron 168,0 mg (rendimiento 98%) de Compuesto 75 del epígrafe como un aceite.

1H-RMN (CDC13)  $\delta$ : 3,37 (3H, s), 3,46 (3H, s), 3,60 (3H, s a), 3,86 (1H, s a), 4,27 (2H, s a), 4,67 (2H, d,  $J$  = 6,04 Hz), 5,06-4,88 (2H, m), 5,51-5,20 (2H, m), 5,73-5,56 (1H, m), 6,92-6,79 (4H, m), 7,47-7,31 (4H, m), 7,64-7,57 (2H, m), 8,43 (1H, s), 10,28 (1H, t,  $J$  = 5,96 Hz)

2) Según el método para sintetizar el Ejemplo A-1, se obtuvo el Ejemplo Q-1 (80 g, 57%) a partir del Compuesto 75 (168 mg).

1H-RMN (CDC13)  $\delta$ : 3,42 (3H, s), 3,49 (3H, s), 3,49 (3H, s), 3,69-3,60 (2H, m), 3,87-3,70 (2H, m), 4,27 (2H, s), 4,69 (2H, d,  $J$  = 5,88 Hz), 5,25-5,04 (1H, m a), 5,88-5,69 (1H, m a), 6,93-6,79 (2H, m), 7,48-7,35 (1H, m), 8,42 (1,3H, s), 10,23 (1H, s a), 11,55-11,27 (1H, m)

Según el mismo modo que el del Ejemplo Q-1, se sintetizaron los siguientes Compuestos ejemplares Q-2 a Q-15.

Ejemplo Q-2)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 1-acetil-3-(4-fluoro-bencil)-5-hidroxi-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,00(3H, s), 4,45(2H, d, J=5,7Hz), 4,63(1H, s a), 4,71(1H, s a), 5,29(1H, s a), 5,55(1H, s a), 7,03-7,44(7H, m), 8,26(1H, s), 10,25(1H, t, J=6,3Hz), 11,23(1H, s a).

Ejemplo Q-3)

5 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 3-(4-fluoro-bencil)-5-hidroxi-1-(2-metoxi-acetil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,21(3H, s), 4,02(2H, m), 4,53(2H, d, J=6,0Hz), 4,72(2H, m), 5,22(1H, s a), 5,38(1H, s a), 7,04-7,46(7H, m), 8,11(1H, s), 10,39(1H, t, J=6,0Hz).

Ejemplo Q-4)

10 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 1-benzoil-5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

1H-RMN (CDC13) δ: 3,05 (3H, s), 3,65-3,31 (4H, m), 4,69 (2H, d, J = 4,87 Hz), 5,58-5,22 (2H, m), 6,93-6,79 (2H, m), 7,48-7,36 (2H, m), 7,67-7,56 (2H, m), 7,78-7,69 (2H, m), 7,88-7,76 (2H, m), 8,46 (1H, s), 10,28 (1H, t a, J = 4,87 Hz), 11,58-11,34 (1H, m)

Ejemplo Q-5)

15 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-1-(4-metoxi-benzoil)-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

1H-RMN (CDC13) δ: 3,04 (3H, s), 3,61-3,31 (4H, m), 3,92 (3H, s), 4,65 (1H, d, J = 7,32 Hz), 5,55-5,27 (2H, m), 6,90-6,75 (2H, m), 7,03 (2H, d, J = 8,69 Hz), 7,45-7,29 (1H, m), 7,76 (2H, d, J = 8,69 Hz), 8,39 (1H, s), 10,29 (1H, s a), 11,61-11,30 (1H, m)

20 Ejemplo Q-6) 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 1-(4-fluoro-benzoil)-5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

1H-RMN (CDC13) δ: 3,09 (3H, s), 3,44 (2H, s a), 3,57 (2H, s a), 4,69 (0,9H, d, J = 5,29 Hz), 5,49-5,34 (0,8H, m), 6,91-6,80 (2H, m), 7,35-7,26 (2H, m), 7,47-7,36 (1H, m), 7,92-7,79 (2H, m), 8,45 (1H, s), 10,27 (1H, t, J = 5,29 Hz), 11,44 (1H, s a)

25 Ejemplo Q-7)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-1-(4-metil-benzoil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

30 1H-RMN (CDC13) δ: 2,51 (3H, s), 3,07 (2,9H, s), 3,46-3,36 (2H, m), 3,63-3,49 (2H, m), 4,69 (1H, d, J = 6,04 Hz), 5,42 (1H, s a), 6,91-6,79 (1,1H, m), 7,40 (2H, d, J = 8,23 Hz), 7,45-7,39 (1H, m), 7,70 (2H, d, J = 8,23 Hz), 8,46 (1H, s), 10,31 (1H, t, J = 6,04 Hz), 11,47 (1H, s a)

Ejemplo Q-8)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-1-isobutyryl-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

35 1H-RMN (CDC13) δ: 1,29-1,19 (4H, m), 2,81 (1H, t, J = 6,97 Hz), 3,41 (3H, s), 3,74-3,59 (3H, m), 3,96-3,82 (1H, m), 4,68 (2H, d, J = 5,71 Hz), 5,09 (0H, d, J = 10,91 Hz), 5,65 (1H, d, J = 12,09 Hz), 6,93-6,80 (2H, m), 7,47-7,36 (1H, m), 8,44 (1H, s), 10,24 (1H, t, J = 12,09 Hz), 11,39 (1H, s a)

Ejemplo Q-9)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 1-ciclopropanecarbonil-5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

40 1H-RMN (CDC13) δ: 1,17-0,96 (6H, m), 1,51 (1H, s), 3,40 (3H, s), 3,62 (3H, s a), 4,08-3,96 (1H, m), 4,69 (1H, d, J = 7,39 Hz), 5,07-5,02 (1H, m a), 5,81-5,78 (1H, m a), 6,92-6,80 (2H, m), 7,48-7,36 (1H, m), 8,58 (1H, s), 10,25 (1H, t, J = 7,39 Hz), 11,47 (1H, s a)

Ejemplo Q-10)

45 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 1-(flurano-2-carbonil)-5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

1H-RMN (CDC13) δ: 3,16 (3H, s), 3,51 (2H, s a), 3,68 (2H, s a), 4,67 (2H, d, J = 6,71 Hz), 5,36 (1H, s a), 6,02 (1H, s a), 6,68 (1H, s), 6,90-6,78 (2H, m), 7,46-7,34 (1H, m), 7,68 (1H, s), 8,43 (1H, s), 10,27 (1H, s a), 11,41 (1H, s a)

## Ejemplo Q-11)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-1-(tiofeno-2-carbonil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 5 1H-RMN (CDC13)  $\delta$ : 3,12 (3H, s), 3,54-3,44 (2H, m), 3,69-3,61 (2H, m), 4,67 (2H, d,  $J = 6,55$  Hz), 5,53-5,25 (1H, m), 5,88-5,62 (1H, m), 6,94-6,76 (2H, m), 7,25 (1H, dd,  $J = 5,04, 4,40$  Hz), 7,45-7,34 (1H, m), 7,71 (1H, dd,  $J = 4,40, 1,10$  Hz), 7,81 (1H, dd,  $J = 5,04, 1,10$  Hz), 8,43 (1H, s), 10,30-10,24 (1H, m)

## Ejemplo Q-12)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-acetoxil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 10 1H-RMN (CDC13)  $\delta$ : 3,11 (3H, s), 3,52 (2H, s a), 3,70 (1H, s a), 3,78 (1H, s a), 4,64 (2H, d,  $J = 5,9$  Hz), 5,28 (1H, s a), 5,75 (1H, s a), 6,77-6,87 (2H, m), 7,25-7,27 (1H, m), 7,33-7,41 (1H, m), 7,95 (1H, d,  $J = 4,9$  Hz), 8,04 (1H, s a), 8,44 (3H, s), 10,20 (1H, s a).

## Ejemplo Q-13)

7-(2,4-difluoro-bencilamida)-1-dimetilamida de ácido 5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-1,7-dicarboxílico

- 15 1H-RMN (CDC13)  $\delta$ : 3,08 (6H, s), 3,35 (3H, s), 3,57 (2H, t,  $J = 4,5$  Hz), 3,69 (2H, s a), 4,63 (2H, d,  $J = 5,7$  Hz), 5,07 (2H, s), 6,76-6,85 (2H, m), 7,31-7,39 (1H, m), 8,30 (1H, s), 10,33 (1H, t,  $J = 5,7$  Hz), 11,40 (1H, s a).

## Ejemplo Q-14)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-1-metanesulfonyl-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 20 1H-RMN (CDC13)  $\delta$ : 3,18 (3H, s), 3,38 (3H, s), 3,64 (2H, s), 3,70 (1H, s a), 3,87 (1H, m), 4,64 (2H, d,  $J = 5,7$  Hz), 5,15 (1H, d,  $J = 13,2$  Hz), 5,49 (1H, d,  $J = 13,2$  Hz), 6,77-6,86 (2H, m), 7,33-7,41 (1H, m), 8,55 (1H, s), 10,10 (1H, t,  $J = 5,7$  Hz), 11,55 (1H, s a).

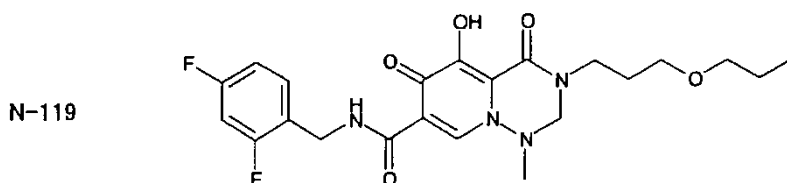
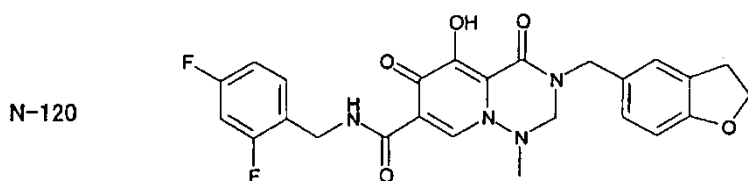
## Ejemplo Q-15)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 1-acetil-5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 25 1H-RMN (CDC13)  $\delta$ : 2,20 (3H, s), 3,37 (3H, s), 3,60 (2H, s a), 3,67 (1H, s a), 3,81 (1H, s a), 4,64 (2H, d,  $J = 5,9$  Hz), 5,02 (1H, s a), 5,61 (1H, s a), 6,77-6,86 (2H, m), 7,33-7,41 (1H, m), 8,43 (1H, s), 10,17 (1H, t,  $J = 5,9$  Hz), 11,39 (1H, s a).

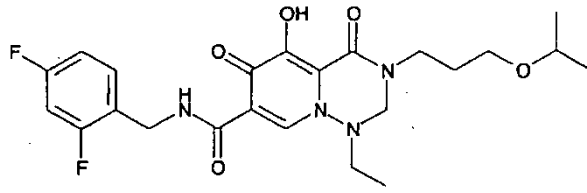
- 30 La presente invención proporciona además los siguientes compuestos.

[Fórmula química 132]

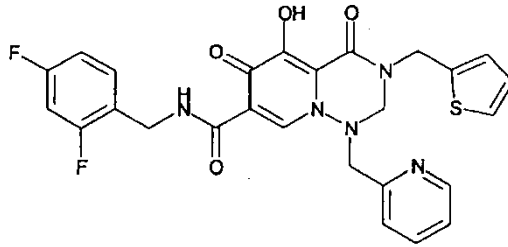




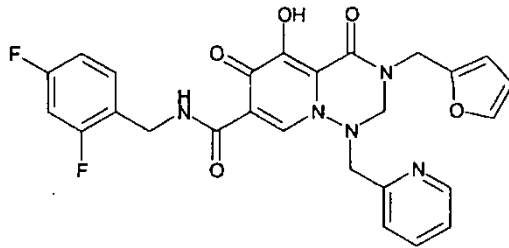
N-83



N-84

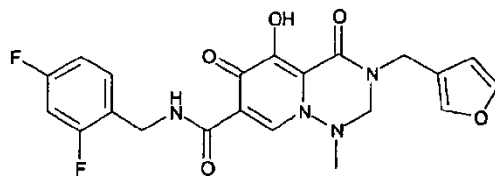


N-85

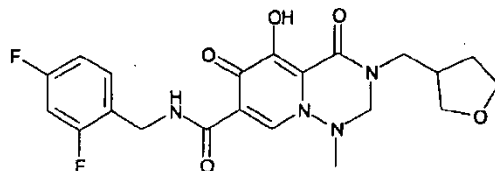


[Fórmula química 133]

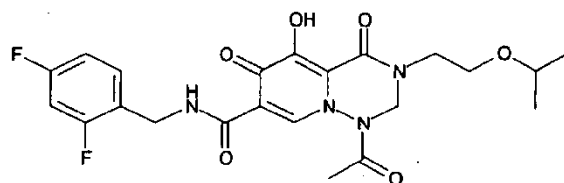
N-122



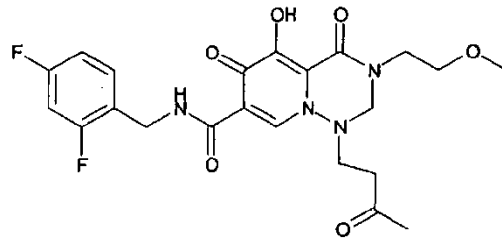
N-121



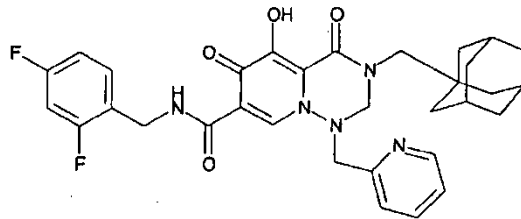
Q-16



N-82

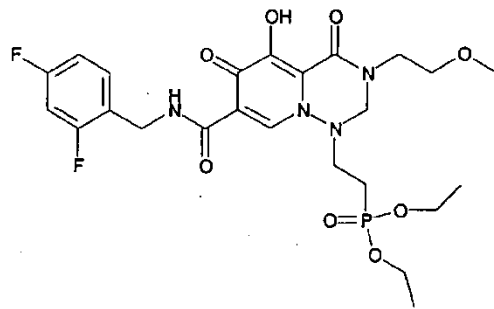


N-86

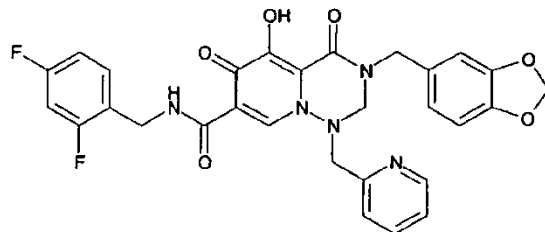


[Fórmula química 134]

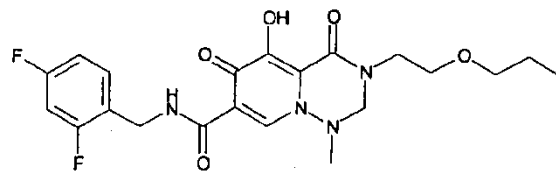
N-87



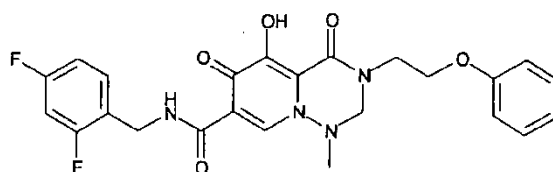
N-88



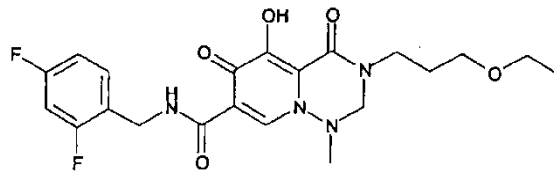
N-126



N-127

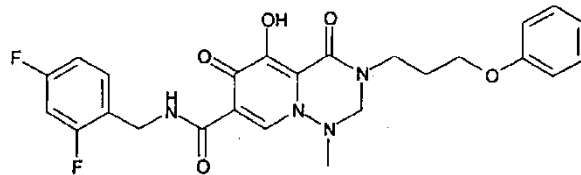


N-128

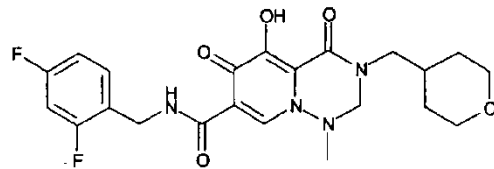


[Fórmula química 135]

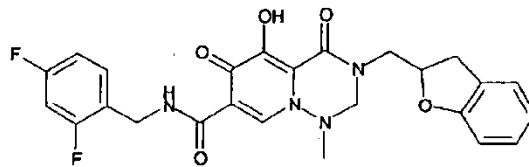
N-124



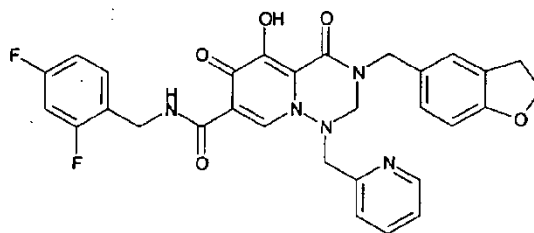
N-125



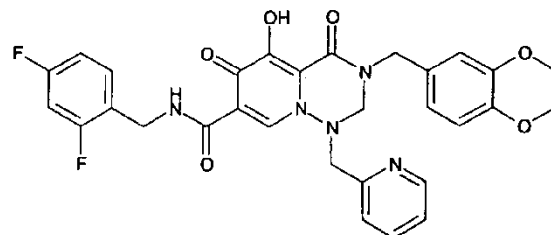
N-123



N-89

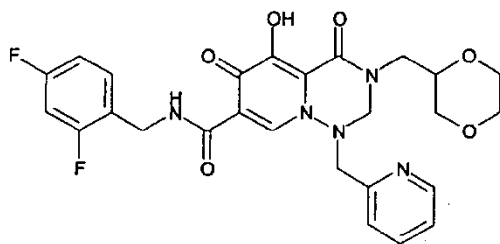


N-90

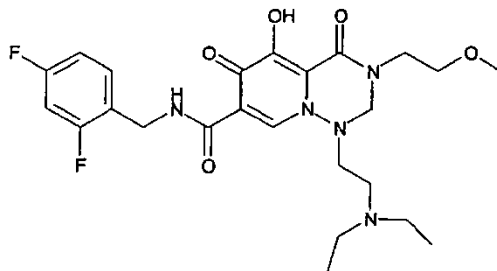


5 [Fórmula química 136]

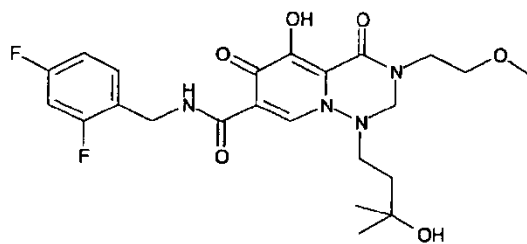
N-91



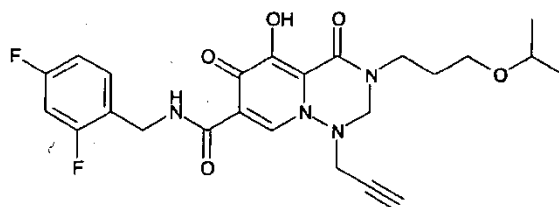
N-92



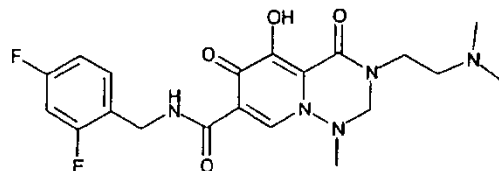
N-59-I



N-93

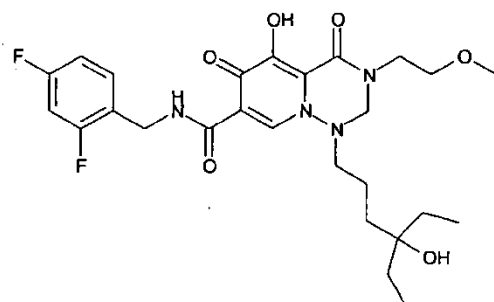


N-129

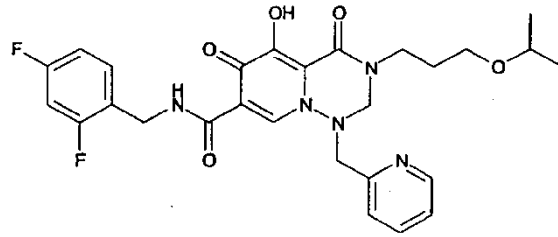


[Fórmula química 137]

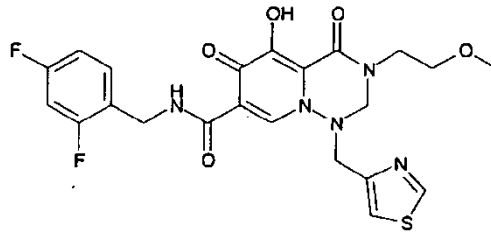
N-94



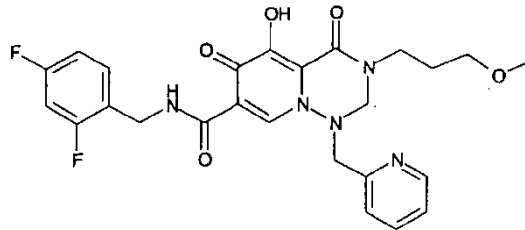
N-95



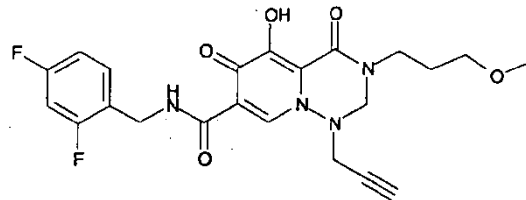
N-96



N-130

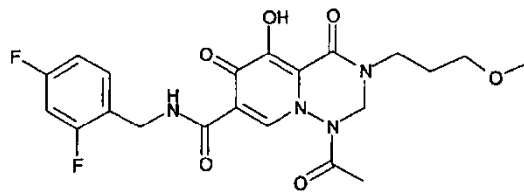


N-131

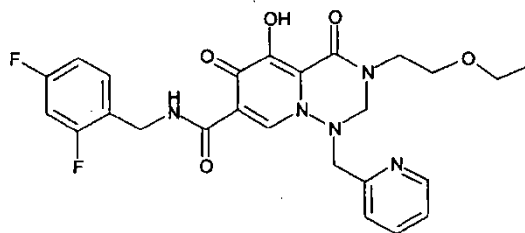


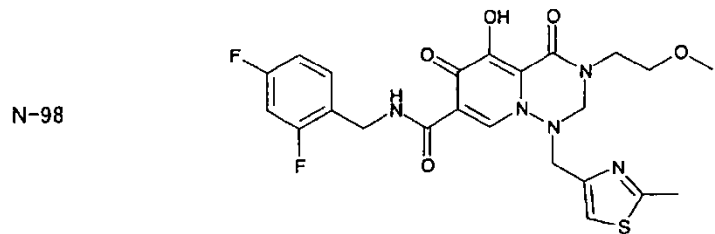
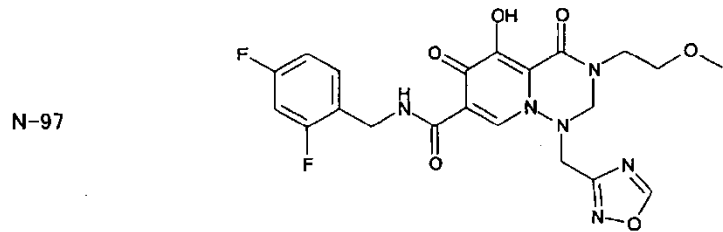
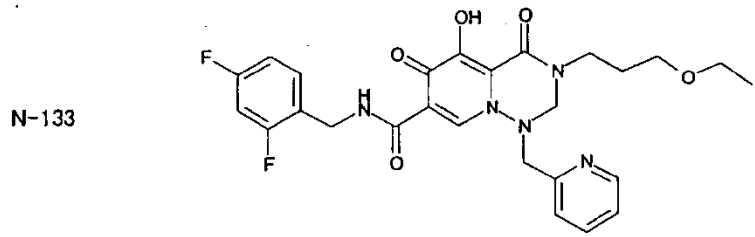
[Fórmula química 138]

Q-22

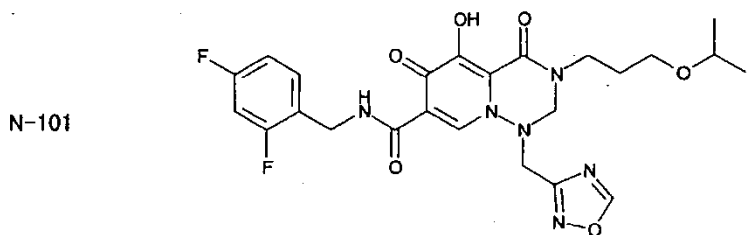
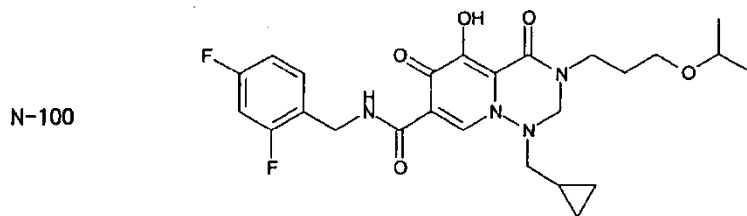
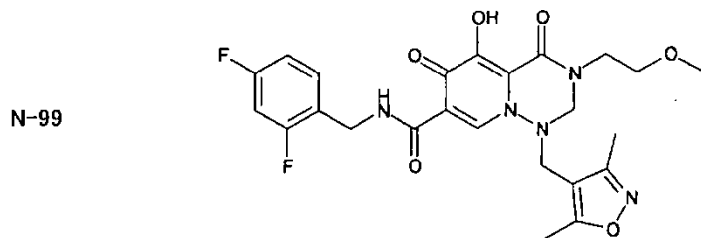


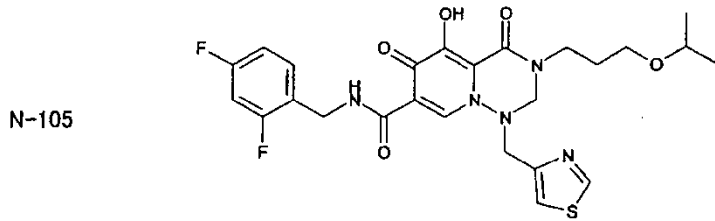
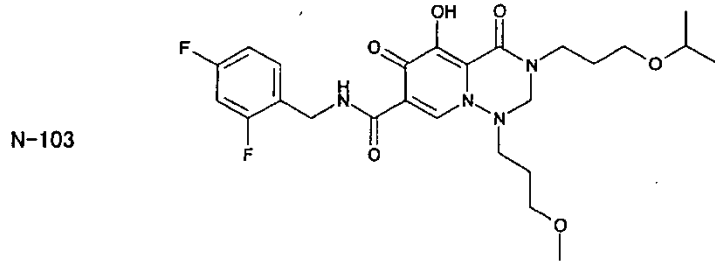
N-132



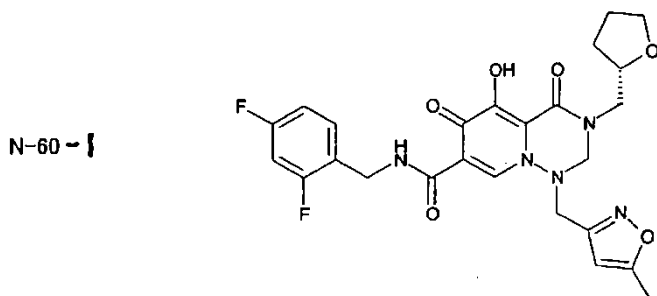
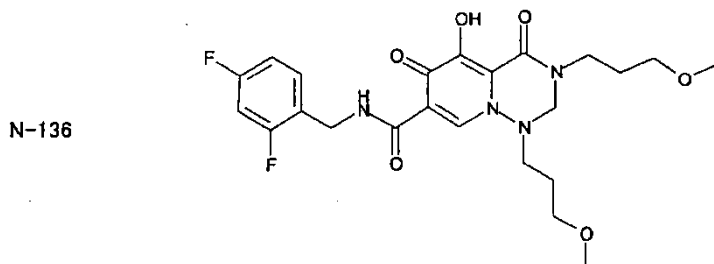
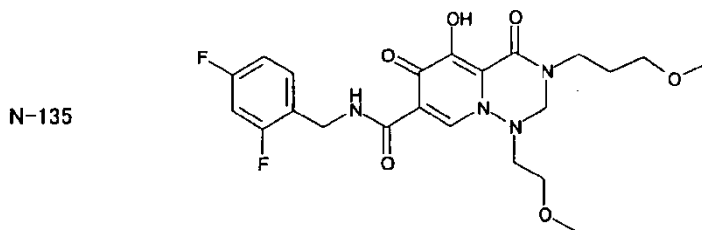
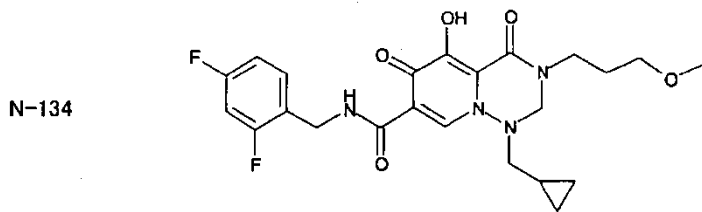


Fórmula química 139]

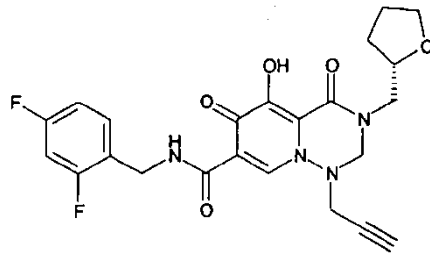




[Fórmula química 140]

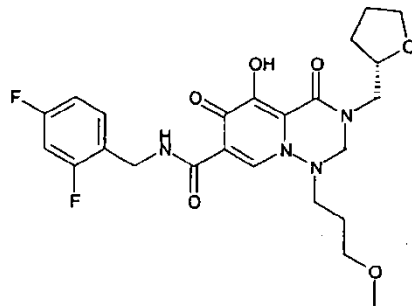


N-61

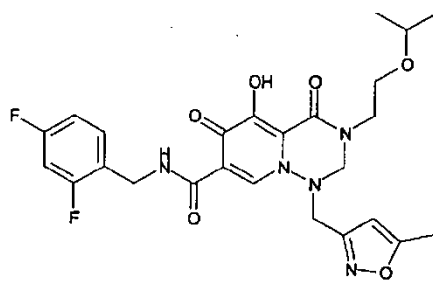


[Fórmula química 141]

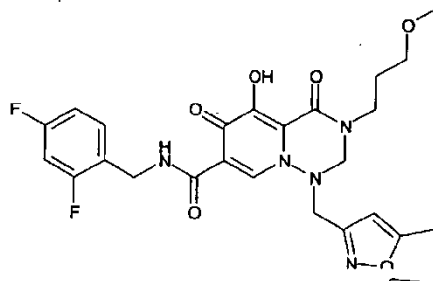
N-62



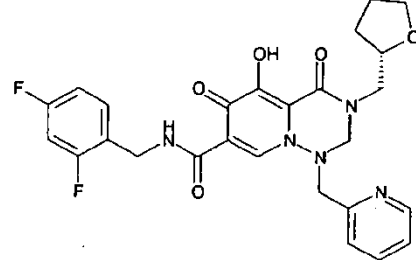
N-63



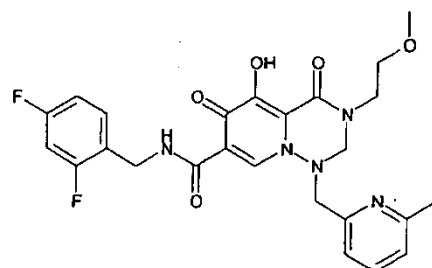
N-64



N-65



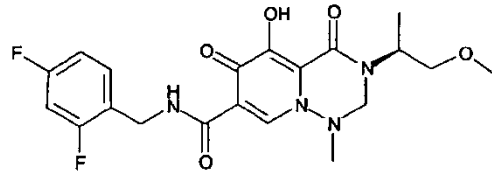
N-66



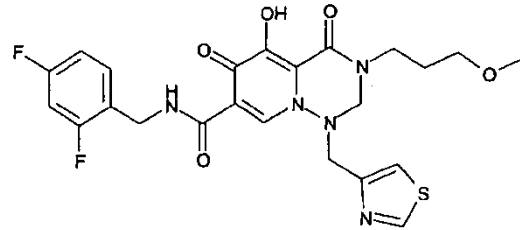
[Fórmula química 142]



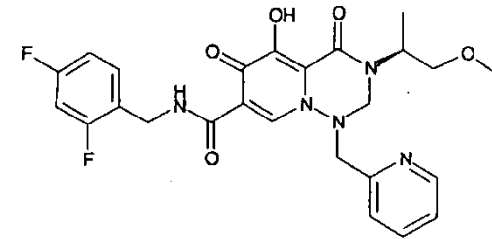
N-137



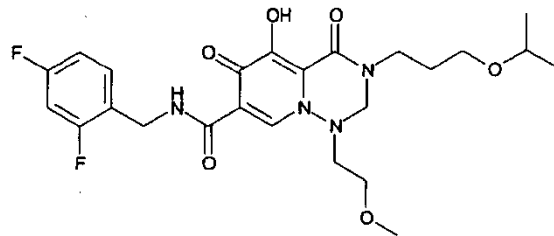
N-138



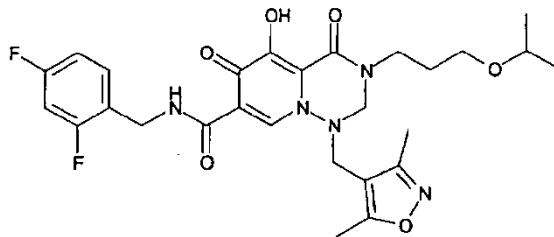
N-139



N-102

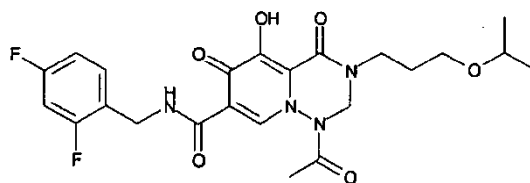


N-104

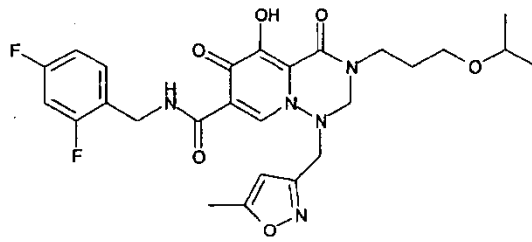


[Fórmula química 143]

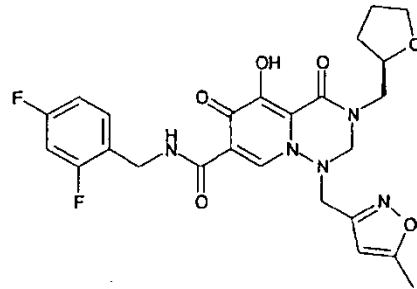
Q-17



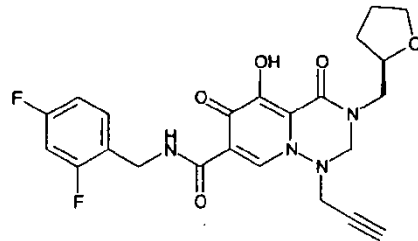
N-106



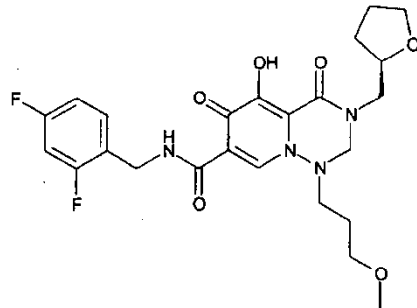
N-67



N-68

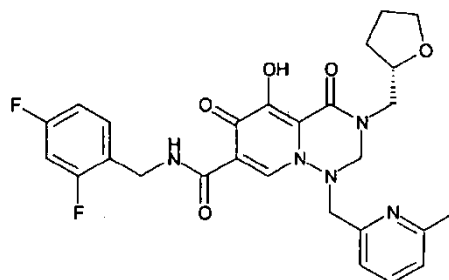


N-69

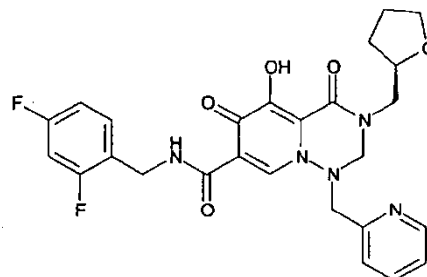


[Fórmula química 144]

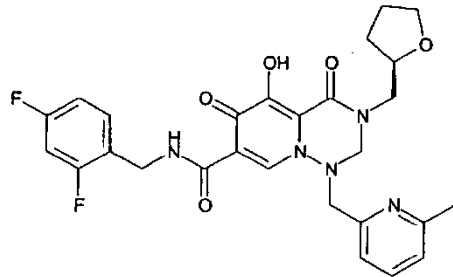
N-70



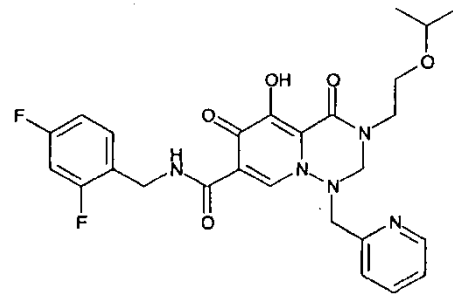
N-71



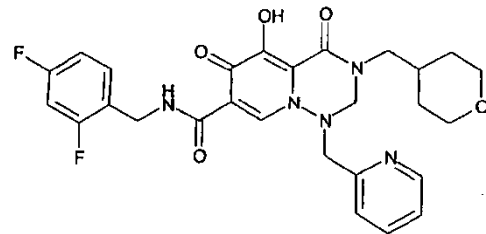
N-72



N-73

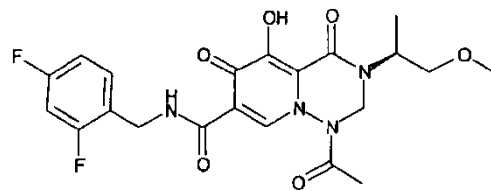


N-144

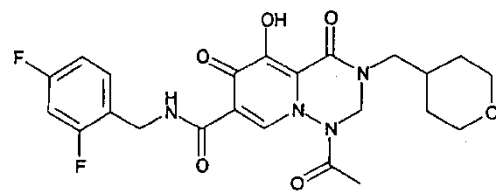


[Fórmula química 145]

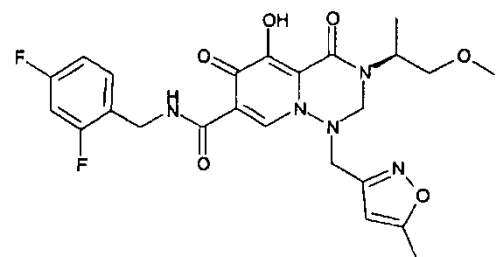
Q-19



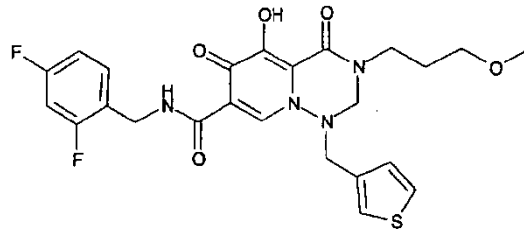
Q-20



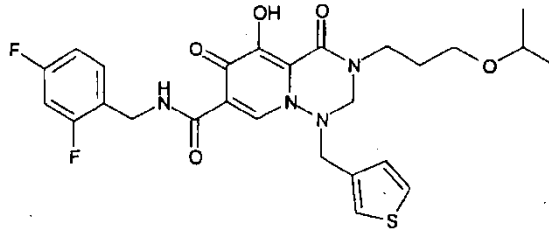
N-140



N-141

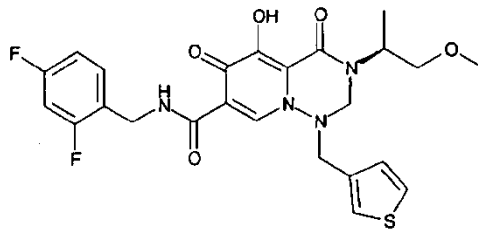


N-142

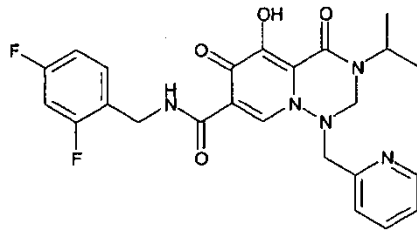


[Fórmula química 146]

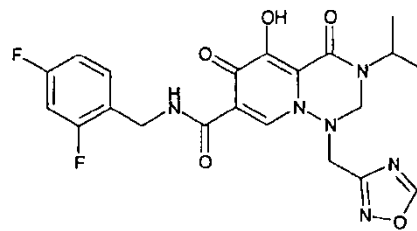
N-143



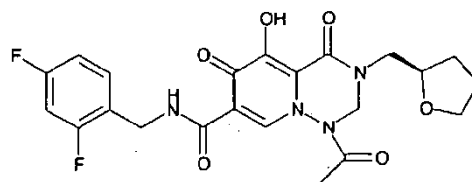
N-107



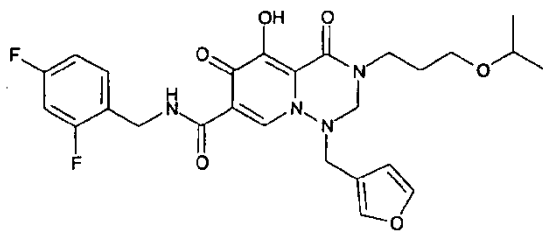
N-108



Q-18

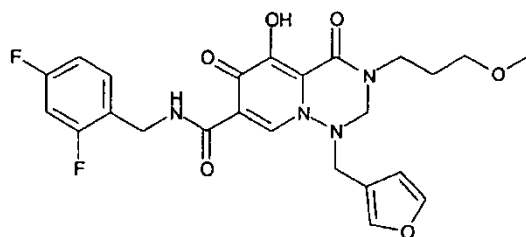


N-109

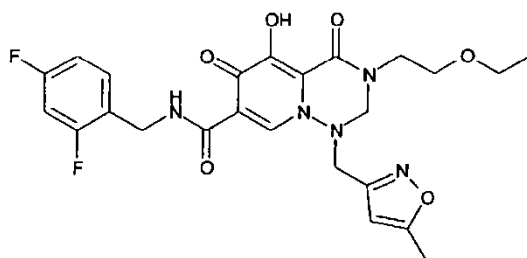


[Fórmula química 147]

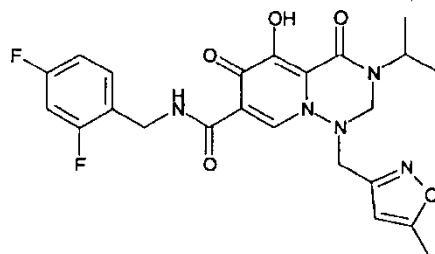
N-110



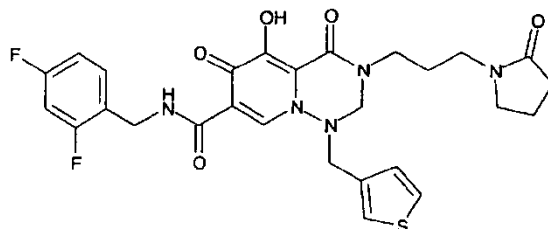
N-111



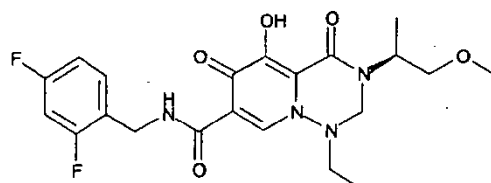
N-112



N-145

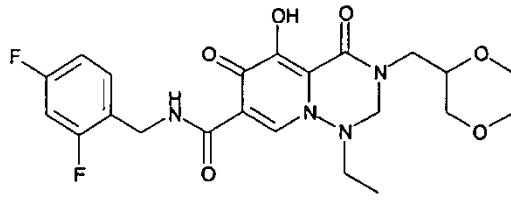


N-146

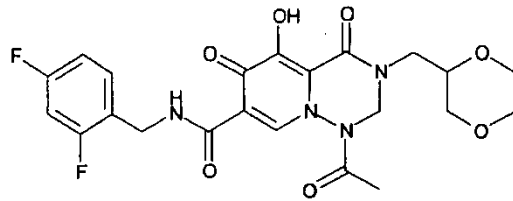


[Fórmula química 148]

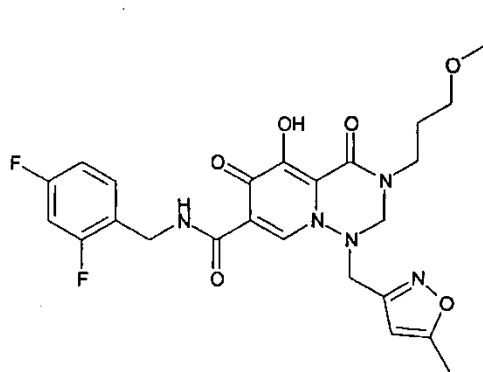
N-147



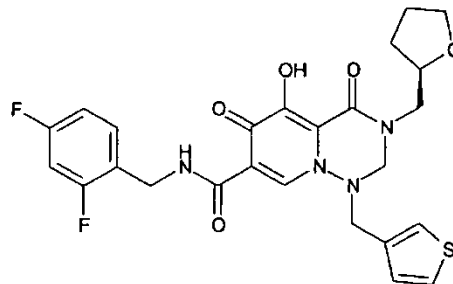
Q-21



N-74

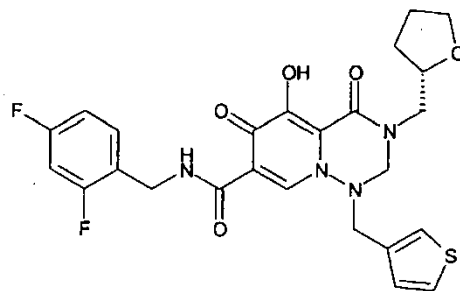


N-75

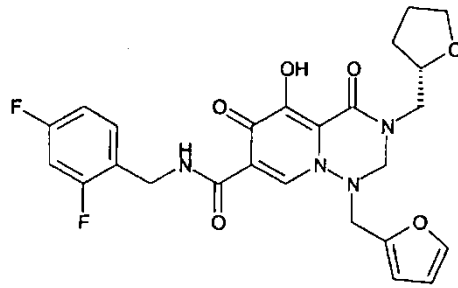


[Fórmula química 149]

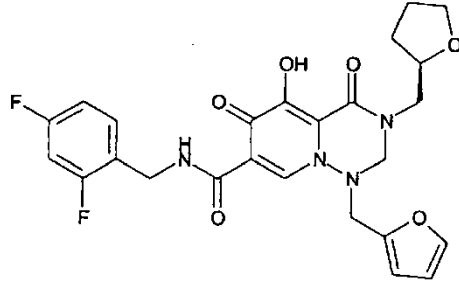
N-76



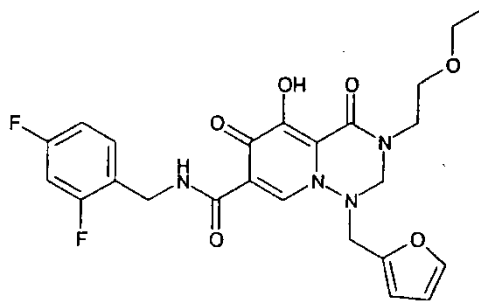
N-77



N-78

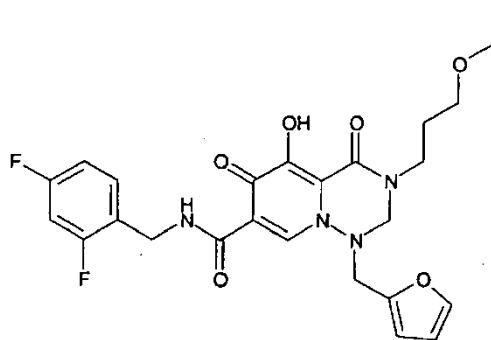


N-79

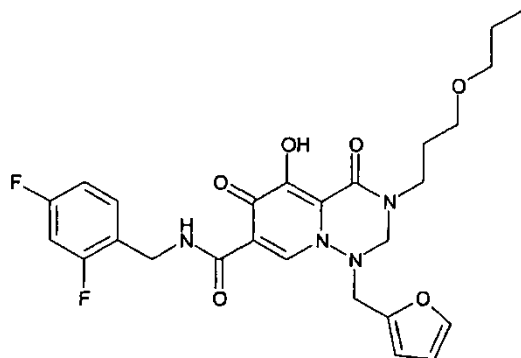


[Fórmula química 150]

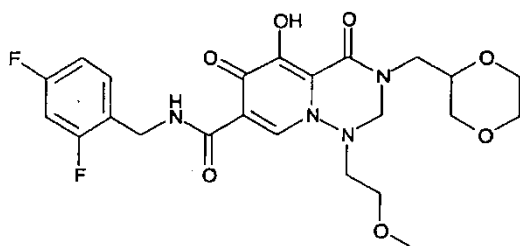
N-80



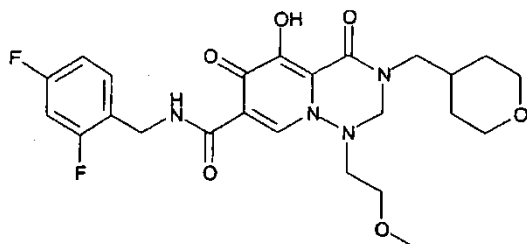
N-81



N-149

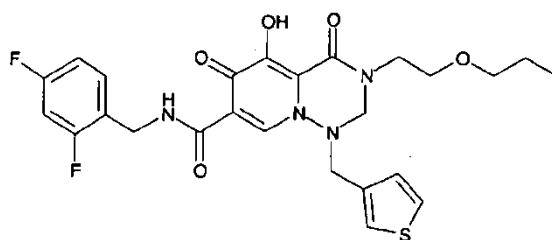


N-148

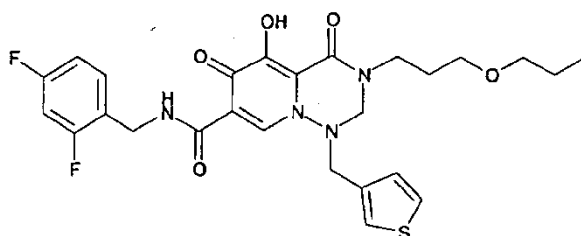


[Fórmula química 151]

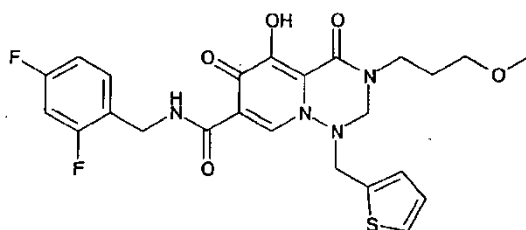
N-151



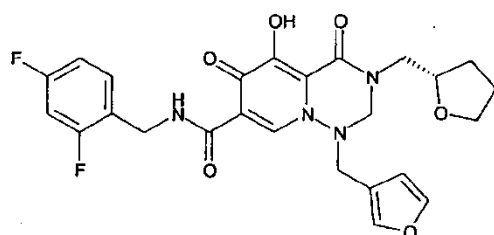
N-150



N-118

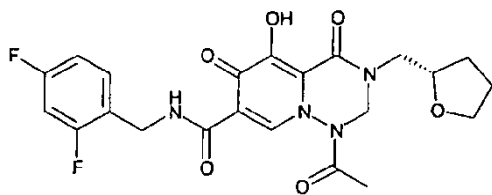


N-113



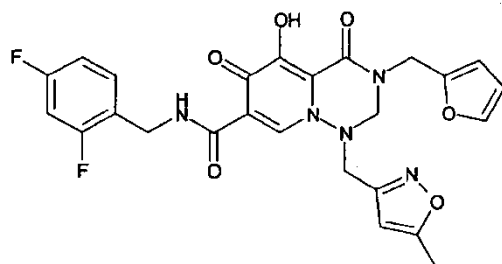


Q-23

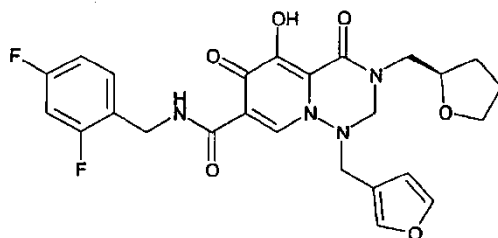


[Fórmula química 152]

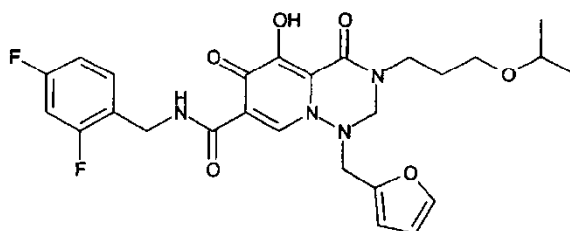
N-115



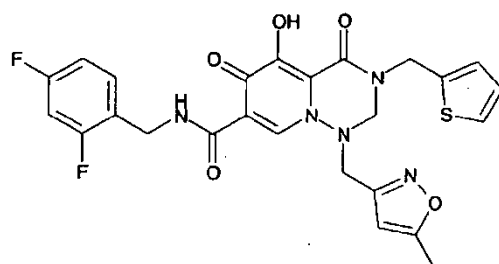
N-116



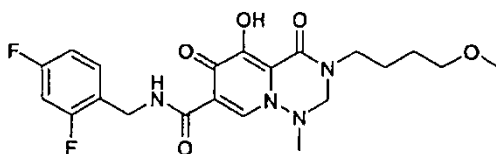
N-117



N-114



N-152



Los nombres químicos y las propiedades físicas de los compuestos anteriores se muestran posteriormente.

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-1-(3-hidroxi-3-metil-butil)-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

5 1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,28 (6,0H, s), 1,60-1,78 (2,0H, m), 3,27 (2,0H, s a), 3,41 (3,0H, s), 3,63-3,82 (4,0H, m), 4,68 (2,0H, d, J = 5,71 Hz), 4,83 (2,0H, s a), 6,80-6,90 (2,0H, m), 7,38-7,45 (1,0H, m), 8,50 (1,0H, s), 10,41 (1,0H, t, J = 5,62 Hz).

Ejemplo N-60-1)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-1-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-4,6-dioxo-3-[(S)-2-(tetrahydro-furan-2-il)metil]-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

10 1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,56-1,62 (1,0H, m), 1,92-2,01 (2,0H, m), 2,07-2,15 (1,0H, m), 2,50 (3,0H, s), 3,26 (1,0H, s a), 3,70-3,80 (1,0H, m), 3,82-3,92 (1,0H, m), 4,01-4,19 (3,0H, m), 4,30 (1,0H, s a), 4,66 (1,0H, s a), 4,67 (2,0H, d, J = 5,37 Hz), 4,91 (1,0H, s a), 6,12 (1,0H, s), 6,79-6,90 (2,0H, m), 7,35-7,43 (1,0H, m), 8,44 (1,0H, s), 10,30-10,40 (1,0H, m), 11,70 (1,0H, s a).

Ejemplo N-61-1)

15 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-4,6-dioxo-1-prop-2-inil-3-[(S)-2-(tetrahydro-furan-2-il)metil]-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,54-1,61 (1,0H, m), 1,92-2,01 (2,0H, m), 2,06-2,20 (1,0H, m), 2,51 (1,0H, t, J = 2,47 Hz), 3,20 (2,0H, dd, J = 13,73, 8,52 Hz), 3,75-3,83 (1,0H, m), 3,88-3,96 (2,0H, m), 4,03-4,20 (2,0H, m), 4,67 (2,0H, d, J = 5,77 Hz), 4,87 (1,0H, d, J = 13,46 Hz), 5,02 (1,0H, d, J = 13,46 Hz), 6,78-6,88 (2,0H, m), 7,35-7,43 (1,0H, m), 8,58 (1,0H, s), 10,36 (1,0H, t, J = 7,00 Hz).

20 Ejemplo N-62)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-1-(3-metoxi-propil)-4,6-dioxo-3-[(S)-2-(tetrahydro-furan-2-il)metil]-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

25 1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,55-1,63 (2,0H, m), 1,75-1,87 (1,0H, m), 1,90-2,00 (2,0H, m), 2,05-2,17 (1,0H, m), 3,17-3,28 (2,0H, m), 3,35 (3,0H, s), 3,70-4,15 (6,0H, m), 4,67 (2,0H, d, J = 5,71 Hz), 4,78 (1,0H, s a), 4,93 (1,0H, s a), 6,79-6,90 (2,0H, m), 7,35-7,44 (1,0H, m), 8,47 (1,0H, s), 10,41 (1,0H, t, J = 7,00 Hz)

Ejemplo N-63)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-3-(2-isopropoxi-etil)-1-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

30 1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,15 (6,0H, d, J = 6,04 Hz), 2,50 (3,0H, s), 3,48-3,55 (1,0H, m), 3,59-3,65 (2,0H, m), 3,65-3,72 (2,0H, m), 3,77 (1,0H, s a), 4,28 (1,0H, s a), 4,67 (2,0H, d, J = 5,71 Hz), 4,67 (1,0H, s a), 4,79 (1,0H, s a), 6,12 (1,0H, s), 6,80-6,90 (2,0H, m), 7,37-7,42 (1,0H, m), 8,44 (1,0H, s a), 10,36 (1,0H, s a).

Ejemplo N-64)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-3-(3-metoxi-propil)-1-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

35 1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,93-2,01 (2,0H, m), 2,51 (3,0H, s), 3,33 (3,0H, s), 3,50 (2,0H, t, J = 7,00 Hz), 3,69 (2,0H, s a), 4,26 (1,0H, s a), 4,60-4,70 (1,0H, m), 4,68 (2,0H, d, J = 6,04 Hz), 6,14 (1,0H, s), 6,80-6,90 (2,0H, m), 7,35-7,46 (1,0H, m), 8,50 (1,0H, s), 10,37 (1,0H, s a), 11,80 (1,0H, s a).

Ejemplo N-65)

40 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-4,6-dioxo-1-piridin-2-ilmetil-3-[(S)-1-(tetrahydro-furan-2-il)metil]-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,92-2,01 (2,0H, m), 2,08-2,16 (1,0H, m), 3,31 (1,0H, s a), 3,75 (1,0H, c, J = 7,50 Hz), 3,86 (1,0H, c, J = 7,39 Hz), 4,05-4,21 (2,0H, m), 4,39 (1,0H, s), 4,64 (2,0H, d, J = 5,71 Hz), 4,73-4,92 (2,0H, m), 4,95-5,06 (2,0H, m), 6,80-6,88 (2,0H, m), 7,28-7,42 (3,0H, m), 7,81 (1,0H, t, J = 6,88 Hz), 8,26 (1,0H, s), 8,65 (1,0H, d, J = 4,03 Hz), 10,32-10,35 (1,0H, m).

45 Ejemplo N-66)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 2,62 (3,0H, s), 3,37 (3,0H, s), 3,69 (2,0H, t, J = 4,62 Hz), 3,81 (2,0H, s a), 4,35 (2,0H, s a), 4,64 (2,0H, d, J = 5,71 Hz), 4,90 (2,0H, s a), 6,81-6,88 (2,0H, m), 7,15 (1,0H, d, J = 7,72 Hz), 7,23 (1,0H, d, J = 7,72 Hz), 7,32-7,42 (1,0H, m), 7,69 (1,0H, t, J = 7,81 Hz), 8,21 (1,0H, s), 10,33 (1,0H, s).

Ejemplo N-67)

- 5 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-1-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-4,6-dioxo-3-[(R)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

10 1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,56-1,62 (1,0H, m), 1,92-2,01 (2,0H, m), 2,07-2,15 (1,0H, m), 2,50-(3,0H, s), 3,26 (1,0H, s a), 3,70-3,80 (1,0H, m), 3,82-3,92 (1,0H, m), 4,01-4,19 (3,0H, m), 4,30 (1,0H, s a), 4,66 (1,0H, s a), 4,67 (2,0H, d, J = 5,37 Hz), 4,91 (1,0H, s a), 6,12 (1,0H, s), 6,79-6,90 (2,0H, m), 7,35-7,43 (1,0H, m), 8,44 (1,0H, s), 10,30-10,40 (1,0H, m), 11,70 (1,0H, s a).

Ejemplo N-68)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-4,6-dioxo-1-prop-2-inil-3-[(R)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

15 1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,54-1,61 (1,0H, m), 1,92-2,01 (2,0H, m), 2,06-2,20 (1,0H, m), 2,51 (1,0H, t, J = 2,47 Hz), 3,20 (2,0H, dd, J = 13,73, 8,52 Hz), 3,75-3,83 (1,0H, m), 3,88-3,96 (2,0H, m), 4,03-4,20 (2,0H, m), 4,67 (2,0H, d, J = 5,77 Hz), 4,87 (1,0H, d, J = 13,46 Hz), 5,02 (1,0H, d, J = 13,46 Hz), 6,78-6,88 (2,0H, m), 7,35-7,43 (1,0H, m), 8,58 (1,0H, s), 10,36 (1,0H, t, J = 7,00 Hz).

Ejemplo N-69)

- 20 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-1-(3-metoxi-propil)-4,6-dioxo-3-[(R)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,55-1,63 (2,0H, m), 1,75-1,87 (1,0H, m), 1,90-2,00 (2,0H, m), 2,05-2,17 (1,0H, m), 3,17-3,28 (2,0H, m), 3,35 (3,0H, s), 3,70-4,15 (6,0H, m), 4,67 (2,0H, d, J = 5,71 Hz), 4,78 (1,0H, s a), 4,93 (1,0H, s a), 6,79-6,90 (2,0H, m), 7,35-7,44 (1,0H, m), 8,47 (1,0H, s), 10,41 (1,0H, t, J = 7,00 Hz)

Ejemplo N-70)

- 25 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-4,6-dioxo-3-[(S)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

30 1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,52-1,61 (1,0H, m), 1,90-2,00 (2,0H, m), 2,05-2,19 (1,0H, m), 2,57 (3,0H, s), 3,75 (1,0H, c, J = 7,23 Hz), 3,85 (1,0H, c, J = 7,42 Hz), 4,00-4,20 (2,0H, m), 4,34 (1,0H, s a), 4,62 (2,0H, d, J = 5,77 Hz), 4,77-5,05 (4,0H, m), 6,78-6,86 (2,0H, m), 7,12 (1,0H, d, J = 7,69 Hz), 7,18 (1,0H, d, J = 7,97 Hz), 7,25-7,40 (1,0H, m), 7,64 (1,0H, t, J = 7,83 Hz), 8,20 (1,0H, s a), 10,33 (1,0H, s a).

Ejemplo N-71)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-4,6-dioxo-1-piridin-2-ilmetil-3-[(R)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

35 1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,92-2,01 (2,0H, m), 2,08-2,16 (1,0H, m), 3,31 (1,0H, s a), 3,75 (1,0H, c, J = 7,50 Hz), 3,86 (1,0H, c, J = 7,39 Hz), 4,05-4,21 (2,0H, m), 4,39 (1,0H, s), 4,64 (2,0H, d, J = 5,71 Hz), 4,73-4,92 (2,0H, m), 4,95-5,06 (2,0H, m), 6,80-6,88 (2,0H, m), 7,28-7,42 (3,0H, m), 7,81 (1,0H, t, J = 6,88 Hz), 8,26 (1,0H, s), 8,65 (1,0H, d, J = 4,03 Hz), 10,32-10,35 (1,0H, m).

Ejemplo N-72)

- 40 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-4,6-dioxo-3-[(R)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,52-1,61 (1,0H, m), 1,90-2,00 (2,0H, m), 2,05-2,19 (1,0H, m), 2,57 (3,0H, s), 3,75 (1,0H, c, J = 7,23 Hz), 3,85 (1,0H, c, J = 7,42 Hz), 4,00-4,20 (2,0H, m), 4,34 (1,0H, s a), 4,62 (2,0H, d, J = 5,77 Hz), 4,77-5,05 (4,0H, m), 6,78-6,86 (2,0H, m), 7,12 (1,0H, d, J = 7,69 Hz), 7,18 (1,0H, d, J = 7,97 Hz), 7,25-7,40 (1,0H, m), 7,64 (1,0H, t, J = 7,83 Hz), 8,20 (1,0H, s a), 10,33 (1,0H, s a).

- 45 Ejemplo N-73)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-3-(2-isopropoxi-etil)-4,6-dioxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,13 (6,0H, d, J = 6,21 Hz), 3,56-3,64 (1,0H, m), 3,68-3,71 (2,0H, m), 3,81 (2,0H, s a), 4,41 (2,0H, s a), 4,62 (2,0H, d, J = 6,21 Hz), 4,92 (2,0H, s a), 6,79-6,86 (2,0H, m), 7,31-7,42 (3,0H, m), 7,83 (1,0H, t, J = 7,97 Hz), 8,21 (1,0H, s), 8,65-8,67 (1,0H, m), 10,31 (1,0H, t, J = 10,00 Hz).

Ejemplo N-74)

- 5 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 3-(3-etoxi-propil)-5-hidroxi-1-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,14 (3,0H, t, J = 6,97 Hz), 1,90-2,00 (2,0H, m), 2,50 (3,0H, s), 3,46 (2,0H, c, J = 7,05 Hz), 3,53 (2,0H, t, J = 5,62 Hz), 3,70 (2,0H, s a), 4,26 (2,0H, s a), 4,60-4,71 (2,0H, m), 4,66 (2,0H, d, J = 6,04 Hz), 6,14 (1,0H, s), 6,78-6,88 (2,0H, m), 7,35-7,44 (1,0H, m), 8,49 (1,0H, s a), 10,39 (1,0H, s a).

- 10 Ejemplo N-75)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-4,6-dioxo-3-[(R)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-1-tiofen-3-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 15 1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,50-1,66 (1,0H, m), 1,89-2,03 (2,0H, m), 2,06-2,21 (1,0H, m), 3,20 (1,0H, s a), 3,78 (1,0H, dd, J = 15,19, 6,97 Hz), 3,83-3,93 (1,0H, m), 3,97-4,18 (2,0H, m), 4,25 (2,0H, s a), 4,59-4,66 (1,0H, m), 4,65 (2,0H, d, J = 5,54 Hz), 4,89 (1,0H, s a), 6,79-6,90 (2,0H, m), 7,13 (1,0H, d, J = 5,04 Hz), 7,19 (1,0H, d, J = 2,01 Hz), 7,33-7,41 (1,0H, m), 7,41-7,46 (1,0H, m), 8,25 (1,0H, s a), 10,30-10,34 (1,0H, m a), 11,69 (1,0H, s a).

Ejemplo N-76)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-4,6-dioxo-3-[(S)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-1-tiofen-3-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 20 1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,50-1,66 (1,0H, m), 1,89-2,03 (2,0H, m), 2,06-2,21 (1,0H, m), 3,20 (1,0H, s a), 3,78 (1,0H, dd, J = 15,19, 6,97 Hz), 3,83-3,93 (1,0H, m), 3,97-4,18 (2,0H, m), 4,25 (2,0H, s a), 4,59-4,66 (1,0H, m), 4,65 (2,0H, d, J = 5,54 Hz), 4,89 (1,0H, s a), 6,79-6,90 (2,0H, m), 7,13 (1,0H, d, J = 5,04 Hz), 7,19 (1,0H, d, J = 2,01 Hz), 7,33-7,41 (1,0H, m), 7,41-7,46 (1,0H, m), 8,25 (1,0H, s a), 10,30-10,34 (1,0H, m a), 11,69 (1,0H, s a).

Ejemplo N-77)

- 25 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 1-furan-2-ilmetil-5-hidroxi-4,6-dioxo-3-[(S)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 30 1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,51-1,68 (1,0H, m), 1,91-2,02 (2,0H, m), 2,06-2,20 (1,0H, m), 3,22 (1,0H, s), 3,79 (1,0H, dd, J = 15,36, 6,97 Hz), 3,85-3,95 (1,0H, m), 4,01-4,35 (4,0H, m), 4,64 (2,0H, d, J = 5,87 Hz), 4,94 (2,0H, s a), 6,29 (1,0H, d, J = 3,02 Hz), 6,35 (1,0H, d, J = 1,85 Hz), 6,78-6,87 (2,0H, m), 7,32-7,42 (1,0H, m), 7,47 (1,0H, d, J = 1,85 Hz), 8,20 (1,0H, s), 10,31 (1,0H, t, J = 7,00 Hz).

Ejemplo N-78)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 1-furan-2-ilmetil-5-hidroxi-4,6-dioxo-3-[(R)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 35 1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,51-1,68 (1,0H, m), 1,91-2,02 (2,0H, m), 2,06-2,20 (1,0H, m), 3,22 (1,0H, s), 3,79 (1,0H, dd, J = 15,36, 6,97 Hz), 3,85-3,95 (1,0H, m), 4,01-4,35 (4,0H, m), 4,64 (2,0H, d, J = 5,87 Hz), 4,94 (2,0H, s a), 6,29 (1,0H, d, J = 3,02 Hz), 6,35 (1,0H, d, J = 1,85 Hz), 6,78-6,87 (2,0H, m), 7,32-7,42 (1,0H, m), 7,47 (1,0H, d, J = 1,85 Hz), 8,20 (1,0H, s), 10,31 (1,0H, t, J = 7,00 Hz).

Ejemplo N-79)

- 40 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 3-(2-etoxi-etil)-1-furan-2-ilmetil-5-hidroxi-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,22 (3,0H, t, J = 6,97 Hz), 3,55 (2,0H, c, J = 6,99 Hz), 3,68-3,84 (3,0H, m), 4,26 (2,0H, s), 4,65 (2,0H, d, J = 5,88 Hz), 4,85 (2,0H, s a), 6,30 (1,0H, d, J = 3,36 Hz), 6,38 (1,0H, t, J = 2,43 Hz), 6,79-6,90 (2,0H, m), 7,33-7,43 (1,0H, m), 7,48 (1,0H, t, J = 0,92 Hz), 8,22 (1,0H, s), 10,32 (1,0H, t, J = 7,00 Hz), 11,66 (1,0H, s a).

Ejemplo N-80)

- 45 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 3-(3-etoxi-propil)-1-furan-2-ilmetil-5-hidroxi-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,16 (3,0H, t, J = 7,05 Hz), 1,90-2,01 (2,0H, m), 3,47 (2,0H, c, J = 6,99 Hz), 3,54 (2,0H, t, J = 5,62 Hz), 3,70 (2,0H, s a), 4,23 (2,0H, s), 4,65 (2,0H, d, J = 5,54 Hz), 6,32 (1,0H, d, J = 2,85 Hz), 6,38 (1,0H, dd, J = 3,27,

1,76 Hz), 6,79-6,87 (2,0H, m), 7,32-7,44 (1,0H, m), 7,48 (1,0H, dd, J = 1,93, 0,76 Hz), 8,29 (1,0H, s), 10,34 (1,0H, t, J = 7,00 Hz).

Ejemplo N-81)

5 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 1-furan-2-ilmetil-5-hidroxi-4,6-dioxo-3-(3-propoxy-propil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 0,92 (3,0H, t, J = 7,39 Hz), 1,53-1,65 (2,0H, m), 1,92-2,03 (2,0H, m), 3,39 (2,0H, t, J = 6,71 Hz), 3,55 (2,0H, t, J = 5,54 Hz), 3,71 (2,0H, s a), 4,24 (2,0H, s), 4,61-4,85 (2,0H, m), 4,66 (2,0H, d, J = 5,88 Hz), 6,33 (1,0H, d, J = 3,36 Hz), 6,39 (1,0H, s a), 6,80-6,91 (2,0H, m), 7,33-7,44 (1,0H, m), 7,49 (1,0H, s a), 8,30 (1,0H, s), 10,33-10,36 (1,0H, m a).

10 Ejemplo N-82)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-3-(2-metil-etil)-4,6-dioxo-1-(3-oxo-butil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

15 1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 2,22 (2H, t), 2,24 (3H, s), 2,74 (2H, a), 3,40 (3H, s), 3,68 (2H, t, J = 3,68 Hz), 3,78 (2H, t, J = 3,68 Hz), 4,68 (2H, s, J = 5,71 Hz), 4,77 (2H, a), 6,77-6,91 (2H, m), 7,36 (1,0 H, m), 8,40 (1,0H, s), 10,35 (1,0H, s), 11,66 (1,0H, a)

Ejemplo N-83)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 1-etil-5-hidroxi-3-(3-isopropil-propil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

20 1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,16 (6H, d, J = 6,2 Hz), 1,21 (3H, t, J = 7,22 Hz), 1,91-1,99 (2H, m), 3,15 (2H, c, J = 7,16 Hz), 3,58 (2H, t, J = 5,71 Hz), 3,59 (1H, c, J = 6,2 Hz), 3,70 (2H, t, J = 6,71 Hz), 4,71 (2H, d, J = 5,88 Hz), 4,74 (2H, a), 6,81-6,90 (2H, m), 7,38-7,46 (1H, m), 8,50 (1,0H, s), 10,43 (1H, s), 11,74 (1H, s).

Ejemplo N-84)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-4,6-dioxo-1-piridin-2-ilmetil-3-tiofen-2-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

25 1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 4,21 (2H, s), 4,64 (2H, d, J = 5,88 Hz), 4,79 (2H, s), 5,01 (1H, s), 6,82-6,86 (1,0H,m), 7,03 (1H, dd, J = 5,20, 3,53 Hz), 7,11-7,12 (1H, m), 7,20 (1H, d, J = 7,72 Hz), 7,36-7,38 (2,0H, m), 7,77 (1H, td, J = 7,68, 1,73 Hz), 8,28 (1H, s), 8,65 (1H, d, J = 5,04 Hz), 10,30 (1H, t, J = 6,04 Hz).

Ejemplo N-85)

30 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 3-furan-2-ilmetil-5-hidroxi-4,6-dioxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 4,24 (2H, s), 4,64 (2H, d, J = 5,88 Hz), 4,82 (2H, a), 4,85 (2H, s) 6,40 (1H, dd, J = 3,27, 1,93 Hz), 6,45 (1H, d, J = 3,36 Hz), 6,80-6,89 (2H, m), 7,27 (1H, d, J = 7,72 Hz), 7,34-7,39 (2H, m), 7,41-7,42 (1H, m), 7,77 (1H, td, J = 7,72, 1,68 Hz), 8,28 (1,0H, s), 8,65 (1H, d, J = 4,70 Hz), 10,30 (0,6H, t, J = 5,71 Hz).

Ejemplo N-86)

35 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 3-adamantan-1-ilmetil-5-hidroxi-4,6-dioxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,58-1,77 (15H, m), 2,03 (2H, s), 4,34 (2H, s), 4,64 (2H, d, J = 5,88 Hz), 4,80 (2H, a), 6,79-6,88 (2H, m), 7,33-7,40 (3H, m), 7,78 (1H, dt, J = 7,55, 1,68 Hz), 8,32 (1H, s), 8,63-8,66 (1H, m), 10,36 (1H, t, J = 5,88 Hz), 11,73 (1H, a).

40 Ejemplo N-87)

Éster dietílico de ácido {2-[7-(2,4-difluoro-bencilcarbamoil)-5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-1-il]-etil}-fosfónico

45 1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,37 (6H, t, J = 7,14 Hz), 2,00 (2H, s), 3,34 (2H, a) 3,41 (3H, s), 3,66 (2H, a), 3,74 (2H, a), 4,15 (4H, c, J = 7,14 Hz), 4,67 (2H, d, J = 6,04 Hz), 4,82 (2H, s), 6,79-6,88 (2,1H, m), 7,37-7,42 (1,0H, m), 8,51 (1,0H, s), 10,36 (1,0H, t, J = 5,91 Hz), 11,58 (1H, a).

Ejemplo N-88)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 3-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-5-hidroxi-4,6-dioxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

5 1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 4,18 (2H, s), 4,64 (2H, d, J = 5,88 Hz), 4,69 (2H, a), 4,73 (2H, s), 6,01 (2H, s), 6,80 (1H, s), 6,83-6,88 (2H, m), 7,21 (1H, d, J = 7,72 Hz), 7,32-7,45 (3H, m), 7,75 (1H, td, J = 7,68, 1,79 Hz), 8,30 (1H, s), 8,63 (1H, d, J = 5,04 Hz), 10,32 (1H, t, J = 5,88 Hz).

Ejemplo N-89)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 3-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-5-hidroxi-4,6-dioxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

10 1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 3,22 (2H, t, J = 8,73 Hz), 4,19 (2H, s), 4,60 (2,0H, t, J = 8,64 Hz), 4,73 (4H, s), 6,75 (1H, d, J = 7,39 Hz), 6,78-6,87 (2H, m), 7,07 (1H, d, J = 8,06 Hz), 7,17-7,22 (2H, m), 7,31-7,41 (2H, m), 7,78 (1H, t, J = 7,30 Hz), 8,24 (1H, s), 8,63 (1H, d, J = 4,70 Hz), 10,29 (1H, t, J = 8,73 Hz), 11,78 (1H, a).

Ejemplo N-90)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-5-hidroxi-4,6-dioxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

15 1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 4,23 (3H, s), 4,27 (4H, s), 4,62 (2H, d, J = 6,04 Hz), 4,71 (4H, s), 6,78-6,87 (5H, m), 7,22 (1H, d, J = 7,72 Hz), 7,34-7,42 (2H, m), 7,79 (1H, d, J = 6,71 Hz), 8,23 (1H, s), 8,65 (1H, d, J = 4,87 Hz), 10,30 (1H, d, J = 6,04 Hz), 11,81 (1H, a).

Ejemplo N-91)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 3-[1,4]dioxan-2-ilmetil-5-hidroxi-4,6-dioxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

20 1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 3,32-3,98 (9H, m), 4,43 (2H, a), 4,63 (2H, d, J = 5,87 Hz), 4,94 (2H, a), 6,80-6,88 (2H, m), 7,32-7,45 (3H, m), 7,86 (1H, t, J = 8,73 Hz), 8,27 (1H, s), 8,66 (1H, d, J = 4,87 Hz), 10,30 (1,0H, d, J = 5,87 Hz), 11,60 (1H, a).

Ejemplo N-92)

25 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 1-(2-Dietilamino-etil)-5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,03 (6,0H, t, J = 7,05 Hz), 2,56 (4H, c, J = 7,23 Hz), 2,66 (2H, t, J = 4,89 Hz), 3,16 (2H, a), 3,38 (3H, s), 3,65 (2H, t, J = 5,20 Hz), 3,76 (2H, a), 4,66 (2H, d, J = 5,87 Hz), 4,90 (2H, s), 6,79-6,88 (2H, m), 7,35-7,43 (1H, m), 8,54 (1H, s), 10,40 (1,0H, t, J = 5,79 Hz).

30 Ejemplo N-93)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-3-(3-isopropil-propil)-4,6-dioxo-1-prop-2-inil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

35 1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,13 (6H, d, J = 6,04 Hz), 1,91-1,99 (2H, m), 2,55 (1H, t, J = 2,52 Hz), 3,54 (2H, t, J = 5,71 Hz), 3,58 (1H, t, J = 6,21 Hz), 3,70 (2H, t, J = 6,71 Hz), 3,94 (2H, d, J = 2,35 Hz), 4,67 (2H, d, J = 5,87 Hz), 4,85 (2H, s), 6,79-6,88 (2H, m), 7,36-7,44 (1H, m), 8,57 (1H, s), 10,38 (1H, a), 11,74 (1H, a).

Ejemplo N-94)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 1-(4-etil-4-hidroxi-hexil)-5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

40 1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 0,89 (6H, t, J = 7,39 Hz), 1,50 (4H, c, J = 7,39 Hz), 1,46-1,57 (4H, m), 3,09 (2H, a), 3,39 (3H, s), 3,66 (2H, t, J = 4,12 Hz), 3,74 (2H, a), 4,67 (2H, d, J = 5,54 Hz), 4,80 (2H, a), 6,80-6,87 (2H, m), 7,36-7,43 (1H, m), 8,50 (1H, s), 10,41 (1,0H, t, J = 5,54 Hz), 11,60 (1H, a).

Ejemplo N-95)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-3-(3-isopropoxipropil)-4,6-dioxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

45 1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,13 (6H, d, J = 6,13 Hz), 1,92-2,01 (2H, m), 3,52-3,60 (3H, m), 3,75 (2H, a), 4,36 (2H, a), 4,66 (2H, d, J = 5,88 Hz), 4,81 (2H, a), 6,81-6,90 (2,0H, m), 7,35-7,43 (3H, m), 7,77-7,84 (1H, m), 8,36 (1,0H, s), 8,66 (1H, d, J = 4,03 Hz), 10,38 (1H, s), 11,87 (1H, a).

## Ejemplo N-96)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-3-(2-metoxietil)-4,6-dioxo-1-tiazol-4-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 5 1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 3,39 (3H, s), 3,70 (2H, t, J = 4,53 Hz), 3,83 (2H, t, J = 4,03 Hz), 4,43 (2H, a), 4,65 (2H, d, J = 5,88 Hz), 4,90 (2H, a), 6,81-6,88 (2H, m), 7,34-7,42 (1H, m), 8,23 (1H, s), 8,90 (1H, d, J = 1,51 Hz), 10,32 (1H, t, J = 5,21 Hz), 11,68 (1H, a).

## Ejemplo N-97)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-3-(2-metoxietil)-1-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 10 1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 3,34 (3H, s), 3,66 (2H, t, J = 4,50 Hz), 3,75 (2H, a), 4,44 (2H, a), 4,62 (2H, d, J = 5,95 Hz), 4,89 (2H, a), 6,78-6,85 (2H, m), 7,31-7,38 (1H, m), 8,39 (1H, s), 8,80 (1H, s), 10,25 (1H, t, J = 5,64 Hz).

## Ejemplo N-98)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-3-(2-metoxietil)-1-(2-metiltiazol-4-ilmetil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 15 1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 2,74 (3H, s), 3,35 (3H, s), 3,65 (2H, t, J = 4,50 Hz), 3,76 (2H, t, J = 4,27 Hz), 4,27 (2H, a), 4,60 (2H, d, J = 5,80 Hz), 4,86 (2H, a), 6,76-6,85 (2H, m), 6,98 (1H, s), 7,29-7,37 (1H, m), 8,16 (1,0H, s), 10,26 (1H, t, J = 5,95 Hz), 11,65 (1H, a).

## Ejemplo N-99)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 1-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilmetil)-5-hidroxi-3-(2-metoxietil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 20 1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 2,26 (3H, s), 2,31 (3H, s), 3,35 (3H, s), 3,63 (3H, a), 3,97 (3H, a), 4,62 (2H, d, J = 5,64 Hz), 4,75 (2H, a), 6,77-6,86 (2H, m), 7,31-7,39 (1H, m), 8,21 (1H, s), 10,22 (1H, t, J = 5,64 Hz), 11,57 (1H, a).

## Ejemplo N-100)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 1-ciclopropilmetil-5-hidroxi-3-(3-isopropoxipropil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 25 1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 0,00 (2H, a), 0,58 (2H, a), 0,84-0,97 (1H, m), 1,10 (3H, s), 1,12 (3H, s), 1,86-1,94 (2H, m), 2,91 (2H, a), 3,47-3,57 (3H, m), 3,65 (2H, a), 4,64 (2H, d, J = 5,80 Hz), 4,77 (2H, a), 6,76-6,85 (2H, m), 7,32-7,40 (1H, m), 8,52 (1H, s), 10,38 (1H, t, J = 5,80 Hz), 11,70 (1H, a).

## Ejemplo N-101)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-3-(3-isopropoxipropil)-1-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 30 1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,13 (6H, d, J = 6,04 Hz), 1,93-2,01 (2H, m), 3,4-3,59 (3H, m), 3,75 (2H, a), 4,49 (2H, a), 4,67 (2H, d, J = 5,54 Hz), 4,86 (2H, a), 6,82-6,89 (2H, m), 7,37-7,45 (1H, m), 8,48 (1H, s), 8,85 (1H, s), 10,32 (1H, a).

## Ejemplo N-102)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-3-(3-isopropoxipropil)-1-(2-metoxietil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 35 1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,13 (6H, d, J = 6,04 Hz), 1,88-1,97 (2H, m), 3,25 (2H, a), 3,38 (3H, s), 3,52 (2H, t, J = 5,54 Hz), 3,56-3,60 (2H, m), 3,67 (2H, a), 4,67 (2H, d, J = 6,21 Hz), 4,82 (2H, a), 6,79-6,88 (2H, m), 7,35-7,43 (1H, m), 8,51 (1H, s), 10,42 (1H, t, J = 6,04 Hz), 11,79 (1H, a).

## 40 Ejemplo N-103)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-3-(3-isopropoxipropil)-4,6-dioxo-1-tiazol-4-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 45 1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,12 (6H, d, J = 6,04 Hz), 1,91-2,00 (2H, m), 3,52-3,59 (3H, m), 3,74 (2H, a), 4,40 (2H, a), 4,64 (2H, d, J = 5,71 Hz), 4,82 (2H, a), 6,80-6,87 (2H, m), 7,31-7,41 (1H, m), 8,26 (1H, s), 8,89 (1H, s), 10,34 (1H, t, J = 5,71 Hz), 11,84 (1H, a).

## Ejemplo N-104)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 1-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilmetil)-5-hidroxi-3-(3-isopropoxipropil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

5 1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,09 (6H, d, J = 6,21 Hz), 1,87-1,95 (2H, m), 2,30 (3H, s), 3,34 (3H, s), 3,49-3,57 (3H, m), 3,99 (2H, a), 4,65 (2H, d, J = 5,71 Hz), 4,65 (2H, a), 6,79-6,89 (2H, m), 7,34-7,42 (1H, m), 8,29 (1H, s), 10,29 (1H, t, J = 5,71 Hz), 11,77 (1H, a).

Ejemplo N-105)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-3-(3-isopropoxipropil)-1-(3-metoxipropil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

10 1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,14 (6H, d, J = 6,04 Hz), 1,78 (2H, a), 1,88-1,97 (2H, m), 3,17 (2H, t, J = 6,71 Hz), 3,35 (3H, s), 3,46-3,58 (5H, m), 3,68 (2H, a), 4,66 (2H, d, J = 6,04 Hz), 4,71 (2H, a), 6,80-6,87 (2,4H, m), 7,36-7,44 (1H, m), 8,46 (1H, s), 10,41 (1H, t, J = 6,71 Hz), 11,75 (1H, a).

Ejemplo N-106)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-3-(3-isopropoxipropil)-1-(5-metilisoxazol-3-ilmetil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

15 1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,10 (6H, d, J = 6,04 Hz), 1,88-1,96 (2H, m), 2,50 (3H, s), 3,50-3,56 (3H, m), 3,71 (2H, a), 4,25 (2H, a), 4,66 (2H, d, J = 6,21 Hz), 4,66 (2H, a), 6,79-6,89 (2H, m), 7,35-7,43 (1H, m), 8,48 (1H, s), 10,37 (1H, t, J = 6,21 Hz), 11,85. (1H, a).

Ejemplo N-107)

20 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-3-isopropil-4,6-dioxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,30 (6H, d, J = 6,71 Hz), 4,27 (2H, a), 4,60 (2H, d, J = 5,80 Hz), 4,76 (2H, s), 4,90 (1H, c, J = 6,71 Hz), 6,75-6,84 (2H, m), 7,28-7,37 (3H, m), 7,77 (1H, dd, J = 8,54, 6,86 Hz), 8,22 (1H, s), 8,61 (1H, d, J = 4,12 Hz), 10,31 (1H, t, J = 6,71 Hz), 11,89 (1H, a).

Ejemplo N-108)

25 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-3-isopropil-1-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,32 (6H, d, J = 6,71 Hz), 4,35 (2H, a), 4,62 (2H, d, J = 5,80 Hz), 4,78 (2H, a), 4,92 (1H, c, J = 6,79 Hz), 6,76-6,85 (2H, m), 7,31-7,39 (1H, m), 8,43 (1H, s), 8,82 (1H, s), 10,27 (1H, t, J = 6,79 Hz).

Ejemplo N-109)

30 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 1-furan-3-ilmetil-5-hidroxi-3-(3-isopropoxipropil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,09 (6H, d, J = 6,10 Hz), 1,83-1,91 (2H, m), 3,48-3,55 (3H, m), 3,62 (2H, a), 4,06 (2,5H, s), 4,62 (2H, d, J = 5,80 Hz), 4,62 (2H, a), 6,45 (1H, s), 6,76-6,84 (2H, m), 7,31-7,39 (3H, m), 7,48 (1H, d, J = 1,68 Hz), 8,38 (1H, s), 10,33 (1H, t, J = 5,80 Hz), 11,75 (2H, a).

35 Ejemplo N-110)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 1-furan-3-ilmetil-5-hidroxi-3-(3-metoxipropil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

40 1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,85-1,94 (2H, m), 3,30 (3H, s), 3,46 (2H, t, J = 5,64 Hz), 3,61 (2H, a), 4,05 (2H, a), 4,62 (2H, d, J = 5,80 Hz), 4,62 (2H, a), 6,45 (1H, d, J = 1,07 Hz), 6,76-6,85 (2H, m), 7,30-7,40 (3H, m), 7,48 (1H, t, J = 1,68 Hz), 8,37 (1H, s), 10,31 (1H, t, J = 5,80 Hz), 11,70 (1H, a).

Ejemplo N-111)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 3-(2-etoxietil)-5-hidroxi-1-(5-metilisoxazol-3-ilmetil)-4,6-dioxo-2, 3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

45 1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,15 (3,0H, t, J = 7,02 Hz), 2,46 (3H, s), 3,48 (2,4H, c, J = 7,02 Hz), 3,65 (2H, t, J = 4,12 Hz), 3,75 (2H, a), 4,23 (2H, a), 4,63 (2H, d, J = 5,95 Hz), 4,74 (2H, a), 6,09 (1H, s), 6,76-6,85 (2H, m), 7,31-7,39 (1H, m), 8,40 (1H, s), 10,31 (1H, t, J = 5,95 Hz), 11,66 (1H, a).

Ejemplo N-112)



2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-3-isopropil-1-(5-metilisoxazol-3-ilmetil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

5 1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,33 (6H, d, J = 7,22 Hz), 2,52 (3H, s), 4,22 (2H, a), 4,67 (2H, d, J = 5,88 Hz), 4,67 (2H, a), 4,91 (1H, c, J = 7,22 Hz), 6,15 (1H, s), 6,80-6,90 (2H, m), 7,36-7,44 (1H, m), 8,48 (1H, s), 10,38 (1H, t, J = 5,54 Hz), 11,89 (1H, a).

Ejemplo N-113)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 1-furan-3-ilmetil-hidroxi-4,6-dioxo-3-[(S)-1-(tetrahydrofuran-2-il)metil]-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

10 1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,93-2,03 (3H, m), 2,09-2,18 (1H, m), 3,19 (1H, a), 3,76-3,84 (1H, m), 3,87-3,94 (1H, m), 4,02-4,17 (4H, m), 4,66 (2H, d, J = 5,54 Hz), 4,66 (1H, a), 4,89 (1H, a), 6,49 (1H, s), 6,80-6,89 (2H, m), 7,35-7,44 (2H, m), 7,54 (1H, s), 8,38 (1H, s), 10,35 (1H, a), 11,67 (1H, a).

Ejemplo N-114)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-1-(5-metilisoxazol-3-ilmetil)-4,6-dioxo-3-tiofen-2-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

15 1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 2,47 (3H, s), 4,12 (2H, a), 4,65 (2H, d, J = 5,54 Hz), 4,65 (2H, a), 4,96 (2H, a), 6,01 (1H, s), 6,79-6,88 (2H, m), 7,01 (1H, dd, J = 5,20, 3,36 Hz), 7,10 (1H, d, J = 2,85 Hz), 7,21-7,41 (2H, m), 8,41 (1H, s), 10,31 (1H, a), 11,56 (1H, a).

Ejemplo N-115)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 3-furan-2-ilmetil-5-hidroxi-1-(5-metilisoxazol-3-ilmetil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

20 1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 2,48 (3H, s), 4,17 (2H, a), 4,67 (2H, d, J = 6,21 Hz), 4,73 (2H, a), 4,81 (2H, a), 6,07 (1H, s), 6,40 (1H, dd, J = 3,36, 1,85 Hz), 6,45 (1H, d, J = 3,36 Hz), 6,81-6,90 (2H, m), 7,35-7,43 (2H, m), 8,44 (1H, s), 10,32 (1H, a), 11,58 (1H, a).

Ejemplo N-116)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 1-furan-3-ilmetil-5-hidroxi-4,6-dioxo-3-[(R)-1-(tetrahydrofuran-2-il)metil]-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

25 1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,93-2,03 (3H, m), 2,09-2,18 (1H, m), 3,19 (1H, a), 3,76-3,84 (1H, m), 3,87-3,94 (1H, m), 4,02-4,17 (4H, m), 4,66 (2H, d, J = 5,54 Hz), 4,66 (1H, a), 4,89 (1H, a), 6,49 (1H, s), 6,80-6,89 (2H, m), 7,35-7,44 (2H, m), 7,54 (1H, s), 8,38 (1H, s), 10,35 (1H, a), 11,67 (1H, a).

30 Ejemplo N-117)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 1-furan-2-ilmetil-5-hidroxi-3-(3-isopropoxipropil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

35 1H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,12 (6H, d, J = 6,04 Hz), 1,90-1,98 (2H, m), 3,51-3,59 (3H, m), 3,70 (2H, a), 4,24 (2H, s), 4,65 (2H, d, J = 5,71 Hz), 4,70 (2H, a), 6,32 (1H, d, J = 3,19 Hz), 6,37-6,39 (1H, m), 6,79-6,88 (2H, m), 7,34-7,42 (1H, m), 7,48 (1H, d, J = 1,68 Hz), 8,30 (1H, s), 10,35 (1H, a), 11,80 (2H, a).

Ejemplo N-118)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-3-(3-metoxi-propil)-4,6-dioxo-1-tiofen-2-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

40 RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,85 (2H, m), 3,24 (3H, s), 3,40 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,54 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,46 (2H, d), 4,47 (2H, s), 4,98 (2H, s a), 6,98-7,59 (6H, m), 7,81 (1H, s), 10,17 (1H, t, J = 5,9 Hz), 11,86 (1H, s).

Ejemplo N-119)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-1-metil-4,6-dioxo-3-(3-propoxi-propil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

45 RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,85 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,49 (2H, c, J = 7,1 Hz), 1,82 (2H, t, J = 6,7 Hz), 2,87 (3H, s), 3,29 (2H, t, J = 10 Hz), 3,42 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,51-3,55 (2H, m), 4,53 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,80 (2H, s), 7,08 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,24 (1H, s), 7,40 (1H, d, J = 7,1 Hz), 8,27 (1H, s), 10,37 (1H, s).

Ejemplo N-120)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 3-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-5-hidroxi-1-metil-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,69 (3H, s), 3,16 (2H, t, J = 8,8 Hz), 4,54 (6H, m), 4,76 (2H, s), 6,73 (1H, d, J = 8,06 Hz), 7,10 (2H, m), 7,23 (2H, m), 7,39 (1H, m), 8,22 (1H, s), 10,35 (1H, s).

5 Ejemplo N-121)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-1-metil-4,6-dioxo-3-(tetrahidro-furan-3-ilmetil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,61 (1H, m), 1,91-2,01 (1H, m), 2,61 (1H, m), 2,88 (3H, s), 3,42-3,51 (6H, m), 4,54 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,84 (2H, s), 7,04-7,10 (1H, m), 7,20-7,28 (1H, m), 7,41 (1H, m), 8,25 (1H, s), 10,38 (1H, s).

10 Ejemplo N-122)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 3-Furan-3-ilmetil-5-hidroxi-1-metil-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,72 (3H, s), 4,52 (2H, s), 4,56(2H, s), 4,80 (1H, s), 6,54 (1H, s), 7,06 (1H, td, J = 8,5, 2,6 Hz), 7,20-7,29 (1H, m), 7,40 (1,0H, dd, J = 15,4, 8,6 Hz), 7,67 (1H, s), 7,75 (1H, s), 8,24 (1H, s), 10,30 (1H, t, J = 6,0 Hz).

15 Ejemplo N-123)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 3-(2,3-dihidro-benzofuran-2-ilmetil)-5-hidroxi-1-metil-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,82 (3H, s), 3,01 (1H, dd, J = 16,2, 6,6 Hz), 3,56-3,85 (2H, m), 4,50 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,78-5,12 (4H, m), 6,77-6,86 (2H, m), 7,03-7,12 (2H, m), 7,24 (2H, m), 7,40 (1H, dd, J = 15,3, 8,6 Hz), 8,21 (1H, s), 10,39 (1H, s), 11,59 (1H, s a).

20

Ejemplo N-124)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-1-metil-4,6-dioxo-3-(3-fenoxi-propil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,06 (2H, dd, J = 10,6, 4,0 Hz), 2,88 (3H, s), 3,65 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,04 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,53 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,84 (2H, s), 6/90-7,30 (m, 8H), 8,26 (1H, s), 10,36 (1H, s).

25

Ejemplo N-125)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-1-metil-4,6-dioxo-3-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,24 (2H, m), 1,58 (1H, d, J = 12,4 Hz), 1,91 (1H, m), 2,91 (3H, s), 3,36 (4H, m), 3,85 (2H, d, J = 9,4 Hz), 4,53 (2H, d, J = 5,5 Hz), 4,83 (2H, s), 7,06 (1H, dd, J = 9,5, 7,1 Hz), 7,19-7,27 (1H, m), 7,40 (1H, dd, J = 15,4, 8,6 Hz), 8,29 (1H, s), 10,35 (1H, t, J = 5,5 Hz).

30

Ejemplo N-126)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-1-metil-4,6-dioxo-3-(2-propoxi-etil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,84 (3H, t, J = 7,8 Hz), 1,48 (2H, m), 2,87 (3H, s), 3,35 (2H, m), 3,60 (2H, m), 4,53 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,83 (2H, s), 7,09 (1H, m), 7,26 (1H, m), 7,41 (1H, m), 8,28 (1H, s), 10,34 (1H, t, J = 5,7 Hz), 11,73 (1H, s a).

35

Ejemplo N-127)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-1-metil-4,6-dioxo-3-(2-fenoxi-etil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,87 (3H, s), 3,89 (2H, s), 4,21 (2H, t, J = 4,7 Hz), 4,53 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,95 (2H, s), 7,18 (8H, m), 8,31 (1H, s), 10,32 (1H, t, J = 6,0 Hz).

40

Ejemplo N-128)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 3-(3-etoxi-propil)-5-hidroxi-1-metil-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,08 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,82 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,87 (3H, s), 3,42 (4H, m), 3,53 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,53 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,82 (2H, s), 7,06 (1H, m), 7,24 (1H, m), 7,40 (1H, m), 8,30 (1H, s), 10,33 (1H, t, J = 6,0 Hz).

Ejemplo N-129)

- 5 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 3-(2-dimetilamino-etil)-5-hidroxi-1-metil-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,10 (6H, s), 2,82 (3H, s), 3,59 (2H, s), 4,54 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,85 (2H, s), 7,04-7,10 (1H, m), 7,25 (1H, m), 7,41 (1H, m), 8,31 (1H, s), 10,32 (1H, t, J = 5,9 Hz), 11,81 (1H, s a).

Ejemplo N-130)

- 10 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-3-(3-metoxi-propil)-4,6-dioxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,81-1,90 (2H, m), 3,24 (3,6H, s), 3,39 (2H, t, J = 7,13 Hz), 3,55 (2H, t, J = 7,13 Hz), 4,35 (2H, s), 4,47 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,93 (2H, s), 7,04-7,10 (1H, m), 7,19-7,36 (3H, m), 7,50 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,81 (2H, td, J = 7,6, 1,7 Hz), 8,49 (1H, dd, J = 4,9, 0,8 Hz), 10,18 (1H, t, J = 6,0 Hz), 11,80 (1H, s a).

- 15 Ejemplo N-131)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-3-(3-metoxi-propil)-4,6-dioxo-1-prop-2-inil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 20 RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,85 (2H, m), 3,22 (3H, s), 3,38 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,51 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,53 (1H, s), 4,12 (2H, s), 4,54 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,93 (2H, s), 7,07 (1H, m), 7,20-7,28 (1 H, m), 7,40 (1H, dd, J = 15,36, 8,64 Hz), 8,34 (1H, s), 10,28 (1H, t, J = 5,9 Hz), 11,79 (1H, s a).

Ejemplo N-132)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 3-(2-etoxi-etil)-5-hidroxi-4,6-dioxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 25 RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,07 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,39-3,70 (6H, m), 4,36 (2H, s), 4,47 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,97 (2H, s), 7,04-7,10 (1H, m), 7,19-7,36 (3H, m), 7,50 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,77 (1H, s), 7,81 (1H, t, J = 8,0, 2,2 Hz), 8,49 (1H, dd, J = 4,9, 0,8 Hz), 10,16 (1H, t, J = 5,9 Hz), 11,73 (1H, s).

Ejemplo N-133)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 3-(3-etoxi-propil)-5-hidroxi-4,6-dioxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 30 RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,08 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,80-1,89 (2H, m), 3,39-3,45 (4H, m), 3,56 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,35 (2H, s), 4,46 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,93 (1H, s), 7,06 (1H, dt, J = 11,6, 4,3 Hz), 7,27 (3H, m), 7,49 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,80 (2H, td, J = 7,7, 1,8 Hz), 8,48 (1H, d, J = 4,0 Hz), 10,17 (1H, t, J = 5,9 Hz), 11,81 (1H, s).

Ejemplo N-134)

- 35 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 1-ciclopropilmetil-5-hidroxi-3-(3-metoxi-propil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,00 (2H, m), 0,37 (2H, s), 0,88 (1H, m), 1,76-1,85 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,49 (2H, dd, J = 13,7, 6,4 Hz), 4,53 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,89 (2H, s), 7,06 (1H, m), 7,24 (1H, m), 7,39 (1H, m), 8,30 (1H, s), 10,30 (1H, t, J = 5,9 Hz).

Ejemplo N-135)

- 40 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-3-(3-metoxi-propil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,76-1,85 (2H, m), 3,16 (3H, s), 3,21 (3H, s), 3,33 (6H, m), 3,49 (2H, dd, J = 12,2, 5,0 Hz), 4,53 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,84 (2H, s), 7,02-7,09 (1H, m), 7,20-7,27 (1H, m), 7,38 (1H, dd, J = 15,3, 8,6 Hz), 8,20 (1H, s), 10,34 (1H, s).

- 45 Ejemplo N-136)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-1,3-bis-(3-metoxi-propil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,66 (2H, m), 1,76-1,85 (2H, m), 3,0 (2H, m), 3,18 (3H, s), 3,23 (3H, s), 3,35-3,62 (6H, m), 4,53 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,87 (2H, s), 7,04-7,10 (1H, m), 7,21-7,28 (1H, m), 7,36-7,44 (1H, m), 8,19 (1H, s), 10,33 (1H, t, J = 5,5 Hz).

Ejemplo N-137)

- 5 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-3-((S)-2-metoxi-1-metil-etil)-1-metil-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,15 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,78 (3H, s), 3,25 (3H, s), 3,33-3,43 (3H, m), 4,52 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,81 (2H, m), 7,05 (1H, td, J = 8,3, 2,1 Hz), 7,23 (1H; dt, J = 13,7, 5,2 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 15,3, 8,5 Hz), 8,23 (1H, s), 10,38 (1H, s), 11,82 (1H, s).

- 10 Ejemplo N-138)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-3-(3-metoxi-propil)-4,6-dioxo-1-tiazol-4-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 15 RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,88 (2H, m), 3,24 (3H, s), 3,40 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,56 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,42 (s, 2H), 4,45 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,96 (2H, s), 7,07 (1H, m), 7,19-7,27 (1H, m), 7,33 (1H, dd, J = 15,3, 8,6 Hz), 7,68 (1H, s), 7,69 (1H, s), 9,10 (1H, d, J = 1,7 Hz), 10,17 (1H, t, J = 6,0 Hz), 11,84 (1H, s).

Ejemplo N-139)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-3-((S)-2-metoxi-1-metil-etil)-4,6-dioxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 20 RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,20 (3H, s a), 3,25 (3H, s), 3,32 (2H, m), 3,44 (1H, m), 4,31 (1H, s a), 4,45 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,79 (1H, m), 4,95 (2H, s), 7,04-7,09 (1H, m), 7,19-7,34 (3H, m), 7,48 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,67 (1H, s), 7,80 (1H, td, J = 7,6, 1,8 Hz), 8,48 (1H, d, J = 4,0 Hz), 10,14 (1H, t, J = 6,0 Hz), 11,88 (1H, s).

Ejemplo N-140)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-3-((S)-2-metoxi-1-metil-etil)-1-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 25 RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,18 (3H, s a), 2,38 (3H, s), 3,21 (3H, s), 3,42-3,54 (3H, m), 4,30 (2H, s a), 4,50 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,82 (2H, m), 6,41 (1H, s), 7,04-7,09 (1H, m), 7,24 (1H, dt, J = 13,7, 5,3 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 15,4, 8,7 Hz), 8,00 (1H, s), 10,19 (1H, t, J = 6,0 Hz), 11,84 (1H, s).

Ejemplo N-141)

- 30 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-3-(3-metoxi-propil)-4,6-dioxo-1-tiofen-3-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,84 (2H, m), 3,25 (3H, s), 3,40 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,55 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,27 (2H, s), 4,48 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,84 (2H, s a), 7,04-7,39 (5H, m), 7,57 (1H, dd, J = 4,9, 2,9 Hz), 7,79 (1H, s), 10,19 (1H, t, J = 5,9 Hz), 11,85 (1H, s).

Ejemplo N-142)

- 35 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-3-(3-isopropoxi-propil)-4,6-dioxo-1-tiofen-3-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,46 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,76-1,84 (2H, m), 3,49 (4H, m), 4,26 (2H, s), 4,47 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,83 (2H, m), 7,03-7,39 (6H, m), 7,56 (1H, dd, J = 5,0, 2,9 Hz), 7,80 (1H, s), 10,19 (1H, t, J = 5,9 Hz), 11,90 (1H, s).

Ejemplo N-143)

- 40 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-3-((S)-2-metoxi-1-metil-etil)-4,6-dioxo-1-tiofen-3-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,19 (3H, s), 3,27 (3H, s), 3,37-3,62 (3H, m), 4,21 (2H, s), 4,46 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,74-4,90 (2H, m), 7,02-7,35 (5H, m), 7,57 (1H, dd, J = 5,0, 2,9 Hz), 7,68 (1H, s), 10,16 (1H, t, J = 5,9 Hz), 11,92 (1H, s).

Ejemplo N-144)

- 45 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-4,6-dioxo-1-piridin-2-ilmetil-3-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,26 (2H, m), 1,61 (2H, d, J = 12,4 Hz), 1,95 (1H, m), 3,23 (4H, m), 3,85 (2H, d, J = 9,7 Hz), 4,37 (2H, s), 4,47 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,96 (2H, s a), 7,07 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,29 (3H, m), 7,54 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,82 (1H, s), 7,85 (1H, s), 8,52 (1H, d, J = 3,9 Hz), 10,18 (1H, t, J = 6,0 Hz), 11,80 (1H, s).

Ejemplo N-145)

- 5 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-4,6-dioxo-3-[3-(2-oxo-1-il)-propil]-1-tiofen-3-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,76-1,98 (4H, m), 2,22 (2H, t, J = 8,1 Hz), 3,22-3,44 (6H, m), 4,28 (2H, s), 4,47 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,95 (2H, s a), 7,02-7,38 (5H, m), 7,56 (1H, dd, J = 5,0, 2,9 Hz), 7,76 (1H, s), 10,16 (1H, t, J = 6,0 Hz), 11,82 (1H, s).

- 10 Ejemplo N-146)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 1-etil-5-hidroxi-3-((S)-2-metoxi-1-metil-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 15 RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,06 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,15 (3H, d, J = 6,9 Hz), 3,05 (2H, m), 3,26 (3H, s), 3,43-3,56 (3H, m), 4,55 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,75 (1H, m), 4,84 (2H, s), 7,08 (1H, td, J = 8,6, 2,6 Hz), 7,21-7,29 (1H, m), 7,42 (1H, dd, J = 15,4, 8,6 Hz), 8,23 (1H, d, J = 13,6 Hz), 10,31 (1H, t, J = 5,8 Hz), 11,85 (1H, s).

Ejemplo N-147)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 3-[1,4]dioxan-2-ilmetil-1-etil-5-hidroxi-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 20 RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,10-3,78 (3H, m), 3,07-3,75 (11H, m), 4,51 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,84 (2H, s), 7,05-7,11 (1H, m), 7,21-7,28 (1H, m), 7,41 (1H, dd, J = 15,4, 8,6 Hz), 8,20 (1H, s), 10,35 (1H, t, J = 6,0 Hz).

Ejemplo N-148)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-3-(tetrahidro-piran-4-ilemtil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 25 RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,15-1,29 (2H, m), 1,57 (2H, d, J = 12,4 Hz), 1,91 (1H, m), 3,19 (3H, s), 3,25 (8H, m), 3,84 (2H, d, J = 11,3 Hz), 4,51 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,90 (2H, s a), 7,06 (1H, dt, J = 11,6, 4,2 Hz), 7,20-7,27 (1H, m), 7,39 (1H, dd, J = 15,4, 8,6 Hz), 8,26 (1H, s), 10,28 (1H, t, J = 6,0 Hz), 11,73 (1H, s).

Ejemplo N-149)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 3-[1,4]dioxan-2-ilmetil-5-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 30 RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,20 (3H, s), 3,40-3,79 (13H, m), 4,53 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,89 (2H, m), 7,03-7,44 (3H, m), 8,25 (1H, s), 10,28 (1H, t, J = 6,0 Hz), 11,58 (1H, s).

Ejemplo N-150)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-4,6-dioxo-3-(3-propoxi-propil)-1-tiofen-3-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

- 35 RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,84 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,48 (2H, td, J = 14,0, 7,2 Hz), 1,82 (2H, m), 3,31 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,42 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,55 (2H, s), 4,26 (2H, s), 4,47 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,68-5,00 (2H, s a), 7,02-7,39 (5H, m), 7,56 (1H, dd, J = 4,9, 2,9 Hz), 7,79 (1H, s), 10,18 (1H, t, J = 6,0 Hz), 11,87 (1H, s).

Ejemplo N-151)

- 40 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-4,6-dioxo-3-(2-propoxi-etil)-1-tiofen-3-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,84 (3H, s), 1,48 (2H, s), 3,64 (4H, m), 4,26 (2H, s), 4,47 (2H, s), 7,25-7,37 (5H, m), 7,56 (1H, s), 7,76 (1H, s), 10,17 (1H, s), 11,79 (1H, s).

Ejemplo Q-16)

- 45 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 1-acetil-5-hidroxi-3-(2-isopropoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

1H-RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 1,18 (6,0H, d, J = 6,21 Hz), 2,23 (3,0H, s), 3,59-3,67 (4,0H, m), 3,96 (1,0H, s a), 4,67 (2,0H, d, J = 5,71 Hz), 4,95-5,11 (2,0H, m), 6,80-6,88 (2,0H, m), 7,35-7,45 (1,0H, m), 8,47 (1,0H, s), 10,21 (1,0H, t, J = 7,00 Hz).

Ejemplo Q-17)

5 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 1-acetil-5-hidroxi-3-(3-isopropoxipropil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

1H-RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 1,12 (6H, d, J = 6,21 Hz), 1,88-1,96 (2H, m), 2,15 (3H, s), 3,49-3,59 (3H, m), 3,58 (1H, a), 4,67 (2H, d, J = 5,87 Hz), 4,93 (1H, a), 5,63 (1H, a), 6,81-6,89 (2H, m), 7,36-7,44 (1H, a), 8,51 (1H, s), 10,22 (1H, t, J = 5,87 Hz), 11,62 (1H, a).

Ejemplo Q-18)

10 2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 1-acetil-5-hidroxi-4,6-dioxo-3-[(R)-1-(tetrahidrofuran-2-il)metil]-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,47-1,59 (1H, m), 1,79-1,99 (3H, m), 2,51 (3H, s), 3,40-3,49 (1H, m), 3,64-3,73 (2H, m), 3,77-3,85 (1H, m), 4,06 (1H, a), 4,55 (2H, d, J = 5,64 Hz), 5,37 (1H, a), 5,63 (1H, a), 7,07 (1H, t, J = 8,54 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 16,40, 6,02 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 15,56, 8,54 Hz), 8,32 (1H, s), 10,20 (1H, t, J = 5,72 Hz), 11,38 (1H, a).

15 Ejemplo Q-19)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 1-acetil-5-hidroxi-3-((S)-2-metoxi-1-metil-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,16 (3H, s a), 2,27 (3H, s a), 3,24 (3H, s), 3,38 (2H, m), 4,54 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,67 (1H, s a), 5,12 (1H, s a), 5,68 (1H, s a), 7,03-7,44 (3H, m), 8,28 (1H, s), 10,28 (1H, s).

20 Ejemplo Q-20)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 1-acetil-5-hidroxi-4,6-dioxo-3-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

25 RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,21 (2H, m), 1,52 (2H, m), 1,89 (1H, m), 2,25 (3H, s a), 3,21 (4H, m), 3,84 (2H, d, J = 9,0 Hz), 4,54 (2H, d, J = 5,88 Hz), 5,31-5,65 (2H, m), 7,04-7,10 (1H, is), 7,20-7,28 (1H, m), 7,41 (1H, dd, J = 15,3, 8,6 Hz), 8,38 (1H, s), 10,22 (1H, t, J = 5,8 Hz), 11,44 (1H, s).

Ejemplo Q-21)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 1-acetil-3-[1,4]dioxan-2-ilmetil-5-hidroxi-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

30 RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,30 (3H, s), 3,19-3,77 (9H, m), 4,54 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,31-5,44 (2H, m), 7,04-7,45 (3H, m), 8,25 (1H, s), 10,27 (1H, s).

Ejemplo Q-22)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 1-acetil-5-hidroxi-3-(3-metoxi-propil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

35 RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,79 (2H, m), 2,24 (3H, m), 3,21 (3H, s), 3,52 (2H, m), 4,54 (2H, d, J = 5,5 Hz), 5,24-5,61 (2H, m), 7,06 (1H, m), 7,24 (1H, m), 7,41 (1H, m), 8,37 (1H, s), 10,26 (1H, s).

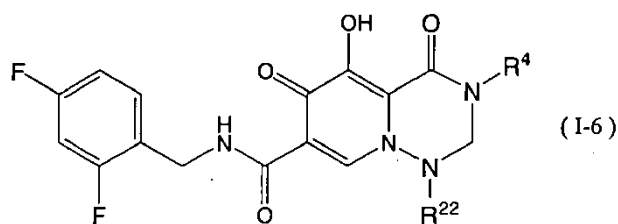
Ejemplo Q-23)

2,4-Difluoro-bencilamida de ácido 1-acetil-5-hidroxi-4,6-dioxo-3-[(S)-1-(tetrahidrofuran-2-il)metil]-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triacin-7-carboxílico

40 RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,47-1,59 (1H, m), 1,79-1,99 (3H, m), 2,51 (3H, s), 3,40-3,49 (1H, m), 3,64-3,73 (2H, m), 3,77-3,85 (1H, m), 4,06 (1H, a), 4,55 (2H, d, J = 5,64 Hz), 5,37 (1H, a), 5,63 (1H, a), 7,07 (1H, t, J = 8,54 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 16,40, 6,02 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 15,56, 8,54 Hz), 8,32 (1H, s), 10,20 (1H, t, J = 5,72 Hz), 11,38 (1H, a).

La presente invención proporciona además el siguiente compuesto.

[Fórmula química 153]



En el Compuesto (I-6),  $R^4$  y  $R^{22}$  se seleccionan de los siguientes sustituyentes y la presente invención proporciona todos los compuestos que se forman a partir de esas combinaciones.

R4:

- 5 metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, 1-adamantilmetilo, 2-adamantilmetilo, dodecahedranometilo, metoxietilo, metoxipropilo, metoxietilo, metoxipropilo, metoxibutilo, etoxietilo, etoxipropilo, etoxibutilo, propoxietilo, propoxipropilo, propoxibutilo, fenilo, picolilo, piperonilmetilo, bencilo, dimetilaminoetilo, dietilaminoetilo, morfolinoetilo, fenoxietilo, fenoxipropilo, cubanometilo, tiofenometilo, furanometilo, tetrahidrofuranometilo, dioxanometilo, tetrahidropiranometilo, piridilo, tiazolmetilo, oxazolmetilo, 1,2,4-oxadiazolmetilo, 1,3,4-oxadiazolmetilo

R<sup>22</sup>:

- 15 metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, 1-adamantilmetilo, 2-adamantilmetilo, dodecahedranometilo, metoxietilo, metoxipropilo, metoxietilo, metoxipropilo, metoxibutilo, etoxietilo, etoxipropilo, etoxibutilo, propoxietilo, propoxipropilo, propoxibutilo, fenilo, picolilo, piperonilmetilo, bencilo, dimetilaminoetilo, dietilaminoetilo, morfolinoetilo, fenoxietilo, fenoxipropilo, cubanometilo, tiofenometilo, furanometilo, tetrahidrofuranometilo, dioxanometilo, tetrahidropiranometilo, piridilo, acetilo, metoxiacetilo, benzoilo, cianometilo, 2,2,2-trifluorometilo, triazolmetilo, tetrazolmetilo, tiazolmetilo, oxazolmetilo, 1,2,4-oxadiazolmetilo, 1,3,4-oxadiazolmetilo, neopentilo, carboranometilo, fluorometilo, dimetilurea, metanosulfonilo, bencenosulfonilo, tiofenosulfonilo, acetamidoetilo, alilo, propargilo, isoxazolmetilo, dimetilurea, crotilo, metoximetilo, 18-crownethermetilo, imidazolmetilo, metilpirrolmetilo

#### Ejemplo experimental 1

La actividad inhibidora de integrasa de HIV se investigó basándose en el siguiente método de ensayo.

#### Preparación de solución de DNA

- 25 Mediante el mismo método que se describe en el Ejemplo experimental 1 del documento WO 2004/024693, se prepararon una solución de DNA como sustrato (2 pmol/μl) y una solución de DNA elegido (5 pmol/μl). Después de que cada solución de DNA elegido se hirviera una vez, la temperatura se disminuyó lentamente para hibridar cadenas complementarias, lo que se usó. Cada secuencia de un DNA como sustrato y un DNA elegido es como se describe en el Ejemplo experimental.

#### (2) Medida de la velocidad de inhibición (valor de IC<sub>50</sub>)

- 30 Se disolvió estreptavidina (fabricada por Vector Laboratories) en una solución tamponadora de carbonato 0,1 M (composición: Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 90 mM, NaHCO<sub>3</sub> 10 mM) hasta una concentración de 40 μg/ml. Cada 50 μl de esta solución se añadieron a un pocillo de una inmunoplaaca (fabricada por NUNC) y esto se deja reposar a 4°C durante la noche para la adsorción. A continuación, cada pocillo se lavó con un tampón de fosfato (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) dos veces y 300 μl de un tampón de fosfato que contenía 1% de leche desnatada se añadió para bloquearlo durante 30 minutos. Además, cada pocillo se lavó dos veces con un tampón de fosfato, se añadieron 50 ml de una solución de DNA como sustrato (2 pmol/μl) para la adsorción a temperatura ambiente durante 30 minutos mientras se removía y esto se lavó dos veces con un tampón de fosfato y, a continuación, se destiló una vez.

- 40 A continuación, se añadieron a cada pocillo preparado como se describe anteriormente 12 μl de un tampón (composición: MOPS 150 mM (pH 7,2), MnCl<sub>2</sub> 75 mM, 2-mercaptoetanol 50 mM, glicerol al 25%, 500 μg/ml de albúmina de suero bovino-fracción V) y 51 μl de una solución de reacción preparada a partir de 39 ml de agua destilada. A continuación, se añadieron 9 μl de una solución de integrasa (30 pmol) y la mezcla se mezcló bien. Se añadieron a un pocillo como control negativo (NC, por sus siglas en inglés) 9 μl de una solución de dilución (composición: MOPS 20 mM (pH 7,2), glutamato potásico 400 mM, EDTA 1 mM, NP-40 al 0,1%, glicerol al 20%, DTT 1 mM, urea 4 M) y esto se mezcló bien usando un mezclador de placas.

Después de que la placa se incubara a 30°C durante 60 minutos, la solución de reacción se descartó, seguido por lavado con 250 μl de un tampón de lavado (composición: MOPS 150 mM (pH 7,2), 2-mercaptoetanol 50 mM, glicerol al 25%, 500 μg/ml de albúmina de suero bovino-fracción V) tres veces.

5 A continuación, a cada pocillo se añadieron 12 µl de un tampón (composición: MOPS 150 mM (pH 7,2), MgCl<sub>2</sub> 75 mM, 2-mercaptoetanol 50 mM, glicerol al 25%, 500 µg/ml de albúmina de suero bovino-fracción V) y 53 µl de una solución de reacción preparada a partir de 41 µl de agua destilada. Además, se añadieron a cada pocillo 6 µl de una solución de un compuesto de prueba en DMSO y se añadieron a un pocillo 6 µl de DMSO como un control positivo (PC, por sus siglas en inglés), seguido por mezclar bien usando un mezclador de placas. Después de que la placa se incubara a 30°C durante 30 minutos, se añadió 1 µl de un DNA elegido (5 pmol/µl) y esto se mezcló bien usando un mezclador de placas.

10 Después de que cada placa se incubara a 30°C durante 10 minutos, la solución de reacción se descartó, seguido por lavado con un tampón de fosfato dos veces. A continuación, un anticuerpo antidigoxigenina marcado con fosfatasa alcalina (fragmento Fab bovino: fabricado por Boehringer) se diluyó 2.000 veces con una solución de dilución de anticuerpo, se añadieron 100 µl del diluyente para la unión a 30°C durante 1 hora y esto se lavó sucesivamente dos veces con un tampón de fosfato que contenía Tween20 al 0,05% veces y una vez con un tampón de fosfato. A continuación, se añadieron 150 µl de un tampón colorante de fosfatasa alcalina (composición: fosfato de paranitrofenilo 10 mM (fabricado por Vector Laboratories), MgCl<sub>2</sub> 5 mM, NaCl 100 mM, Tris-HCl 100 mM (pH 9,5)) para reaccionar a 30°C durante 2 horas, se añadieron 50 µl de una solución de NaOH 1 N para detener la reacción, se midió la absorbancia (OD405 nm) de cada pocillo y se obtuvo una velocidad de inhibición (IC<sub>50</sub>) según la siguiente ecuación de cálculo.

$$\text{Velocidad de inhibición (\%)} = 100[1 - \{(C \text{ abs.} - NC \text{ abs.}) / (PC \text{ abs.} - NC \text{ abs.})\}]$$

C abs.: absorbancia del pocillo de compuesto

20 NC abs.: absorbancia de NC

PC abs.: absorbancia de PC

El presente compuesto mostraba la fuerte actividad inhibidora de integrasa contra HIV.

[Tabla 1]

Ej N°	IC50 (nM)
0-07	4,8
0-06	3,8
N-15	3,3
N-16	2,6

Ejemplo de formulación

25 El término "ingrediente activo" significa el presente compuesto, un tautómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

(Ejemplo de formulación 1)

Se prepara una cápsula de gelatina dura usando los siguientes ingredientes:

	dosis (mg/cápsula)
Ingrediente activo	250
Almidón (secado)	200
Estearato magnésico	10
Total	460 mg

(Ejemplo de formulación 2)

30 Se prepara un comprimido usando los siguientes ingredientes:



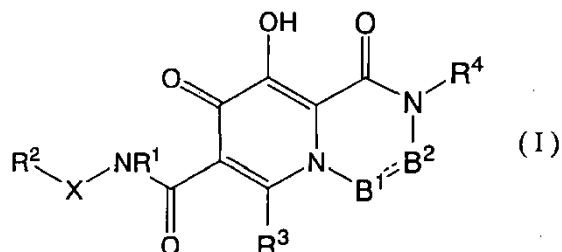
## ES 2 569 357 T3

	dosis (mg/comprimido)
Ingrediente activo	250
Celulosa (microcristalina)	400
Dióxido de silicio (de pirólisis)	10
Ácido esteárico	5
Total	665 mg

Los ingredientes se mezclan y se comprimen para obtener comprimidos, que pesan cada uno 665 mg.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:



en el que,

5 R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo inferior;

X es un enlace sencillo, un grupo heteroatómico seleccionado de O, S, SO, SO<sub>2</sub> y NH, o alquileo inferior o alquenileo inferior cada uno de los cuales puede estar interrumpido por el grupo heteroatómico;

R<sup>2</sup> es arilo opcionalmente sustituido;

10 R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenido inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alqueniolo inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, heterocicloxi opcionalmente sustituido o amino opcionalmente sustituido,

15 R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, alquenido inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, heterociclo-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, heterocicloxi opcionalmente sustituido, hidroxilo, amino opcionalmente sustituido, un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, arilo sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, aralquilo sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, hidroxilo sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, amino sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido o alquilo inferior sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido (el alquilo inferior puede estar interrumpido por un grupo heteroatómico seleccionado de O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>a</sup> (R<sup>a</sup> es hidrógeno o alquilo inferior), -N= y =N-);

la línea quebrada representa la presencia o ausencia de un enlace;

25 uno de B<sup>1</sup> y B<sup>2</sup> es CR<sup>20</sup>R<sup>21</sup> y otro es NR<sup>22</sup>, donde la línea quebrada representa la ausencia de un enlace;

cuando B<sup>2</sup> es NR<sup>22</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>22</sup> tomados juntos pueden formar heterociclo opcionalmente sustituido;

cuando B<sup>2</sup> es CHR<sup>21</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>21</sup> tomados juntos pueden formar heterociclo opcionalmente sustituido; o

B<sup>1</sup> y B<sup>2</sup> son cada uno independientemente C, CR<sup>23</sup> o N, donde B<sup>1</sup> y B<sup>2</sup> tomados juntos forman un heterociclo opcionalmente sustituido o un carbociclo opcionalmente sustituido;

30 R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup> son cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, alquenido inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alqueniolo inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, heterociclo-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, heterocicloxi opcionalmente sustituido, un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, arilo sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, aralquilo sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, hidroxilo sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, amino sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido o alquilo inferior sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido (el alquilo inferior puede estar interrumpido por un grupo heteroatómico seleccionado de O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup> (R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del mismo grupo de sustituciones que R<sup>4</sup>), -N= y =N-), hidroxilo, amino opcionalmente sustituido, alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilcarbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, alcoxi(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, aril-alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, ariloxycarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclo-alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, heterocicloxicarbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, tiourea sustituida o sulfonilo sustituido,

una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo,

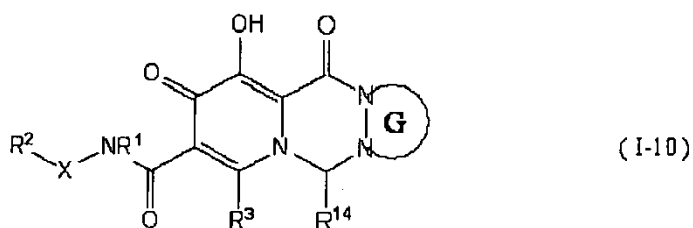
en donde dichos alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo(inferior) opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, ariloxi inferior opcionalmente sustituido, ariloxi-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, heterociclo-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, heterocicloxi inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilcarbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, alcoxi(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, aril-alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, ariloxycarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclo-alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, heterociclocyclocarbonilo opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, grupos carbociclo opcionalmente sustituido y heterociclo opcionalmente sustituido pueden estar sustituidos con de 1 a 4 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y seleccionados de hidroxilo, carboxilo, halógeno, halo-alquilo(inferior), halo-alcoxi(inferior), alquilo inferior, alqueno inferior, alqueno inferior, cicloalquilo, cicloalqueno, alcoxi inferior, alqueno inferior, alcoxi(inferior)-carbonilo, nitro, nitroso, amino opcionalmente sustituido, azido, arilo, aralquilo, ciano, isociano, isocianato, tiocianato, isotiocianato, mercapto, alquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, sulfamoilo, acilo, formiloxi, haloformilo, oxalo, tioformilo, tiocarboxi, ditiocarboxi, tiocarbamilo, sulfino, sulfo, sulfoamino, hidracino, azido, ureido, amidino, guanidino, ftalimido, oxo, un residuo de ácido fosfórico, alquilo inferior que está sustituido con un residuo de ácido fosfórico y puede estar interrumpido con un grupo o grupos heteroatómicos, arilo sustituido con un residuo de ácido fosfórico, aralquilo sustituido con un residuo de ácido fosfórico e hidroxilo-alquilo(inferior),

dichos amino opcionalmente sustituido o carbamoilo opcionalmente sustituido incluyen mono- o di-alquilo inferior, alquil(inferior)-carbonilo o alquil(inferior)-sulfonilo, bencilo, carbamoilalquilo, mono- o di- alquil(inferior)-carbamoilalquilo(inferior), hidroxilo-alquilo(inferior), heteroanillo-alquilo(inferior), alcoxycarbonil-alquilo(inferior), mono- o di-alquil(inferior)-amino-alquilo(inferior), alcoxi(inferior)-alquilo(inferior), acilo, alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, alcoxi(inferior)-alquil(inferior)-carbonilo, alquil(inferior)-carbamoil-alquil(inferior)-carbonilo, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, alquil(inferior)-sulfonilo opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior o halógeno, cicloalquilo, arilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior, alquil(inferior)-aminosulfonilo, alquil(inferior)-aminocarbonilo, cicloalquilcarbonilo, sulfamoilo opcionalmente sustituido, alquil(inferior)-carbonilamino, heteroanillo o amino opcionalmente sustituido y en donde en dichos grupos amino opcionalmente sustituido y carbamoilo opcionalmente sustituido, dos sustituyentes en el amino junto con el átomo de N próximo pueden formar un heteroanillo que contiene N que contiene opcionalmente S y/u O en el anillo y el anillo está opcionalmente sustituido con oxo (que puede ser un sustituyente en S) o hidroxilo,

y en donde dichos grupos alquilo inferior son grupos alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> lineales o ramificados, dichos grupos alqueno inferior son grupos alqueno C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> lineales o ramificados, dichos grupos alqueno inferior son grupos alqueno C<sub>2</sub> a C<sub>6</sub> lineales o ramificados y dichos grupos alqueno inferior son grupos alqueno C<sub>2</sub> a C<sub>6</sub> lineales o ramificados,

con la condición de que cuando B<sup>1</sup> y B<sup>2</sup> tomados juntos formen un carbociclo opcionalmente sustituido R<sup>23</sup> sea hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo(inferior) opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, ariloxi inferior opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, heterociclo-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, heterocicloxi inferior opcionalmente sustituido, hidroxilo, amino opcionalmente sustituido, alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilcarbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, alcoxi(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, aril-alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, ariloxycarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclo-alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, heterociclocyclocarbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, tiourea sustituida o sulfonilo sustituido.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 de la fórmula:



en el que,

el anillo G es heterociclo opcionalmente sustituido

R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo inferior;

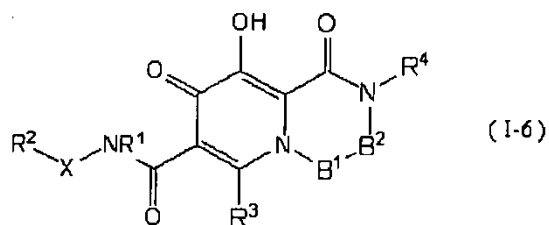
5 X es un enlace sencillo, un grupo heteroatómico seleccionado de O, S, SO, SO<sub>2</sub> y NH, o alquileo inferior o alqueniileo inferior cada uno de los cuales puede estar interrumpido por el grupo heteroatómico;

R<sup>2</sup> es arilo opcionalmente sustituido;

10 R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueniileo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alqueniiloxi inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, heterocicloxi opcionalmente sustituido o amino opcionalmente sustituido,

15 R<sup>14</sup> es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo(inferior) opcionalmente sustituido, alqueniileo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alqueniiloxi inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo(inferior) opcionalmente sustituido, heterocicloxi opcionalmente sustituido, un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, aralquilo sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, hidroxilo sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, amino sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido o alquilo inferior sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido (el alquilo inferior puede estar interrumpido por un grupo heteroatómico seleccionado de O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup> (R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del mismo grupo de sustituciones que R<sup>4</sup>), -N= y =N-), hidroxilo, amino opcionalmente sustituido, alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilcarbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, alcoxi(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, aril-alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, ariloxicarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, heterocicloxicarbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, tiourea sustituida o sulfonilo sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 de la fórmula:



30 en el que,

R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo inferior;

X es un enlace sencillo, un grupo heteroatómico seleccionado de O, S, SO, SO<sub>2</sub> y NH, o alquileo inferior o alqueniileo inferior cada uno de los cuales puede estar interrumpido por el grupo heteroatómico;

R<sup>2</sup> es arilo opcionalmente sustituido;

35 R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueniileo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alqueniiloxi inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, heterocicloxi opcionalmente sustituido o amino opcionalmente sustituido;

40 R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo(inferior) opcionalmente sustituido, alqueniileo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alqueniiloxi inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo(inferior) opcionalmente sustituido, heterocicloxi opcionalmente sustituido, hidroxilo, amino opcionalmente sustituido, un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, arilo sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, aralquilo sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, hidroxilo sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, amino sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido o alquilo inferior sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido (el alquilo inferior puede estar

interrumpido por un grupo heteroatómico seleccionado de O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>a</sup> (R<sup>a</sup> se selecciona de hidrógeno o alquilo inferior), -N= y =N-);

uno de B<sup>1</sup> y B<sup>2</sup> es CR<sup>20</sup>R<sup>21</sup> y otro es NR<sup>22</sup>;

5 R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> son cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo  
opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente  
sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente  
sustituido, aril-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente  
10 sustituido, heterociclo-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, heterocicloxi opcionalmente sustituido, hidroxilo,  
amino opcionalmente sustituido, alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilcarbonilo  
opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, alcoxi(inferior)-carbonilo  
opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, aril-alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente  
sustituido, ariloxycarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclo-  
15 alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, heterocicloxicarbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo  
opcionalmente sustituido, tiourea sustituida o sulfonilo sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable o un  
solvato del mismo.

4. Un compuesto según la reivindicación 3, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en el que  
B<sup>1</sup> es CR<sup>20</sup>R<sup>21</sup> y B<sup>2</sup> es NR<sup>22</sup>.

5. Un compuesto según la reivindicación 3, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en el que  
B<sup>1</sup> es NR<sup>22</sup> y B<sup>2</sup> es CR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>.

20 6. Un compuesto según la reivindicación 3, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en el que  
B<sup>1</sup> es NR<sup>22</sup> y B<sup>2</sup> es CH<sub>2</sub>.

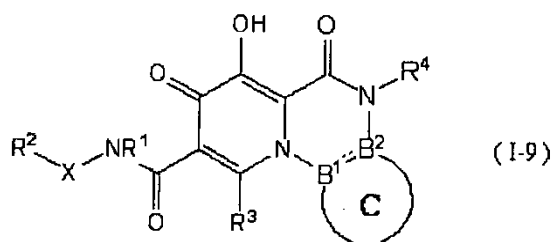
7. Un compuesto según la reivindicación 3, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en el que  
B<sup>1</sup> es NR<sup>22</sup> y R<sup>22</sup> es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior, cicloalquilo opcionalmente  
sustituido, cicloalquil-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo(inferior)  
25 opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, heterociclo-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido,  
alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, tiourea sustituida o sulfonilo  
sustituido y B<sup>2</sup> es CH<sub>2</sub>.

8. Un compuesto según la reivindicación 3, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en el que  
R<sup>4</sup> es alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquilo(inferior)  
30 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, heterociclo  
opcionalmente sustituido, o heterociclo-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido.

9. Un compuesto según la reivindicación 3, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en el que  
B<sup>1</sup> es NR<sup>22</sup>, R<sup>22</sup> es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido,  
cicloalquil-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo(inferior) opcionalmente  
sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, heterociclo-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, alquil(inferior)-  
35 carbonilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, tiourea sustituida o sulfonilo sustituido, B<sup>2</sup>  
es CH<sub>2</sub> y R<sup>4</sup> es alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquil-  
alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo(inferior) opcionalmente  
sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, heterociclo-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido.

40 10. Un compuesto según la reivindicación 3, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en el que  
B<sup>1</sup> es NR<sup>22</sup>, R<sup>22</sup> es hidrógeno, alquilo inferior (que puede estar sustituido con: amino, alquil(inferior)-amino, alcoxi  
inferior, ariloxi, ciano, halógeno, carbamoilo opcionalmente sustituido, acilamino, alqueno inferior o hidroxilo),  
cicloalquilo, cicloalquil-alquilo(inferior), fenilo opcionalmente sustituido, bencilo opcionalmente sustituido, heterociclo  
aromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterociclo-alquilo(inferior) de 5 a 6 miembros opcionalmente  
45 sustituido, alquil(inferior)-carbonilo (que puede estar sustituido con alcoxi inferior), benzoilo (que puede estar  
sustituido con alcoxi inferior), sulfonilo (que puede estar sustituido con alquilo inferior, arilo o heterociclo), B<sup>2</sup> es CH<sub>2</sub>  
y R<sup>4</sup> es alquilo inferior (que puede estar sustituido con amino, alquil(inferior)-amino, alcoxi inferior o ariloxi),  
cicloalquilo, cicloalquil-alquilo(inferior), fenilo opcionalmente sustituido, bencilo opcionalmente sustituido, heterociclo  
aromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido o heterociclo-alquilo(inferior) de 5 a 6 miembros  
50 opcionalmente sustituido.

11. Un compuesto según la reivindicación 1 de la fórmula:



en el que,

R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo inferior;

5 X es un enlace sencillo, un grupo heteroatómico seleccionado de O, S, SO, SO<sub>2</sub> y NH, o alquileo inferior o alqueniileo inferior cada uno de los cuales puede estar interrumpido por el grupo heteroatómico;

R<sup>2</sup> es arilo opcionalmente sustituido;

10 R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueniileo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alqueniiloxi inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, heterocicloxi opcionalmente sustituido o amino opcionalmente sustituido,

el anillo C es heterociclo opcionalmente sustituido o carbociclo opcionalmente sustituido;

B<sup>1</sup> y B<sup>2</sup> son independientemente C, CR<sup>23</sup> o N;

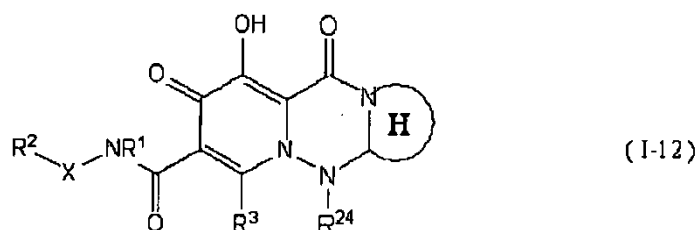
15 R<sup>23</sup> es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo(inferior) opcionalmente sustituido, alqueniileo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alqueniiloxi inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo(inferior) opcionalmente sustituido, heterocicloxi opcionalmente sustituido, hidroxilo, amino opcionalmente sustituido, alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilcarbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, alcoxi(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, aril-alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, ariloxycarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, heterocicloxi carbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, tiourea sustituida o sulfonilo sustituido,

la línea quebrada representa la presencia o ausencia de un enlace;

25 R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo(inferior) opcionalmente sustituido, alqueniileo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo(inferior) opcionalmente sustituido, heterocicloxi opcionalmente sustituido, hidroxilo, amino opcionalmente sustituido, un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, arilo sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, aralquilo sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, hidroxilo sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, amino sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido o alquilo inferior sustituido con un residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido (el alquilo inferior puede estar interrumpido por un grupo heteroatómico seleccionado de CO, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>a</sup> (R<sup>a</sup> se selecciona de hidrógeno o alquilo inferior), -N= y =N-);

o a una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

12. Un compuesto según la reivindicación 1 de la fórmula:



en el que,

R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo inferior;

X es un enlace sencillo, un grupo heteroatómico seleccionado de O, S, SO, SO<sub>2</sub> y NH, o alquileo inferior o alqueniileo inferior cada uno de los cuales puede estar interrumpido por el grupo heteroatómico;

5 R<sup>2</sup> es arilo opcionalmente sustituido;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueniileo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alqueniilo inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, heterocicloxi opcionalmente sustituido o amino opcionalmente sustituido,

10 el anillo H es heterociclo opcionalmente sustituido;

R<sup>24</sup> es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo(inferior) opcionalmente sustituido, alqueniileo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alqueniilo inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo(inferior) opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo(inferior) opcionalmente sustituido, heterocicloxi opcionalmente sustituido, hidroxilo, amino opcionalmente sustituido, alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilcarbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, alcoxi(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, aril-alquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, ariloxicarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquil(inferior)-carbonilo opcionalmente sustituido, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, tiourea sustituida o sulfonilo sustituido, o a una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en el que

a) R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo inferior;

25 b) X es alquileo inferior y R<sup>2</sup> es fenilo o fenilo sustituido con al menos halógeno; o

c) R<sup>3</sup> es hidrógeno.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

30 15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para el uso como un agente contra el HIV.