



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 550**

51 Int. Cl.:

**C07D 239/70** (2006.01) **A61P 31/12** (2006.01)  
**C07D 261/20** (2006.01) **C07D 275/04** (2006.01)  
**A61K 31/519** (2006.01) **A61P 31/14** (2006.01)  
**C07D 263/52** (2006.01) **C07D 277/60** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07855368 .2**

96 Fecha de presentación : **21.12.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2114903**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.11.2009**

54 Título: **Pirimidinonas bicíclicas y sus usos.**

30 Prioridad: **22.12.2006 AU 2006907283**  
**09.05.2007 AU 2007902479**  
**25.06.2007 AU 2007903401**  
**31.07.2007 AU 2007904114**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**11.05.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**11.05.2011**

73 Titular/es: **AVEXA LIMITED**  
**576 Swan Street**  
**Richmond, VIC 3121, AU**

72 Inventor/es: **Jones, Eric, Dale;**  
**Coates, Jonathan, Alan, Victor;**  
**Rhodes, David, Ian;**  
**Deadman, John, Joseph;**  
**Vandegraff, Nicholas, Andrew;**  
**Winfield, Lisa, Jane;**  
**Thienthong, Neeranat;**  
**Issa, William;**  
**Choi, Neil y**  
**MacFarlane, Katherine**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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

## CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a novedosos compuestos bicíclicos de pirimidinona y sus análogos para el tratamiento de infecciones víricas, particularmente infecciones por VIH.

## 5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El retrovirus denominado "virus de la inmunodeficiencia humana" o "VIH" es el agente etiológico de una compleja enfermedad que destruye progresivamente el sistema inmune. Se conoce esta enfermedad como síndrome de inmunodeficiencia adquirida o SIDA. Ya en diciembre de 2005 se estimaba que vivían en el mundo 40 millones de personas con VIH y se producían aproximadamente 3 millones de muertes al año.

10 Una característica de la replicación de los retrovirus incluye la transcripción inversa del genoma vírico en el ADN provírico y su integración en el genoma de la célula huésped. Estas etapas son necesarias para la replicación del VIH y están mediadas por unas enzimas codificadas por el virus, la transcriptasa inversa y la integrasa, respectivamente.

15 La infección por VIH sigue una ruta de unión de las partículas víricas a los receptores superficiales celulares y receptores simultáneos que da como resultado la fusión de las partículas víricas con la célula. Los contenidos de virus se liberan en el interior del citoplasma, en el que se produce la transcripción inversa del genoma de VIH. A través de una serie de etapas, se produce una copia de ADN provírico bicatenario. El ADN provírico se transporta al núcleo en un complejo conocido como complejo de preintegración (PIC) que contiene la integrasa y otras proteínas víricas y posiblemente celulares. Una vez en el interior del núcleo, el ADN provírico se integra en el genoma de la célula huésped mediante la acción de la integrasa. Una vez integrado, se puede producir la transcripción y la traducción del genoma vírico dando como resultado la producción de proteínas víricas y un nuevo genoma de ARN vírico. Estas proteínas y el genoma se ensamblan en la superficie celular y, dependiendo del tipo de célula, posiblemente en otros compartimentos membranosos intracelulares. Estas partículas infecciosas brotan a continuación fuera de la célula y durante, o poco después, este proceso madura en partículas de VIH infecciosas mediante la acción de la proteasa vírica.

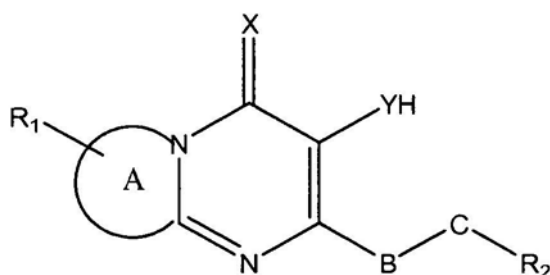
20 La integración del genoma provírico en el genoma de la célula huésped requiere la acción de una integrasa que lleva a cabo este proceso en al menos tres etapas, posiblemente cuatro. La primera etapa implica el ensamblaje del genoma vírico en un complejo de nucleoproteína estable, en segundo lugar, el procesamiento de dos nucleótidos procedentes de los extremos 3' del genoma para dar extremos escalonados con restos OH libres en 3' y en tercer lugar, la transferencia de estos extremos en el genoma de la célula huésped. La etapa final implica el relleno de huecos y la reparación del sitio de inserción en el genoma del huésped. Existen todavía algunas conjeturas sobre si la integrasa lleva a cabo esta etapa final o si se lleva a cabo por las enzimas de reparación celular.

25 En la actualidad, la infección por VIH se puede tratar con numerosos inhibidores existentes en el mercado que se dirigen a la transcriptasa inversa, la proteasa o la entrada en la célula. El tratamiento de la infección por VIH con estos, o con una combinación de estos fármacos, se sabe que es un tratamiento eficaz para el SIDA y enfermedades similares. Los inconvenientes de los inhibidores actuales incluyen la rápida aparición y aumento de incidencia de resistencia y los numerosos efectos secundarios y, por tanto, existe una necesidad de nuevos tipos de inhibidores que se dirijan a proteínas tales como la integrasa.

30 El documento WO 2006103399 se refiere a inhibidores de la integrasa de FHV e inhibidores de la replicación de FHV.

## RESUMEN DE LA INVENCION

40 En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o un hidrato, sal o profármaco del mismo en la que:



I

A es un resto aromático o heteroaromático monocíclico o bicíclico fusionado con el anillo que contiene nitrógeno;

X se selecciona entre el grupo que consiste en O y S;

Y se selecciona entre el grupo que consiste en O y S;

5 R<sub>1</sub> tiene 0-3 sustituyentes cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en CN, alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub>PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, -O-alquilo C<sub>1-10</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-10</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, halo, NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, alquilarilo, alquilheteroarilo, arilo, heteroarilo, -O-alquilarilo, SO<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>;

10 R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, CO<sub>2</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, C(O) alquil C<sub>1-4</sub> alquilo C<sub>1-10</sub>, C<sub>1-10</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -NH(CO)(CO)NH alquilo C<sub>1-4</sub>, o R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tomados conjuntamente con el nitrógeno unido forman un anillo heterocíclico de 5-7 miembros que contiene de cero a dos heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O o S, en el que S puede estar en el estado de oxidación S, S(O) o S(O)<sub>2</sub> y en el que dicho anillo heterocíclico se sustituye opcionalmente en los átomos de carbono o nitrógeno con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, arilo, C(O) alquilo C<sub>1-4</sub>, SO<sub>2</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, SO<sub>2</sub>H, alquilo C<sub>1-4</sub>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>; alquiloC<sub>1-4</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;

15 R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-4</sub> o R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> y junto con el nitrógeno unido forman un anillo heterocíclico de 5-7 miembros que contiene de cero a dos heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O o S, en el que S puede estar en el estado de oxidación S, S(O) o S(O)<sub>2</sub> y en el que dicho anillo heterocíclico se sustituye opcionalmente en los átomos de carbono o nitrógeno con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo y alquilo C<sub>1-4</sub>;

20 cuando R<sub>1</sub> es alquilarilo u -O-alquilarilo, el grupo arilo de dicho sustituyente alquilarilo se sustituye opcionalmente con un sustituyente seleccionado entre alquilo C<sub>1-10</sub>, -O-alquilo C<sub>1-10</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-10</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, halo, NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, alquilarilo, -O-alquilarilo, SO<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>

B está ausente o es -C(O)-;

C está ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -NH- y -NH-NH-C(O)-;

R<sub>2</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en heteroarilo y heterociclilo;

25 y en el que dicho profármaco comprende (i) un compuesto en el que un resto aminoácido, o una cadena de polipéptido o dos o más restos aminoácidos se unen covalentemente a un grupo amino, hidroxilo o de ácido carboxílico del compuesto de fórmula I, (ii) un compuesto en el que un carbonato, carbamato, amida o éster de alquilo se une covalentemente a un grupo amino, hidroxilo, o de ácido carboxílico del compuesto de fórmula I mediante la cadena secundaria del profármaco que contiene el carbono carbonilo, o (iii) un compuesto que comprende un derivado de fosfato de un compuesto de fórmula I unido mediante un enlace fósforo-oxígeno a un hidroxilo libre de los compuestos de fórmula I;

30 y en el que cada grupo alquilo, cicloalquilo, alquilarilo, arilo, heterociclilo, o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo C<sub>1-3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo C<sub>6</sub>, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C<sub>1-3</sub>OH, alquilarilo, OH, O alquilo C<sub>1-3</sub>O, halo, CN, NO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub> alquilo C<sub>1-3</sub>, CONH, CONH (alquilo C<sub>1-3</sub>), CON (alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, trifluorometilo, NH<sub>2</sub>, NH (alquilo C<sub>1-3</sub>) o N (alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub> y cada sustituyente alquilo, cicloalquilo, alquilarilo, arilo heterociclilo, o heteroarilo opcional puede estar también opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un compuesto del primer aspecto o una sal o profármaco del mismo para uso en el tratamiento o en la profilaxis de una infección vírica en un sujeto.

35 En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con el primer aspecto y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

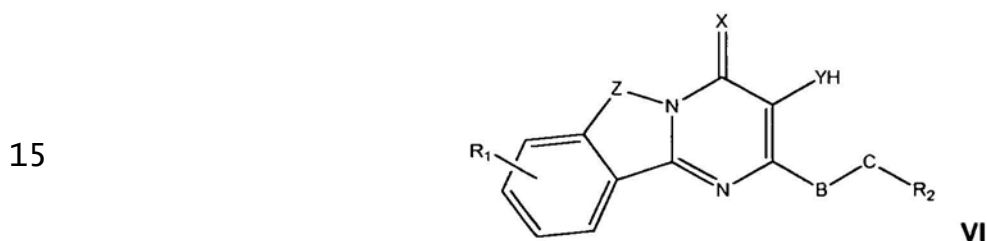
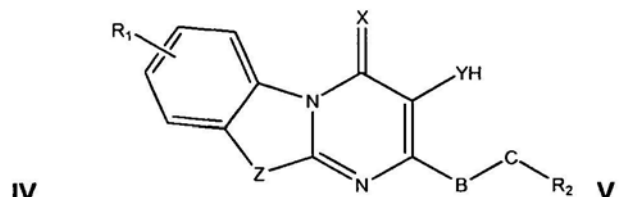
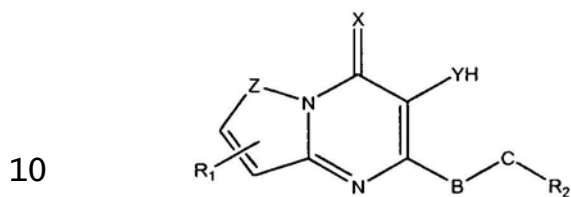
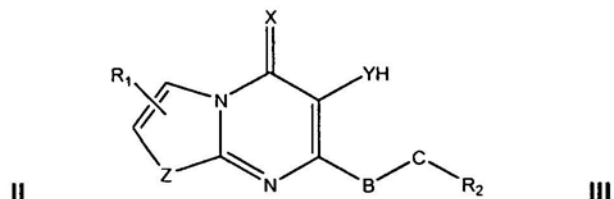
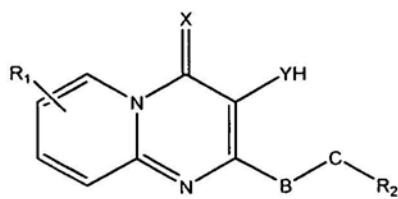
40 La Figura 1 muestra una tabla de actividad de los compuestos, que incluye los compuestos de acuerdo con la presente invención, en ensayos de transferencia de cadena usando la enzima integrasa de VIH natural y mutante. La enzima mutante incluye la mutación Q148k y es resistente a los inhibidores de la integrasa publicados tales como S-1360, Raltegravir (Merck MK-0518) y GS9137 (Gilead GS-9137).

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

45 En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I o un hidrato, sal o profármaco del mismo tal como se ha definido anteriormente en una forma preferida, R<sub>2</sub> se sustituye con arilo o alquilarilo.

En una forma preferida, alqueno C<sub>2-10</sub> es alilo.

En una forma preferida, el compuesto de fórmula I se selecciona entre el grupo que consiste en los compuestos de fórmula II, III, IV, V y VI:



En los compuestos de fórmula III, IV y V, Z es O, S o NR<sub>8</sub> en el que R<sub>8</sub> es H, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquil C<sub>1-10</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>alquilarilo, alquilheteroarilo, arilo y heteroarilo.

20 En una forma preferida, NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> es morfolina.

Preferiblemente, heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en tetrazol, triazol, pirazol, imidazol, oxazol, oxadiazol, tiazol, tiadiazol.

Preferiblemente, el compuesto se selecciona entre:

25 ácido 7-(3-cloro-2-fluoro-bencil)-3-hidroxi-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico; (1H-tetrazol-5-il)-amida; 7-(3-cloro-2-fluoro-bencil)-3-hidroxi-2-(2H-tetrazol-5-il)-pirido[1,2-a] pirimidin-4-ona; 7-(3-cloro-2-fluoro-bencil)-3-hidroxi-2-(2H-[1,2,4]triazol-3-carbonil)-pirido[1,2-a] pirimidin-4-ona; 7-(3-cloro-2-fluoro-bencil)-3-hidroxi-2-(1H-tetrazol-5-carbonil)-pirido[1,2-a] pirimidin-4-ona y 2-[5-(4-fluoro-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-hidroxi-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona.

30 En un segundo aspecto, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I o un derivado sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de una infección vírica en un sujeto.

Preferiblemente, la infección vírica del segundo aspecto es una infección por VIH o VIS.

35 Más preferiblemente, la infección por VIH o VIS comprende una cepa vírica resistente a otros inhibidores de la integrasa. Incluso más preferiblemente, la cepa vírica comprende la enzima integrasa de VIH con la mutación Q148K. Algunos de los compuestos de la presente invención han mostrado tener una actividad sorprendentemente mayor frente a la enzima integrasa de VIH (Q148K) que es resistente a los inhibidores de la integrasa publicados tales como S-1360, Raltegravir (Merck MK-0518) y GS9137 (Gilead GS-9137). Un compuesto que muestra una actividad particularmente elevada frente a Q148K es el compuesto del Ejemplo 6.13 (véase la Figura 1).

40 Se puede encontrar un ejemplo de una referencia bibliográfica de los perfiles de resistencia de Q148K en la 14ª CROI (Conferencia sobre Infecciones Retrovíricas y Oportunistas), Los Ángeles, 27 de febrero de 2007, de John Wai, Merck Research Labs, 'Next generation inhibitors of HIV-1 Integrase Strand Transfer: Structural diversity and resistance profiles.

Tal como se usa en el presente documento, el término "halo" o "halógeno" se refiere a flúor (fluoro), cloro (cloro), bromo (bromo) o yodo (yodo).

Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo" usado tanto solo como en términos de compuestos tales como NH(alquilo) o N(alquilo)<sub>2</sub>, se refiere según sea apropiado a grupos hidrocarburo monovalentes de cadena lineal o

ramificada, que tienen 1 a 3, 1 a 6, o 1 a 10 átomos de carbono. Por ejemplo, los grupos alquilo adecuados incluyen, pero no se limitan a metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, tercbutilo, pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 2-etilbutilo, n-hexilo, o 2, 3-, 4- o 5-metilpentilo.

5 Tal como se usa en el presente documento, el término "alqueno" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen uno o más dobles enlaces entre los átomos de carbono. Los grupos alqueno adecuados incluyen, pero no se limitan a, etenilo, alilo, propenilo, iso-propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo.

El término "cicloalquilo" tal como se usa en el presente documento, se refiere a grupos hidrocarburo cíclicos. Los grupos cicloalquilo adecuados incluyen, pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

10 El término "arilo" tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo aromático C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, por ejemplo, fenilo o naftilo.

El término "alquilarilo" incluye, por ejemplo, bencilo.

15 El término "heterociclo", cuando se usa solo o en palabras compuestas incluye restos hidrocarburo monocíclicos, policíclicos, fusionados o conjugados, preferiblemente C<sub>3</sub>-6, en los que uno o más átomos de carbono (y cuando sea apropiado, los átomos de hidrógeno unidos a los anteriores) se sustituyen por un heteroátomo de tal manera que proporcionan un resto no aromático. Los enlaces entre átomos pueden ser saturados o insaturados. Los heteroátomos adecuados incluyen, O, N y S. Cuando se sustituyen dos o más átomos de carbono, esto puede ser por dos o más del mismo heteroátomo o por diferentes heteroátomos. Los ejemplos adecuados de grupos heterocíclicos pueden incluir pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolino, quinolinilo, isoquinolinilo, tiomorfolina, dioxanilo, 2,2'-dimetil- [1,3]-dioxolanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo, tetrahidropirrolilo, etc.

20 El término "heteroarilo" incluye un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N y S. Los ejemplos adecuados de grupos heteroarilo incluyen furanilo, tiofenilo, triazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1, 2,4-triazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tioazolilo, tiadiazolilo, etc. El anillo heteroaromático puede estar fusionado a un anillo aromático o heteroaromático de 5 o 6 miembros para formar un sistema de anillo aromático bicíclico, por ejemplo, benzofurano.

25 A no ser que se defina de otra manera, cada grupo alquilo, cicloalquilo, alquilarilo, arilo, heterocíclico, o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-6, arilo C<sub>6</sub>, heterocíclico, heteroarilo, alquilo C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>OH, alquilarilo, OH, O alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halo, CN, NO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub> alquilo C<sub>1</sub>-3, CONH<sub>2</sub>, CONH (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), CON (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, trifluorometilo, NH<sub>2</sub>, NH (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o N (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. Por ejemplo, un grupo arilo opcionalmente puede ser un grupo 4-metilfenilo o 4-hidroxifenilo, y un grupo alquilo opcionalmente sustituido puede ser 2-hidroxietilo, trifluorometilo, o difluorometilo.

30 Cada sustituyente alquilo, cicloalquilo, alquilarilo, arilo, heterocíclico, o heteroarilo opcional puede estar también opcionalmente sustituido.

Los ejemplos de sustituyentes opcionales incluyen también grupos protectores de nitrógeno adecuados (véase "Protective Groups in Organic Synthesis" Theodora Greene y Peter Wuts, tercera edición, Wiley, Interscience, 1999).

35 Las sales del compuesto de fórmula I son preferiblemente farmacéuticamente aceptables, pero se apreciará que sales no farmacéuticamente aceptables están comprendidas dentro del alcance de la presente invención, debido a que éstas son útiles como intermedios en la preparación de las sales farmacéuticamente aceptables.

40 La expresión "derivado farmacéuticamente aceptable" puede incluir cualquier sal, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable, o cualquier otro compuesto que, tras la administración a un sujeto, sea capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de fórmula I o un metabolito o residuo del mismo antibacterialmente activo.

45 Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables tales como los ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, carbónico, bórico, sulfámico, y bromhídrico, o sales de ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables tales como los ácidos acético, propiónico, butírico, tartárico, maleico, hidroximaleico, fumárico, málico, cítrico, láctico, mícico, glucónico, benzoico, succínico, oxálico, fenilacético, metanosulfónico, toluenosulfónico, bencenosulfónico, salicílico, sulfanílico, aspártico, glutámico, edético, esteárico, palmítico, oleico, láurico, pantoténico, tánico, ascórbico y valérico.

50 Las sales de bases incluyen, pero no se limitan a, las formadas con cationes farmacéuticamente aceptables, tales como sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, cinc, amonio, alquilamonio tales como las sales formadas de trietil-amina, alcoxiamonio tales como aquellas formadas con etanolamina y las sales formadas de etilendiamina, colina o aminoácidos tales como arginina, lisina o histidina. Los expertos en la técnica conocen la información general sobre los tipos de sales farmacéuticamente aceptables y es como se describe en los textos generales tales como "Handbook of Pharmaceutical salts" P.H.Stahl, C.G.Wermuth, 1ª edición, 2002, Wiley-VCH.

Los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con agentes tales como haluro de alquilo inferior, tales como cloruros de metilo, etilo, propilo y butilo, bromuros y yoduros; dialquilsulfatos de tipo dimetil y dietil sulfato; y otros. Los

grupos hidroxilo se pueden esterificar con grupos que incluyen ácidos carboxílicos de alquilo inferior tales como ácido acético y ácido 2,2-dimetilpropiónico, o sulfonados con grupos que incluyen ácidos alquilsulfónicos, tales como ácido metilsulfónico (véase, por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 15.10).

5 Esta invención abarca también las composiciones farmacéuticas que contienen profármacos de los compuestos de fórmula I. Esta invención abarca también los procedimientos de tratamiento o prevención de una infección vírica en un sujeto mediante la administración de profármacos de los compuestos de la fórmula I. Los compuestos de fórmula I que tienen grupos amino, amido, hidroxilo o carboxílico libres se pueden convertir en profármacos.

10 Los profármacos incluyen compuestos en los que el resto aminoácido o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) restos aminoácidos que se unen covalentemente a los grupos amino, hidroxilo y carboxílico libres de los compuestos de fórmula I. Los restos aminoácidos incluyen los 20 aminoácidos que se producen naturalmente designados por símbolos de tres letras e incluyen también, 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona. Los profármacos incluyen también compuestos en los que los carbonatos, carbamatos, amidas y ésteres de alquilo se unen covalentemente a los anteriores sustituyentes de fórmula I mediante la cadena secundaria del profármaco que contiene el carbono carbonilo. Los profármacos incluyen también derivados de fosfato de compuestos de fórmula I (tales como ácidos, sales de ácidos, o ésteres) unidos mediante un enlace de fósforo-oxígeno a un hidroxilo libre de los compuestos de fórmula I.

15 Se reconocerá también que los compuestos de fórmula I pueden poseer centros asimétricos y son por tanto capaces de existir en más de una forma estereoisomérica. La invención se refiere también por tanto a compuestos en forma isomérica sustancialmente pura en uno o más centros asimétricos, por ejemplo, más de aproximadamente el 90%, por ejemplo, tal como aproximadamente el 95% o 97%, por ejemplo, o más de un 99% por ejemplo, así como las mezclas, que incluyen las mezclas racémicas de los mismos. Dichos isómeros pueden prepararse mediante síntesis asimétrica, usando por ejemplo intermedios quirales, o mediante resolución quiral.

20 En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con el primer aspecto y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 Las composiciones de la presente invención pueden contener otros agentes terapéuticos tal como se describe a continuación, y se pueden formular, por ejemplo, empleando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo adecuado al modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, ligantes, conservantes, estabilizantes, aromas, etc.) de acuerdo con las técnicas tales como las que se conocen en la materia de la formulación farmacéutica.

30 Se pueden administrar los compuestos de la presente invención por cualquier medio adecuado, por ejemplo, parenteralmente, tal como mediante inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, o intracisternal o técnicas de infusión (por ejemplo, como disoluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estériles).

35 Las formulaciones farmacéuticas incluyen aquellas para la administración oral, rectal, nasal, tópica (que incluye bucal y sublingual), vaginal o parenteral (que incluye intramuscular, subcutánea e intravenosa) o en una forma adecuada para la administración mediante inhalación o insuflación. Los compuestos de la invención, junto con un adyuvante, vehículo o diluyente convencionales, se puede poner de esta manera en la forma de composiciones farmacéuticas y dosificaciones unitarias de las mismas, y se pueden emplear en dicha forma como sólidos, tal como comprimidos o cápsulas rellenas, o bien líquidos como disoluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas con las mismas, todas para uso oral, en la forma de supositorios para la administración rectal; o en la forma de disoluciones inyectables estériles para uso parenteral (incluyendo el subcutáneo).

40 Además de los primates, tales como seres humanos, se pueden tratar de acuerdo con el procedimiento de la presente invención una variedad de otros mamíferos. Se pueden tratar, por ejemplo, mamíferos que incluyen, pero no se limitan a, vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, cobayas, ratas u otras especies de bovinos, ovinos, equinos, caninos, felinos, roedores o murinos. Sin embargo, se puede practicar también el procedimiento en otras especies, tales como especies de aves (por ejemplo, pollos).

45 Los sujetos tratados en el procedimiento anterior son mamíferos, que incluyen, pero no se limitan a, vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, cobayas, ratas u otras especies de bovinos, ovinos, equinos, caninos, felinos, roedores o murinos y preferiblemente un ser humano, varón o mujer.

50 El término "cantidad eficaz" significa la cantidad de la composición sujeto que estimulará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano, que está siendo buscado por el investigador, veterinario, doctor en medicina u otro especialista.

55 Como entenderán los expertos en la materia de tratamiento de las infecciones víricas, y particularmente, de las infecciones por VIH, el término "tratamiento" no significa necesariamente que la infección vírica se cure completamente. El término "tratamiento" abarca cualquier reducción en la carga vírica y/o la inhibición de la replicación en el sujeto que está siendo tratado.

Se pretende que el término "composición" tal como se usa en el presente documento abarque un producto que comprende

los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea resultado, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con el resto de ingredientes de la formulación y no perjudicial para el receptor de la misma.

5 Debe entenderse que los términos "administración de" y/o "administrar un" compuesto significan proporcionar un compuesto de la invención al individuo que necesita tratamiento.

10 Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de esta invención pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de la farmacopea. Todos los procedimientos incluyen la etapa de llevar el principio activo en asociación con el vehículo que constituye uno o más ingredientes adicionales. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan uniforme e íntimamente llevando el principio activo en asociación con un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente dividido o ambos, y a continuación, si es necesario, conformando el producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica, el principio activo objeto se incluye en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o estado de las enfermedades. Tal como se usa en el presente documento, el término "composición", se pretende que abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea resultado, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

15 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de una suspensión acuosa u oleaginosas inyectables estériles. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando aquellos agentes de dispersión o humectantes adecuados y los agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran agua, disolución de Ringer y disolución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente como disolvente o medio de suspensión aceites fijos estériles. Con este fin, se puede emplear aceite fijo blando que incluye mono o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

20 La composición farmacéutica y el procedimiento de la presente invención pueden comprender además otros compuestos terapéuticamente activos que se aplican normalmente en el tratamiento de las dolencias patológicas anteriormente mencionadas. Un técnico normalmente experto en la materia puede realizar la selección de los agentes apropiados para uso en la terapia de combinación, de acuerdo con los principios farmacéuticos convencionales. La combinación de agentes terapéuticos puede actuar sinérgicamente para llevar a cabo el tratamiento o la prevención de los diversos trastornos descritos anteriormente. Usando este enfoque, se puede ser capaz de conseguir la eficacia terapéutica con dosificaciones más bajas de cada agente, reduciendo de esta manera el potencial de efectos secundarios adversos.

25 Cuando se emplean otros agentes terapéuticos en combinación con los compuestos de la presente invención, se pueden usar, por ejemplo, en las cantidades que se señalan en la Physician Desk Reference (PDR) o como determina de otra manera un técnico normalmente experto en la materia.

30 En el tratamiento o prevención de las dolencias que requieren la inhibición de VIH o la inhibición de la enzima integrasa de VIH, un nivel de dosificación apropiado será generalmente de aproximadamente 0,01 a 500 mg por kg del peso corporal del paciente por día, que se pueden administrar en dosis individuales o múltiples. Preferiblemente, el nivel de dosificación será aproximadamente de 0,1 a aproximadamente 250 mg/kg por día, más preferiblemente aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg por día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser aproximadamente de 0,01 a 250 mg/kg por día, aproximadamente de 0,05 a 100 mg/kg por día, o aproximadamente de 0,1 a 50 mg/kg por día. Dentro de este intervalo, la dosificación puede ser de 0,05 a 0,5, 0,5 a 5 o 5 a 50 mg/kg por día. Para la administración oral, se proporcionan las composiciones preferiblemente en forma de comprimidos que contienen 1,0 a 1000 miligramos del principio activo, particularmente 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0, y 1000,0 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que se está tratando. Los compuestos se pueden administrar en una pauta de 1 a 4 veces por día, preferiblemente una o dos veces por día.

35 Se entenderá, sin embargo, que se pueden variar el nivel de dosis específica y la frecuencia de dosificación de cualquier paciente particular y esto dependerá de una variedad de factores entre los que se incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de este compuesto, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el modo y el tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad de la dolencia concreta, y la terapia que experimenta el huésped.

40 Con el fin de que se pueda comprender con más claridad la naturaleza de la presente invención, se describirán ahora las formas preferidas de la misma por referencia a los siguientes Ejemplos no limitantes.

**EJEMPLOS**

Procedimientos

Condiciones del HPLC: Todas las medidas de HPLC se realizaron en un instrumento Waters 2690 Alliance System.

**Procedimiento 1**

5 Columna: columna Waters Exterra C18 (n° de pieza 186000410) a 30° C, caudal 0,4 ml/min, espectro medido a 254 Nm

Tampones: Tampón A: agua 100%, Tampón B: acetonitrilo 100%, Tampón C: TFA acuoso al 2%

Gradiente: (curva de gradiente lineal 6)

5 min	2 min	0,25 min	2,75 min
85%A10%B5%C → 0%A95%B5%C → 0%A95%B5%C → 85%A10%B5%C → 85%A10%B5%C			

**10 Procedimiento 2**

Columna: columna Merck C18 Chromolith (n° de pieza 1.02129.0001) a 30° C, caudal 4 ml/min, espectro medido a 254 nM

Tampones: Tampón A: agua 100%, Tampón B: acetonitrilo 100%, Tampón C: TFA acuoso al 2%

Gradiente: (curva de gradiente lineal 6)

2 min	1 min	0,15 min	0,85 min
92%A3%B5%C → 80%A15%B5%C → 80%A15%B5%C → 92%A3%B5%C → 92%A3%B5%C			

15

**Procedimiento 3**

Columna: columna Merck C18 Chromolith (n° de pieza 1.02129.0001) a 30° C, caudal 4 ml/min, espectro medido a 254 nM

Tampones: Tampón A: agua 100%, Tampón B: acetonitrilo 100%, Tampón C: TFA acuoso al 2%

Gradiente: (curva de gradiente lineal 6)

2,3 min	0,7min	0,15 min	0,85 min
85%A10%B5%C → 45%A50%B5%C → 45%A50%B5%C → 85%A10%B5%C → 85%A10%B5%C			

20

**Procedimiento 4**

Columna: columna Merck C18 Chromolith (n° de pieza 1.02129.0001) a 30° C, caudal 4 ml/min, espectro medido a 254 nM

Tampones: Tampón A: agua 100%, Tampón B: acetonitrilo 100%, Tampón C: TFA acuoso al 2%

Gradiente: (curva de gradiente lineal 6)

2,3 min	0,7min	0,15 min	0,85 min
70%A25%B5%C → 20%A75%B5%C → 70%A25%B5%C → 70%A25%B5%C → 70%A25%B5%C			

25

**Procedimiento 5**

Columna: columna Phenomenex Gemini C18 (n° de pieza 344382-3) a 30° C, caudal 0,4 ml/min, espectro medido a 254 nM

Tampones: Tampón A: agua 100%, Tampón B: acetonitrilo 100%, Tampón C: TFA acuoso al 2%

Gradiente: (curva de gradiente lineal 6)

5 min	1min	0,25 min	3,75 min
49%A40%B1%C → 4%A95%B1%C → 4%A95%B1%C → 49%A50%B1%C → 49%A50%B1%C			

30

**Procedimiento 6**

Columna: columna Phenomenex Gemini C18 (n° de pieza 344382-3) a 30° C, caudal 0,4 ml/min, espectro medido a 254 nM

Tampones: Tampón A: agua 100%, Tampón B: acetonitrilo 100%, Tampón C: TFA acuoso al 2%

Gradiente: (curva de gradiente lineal 6)

35



4 min                      1min                      0,25 min                      4,75 min

69%A30%B1%C → 39%A60%B1%C → 39%A60%B1%C → 69%A30%B1%C → 69%A30%B1%C

**Procedimiento 7**

*Columna:* columna Waters Symmetry® C18 (nº de pieza WAT045905) a 25° C, caudal 1 ml/min, espectro medido a 254 nM

5 *Tampones:* Tampón A: acetonitrilo 100%, Tampón B: TFA acuoso al 0,1 %

*Gradiente:* (curva de gradiente lineal 6)

5 min                      10min                      10 min

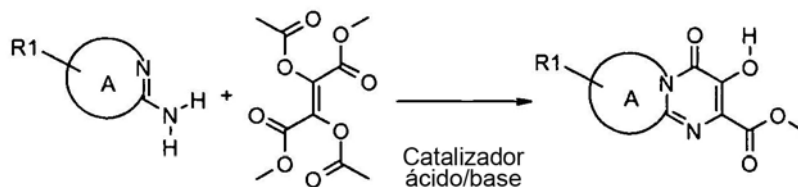
10%A90%B → 10%A90%B → 100%A0%B → 100%A0%B

**Esquema general 1:**

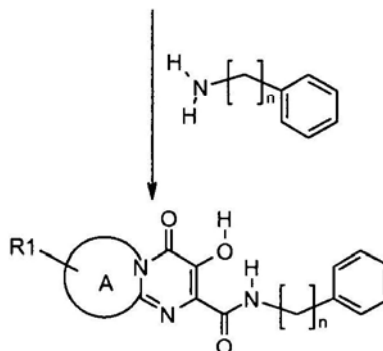
10 **Síntesis**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

15



20



25

Procedimiento general 1: Adaptación de preparaciones orgánicas y Procedimientos Internacionales, 22(4). 1990. 532-534

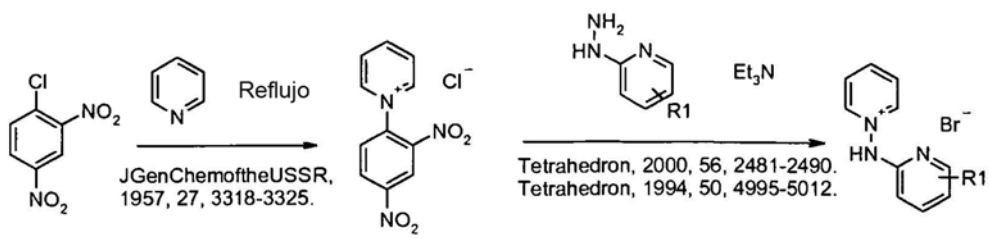
30

El aminocompuesto se hace reaccionar como en el esquema 1 con el derivado de fumarato o análogos de fumarato adecuados, en el que por ejemplo, los grupos acetilo se pueden sustituir con otros grupos salientes tales como tosilo o mesilo. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado tal como metanol, DME, DMA, DMSO, cloroformo, THF o dioxano. La reacción se puede calentar o someter a radiación de microondas (véase por ejemplo B. R. Roberts y C. R. Strauss, Acc. Chem. Res. 2005, 38, 653-661, "Toward Rapid, 'Green' Predictable Microwave-assisted Synthesis"). La reacción se puede llevar a cabo en ausencia o presencia de cantidades catalíticas de ácido o base.

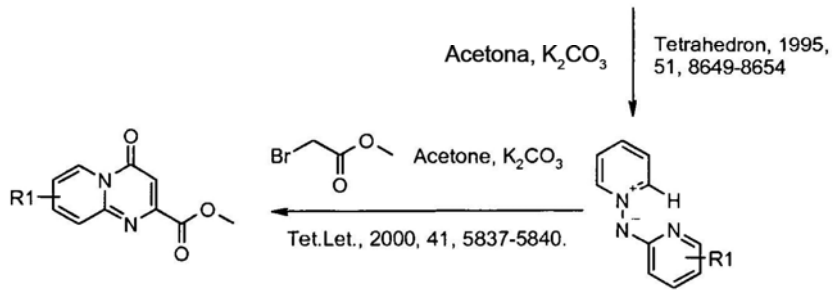
**Esquema general 2: Síntesis alternativa 1**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

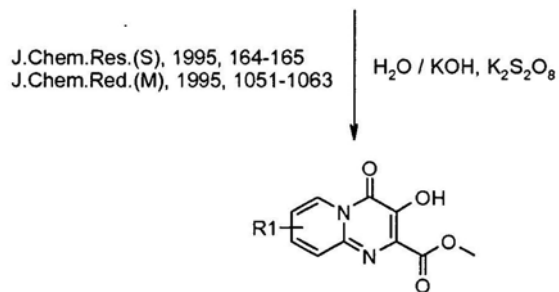
5



10



15



**Esquema general 3: Síntesis alternativa 2**

20

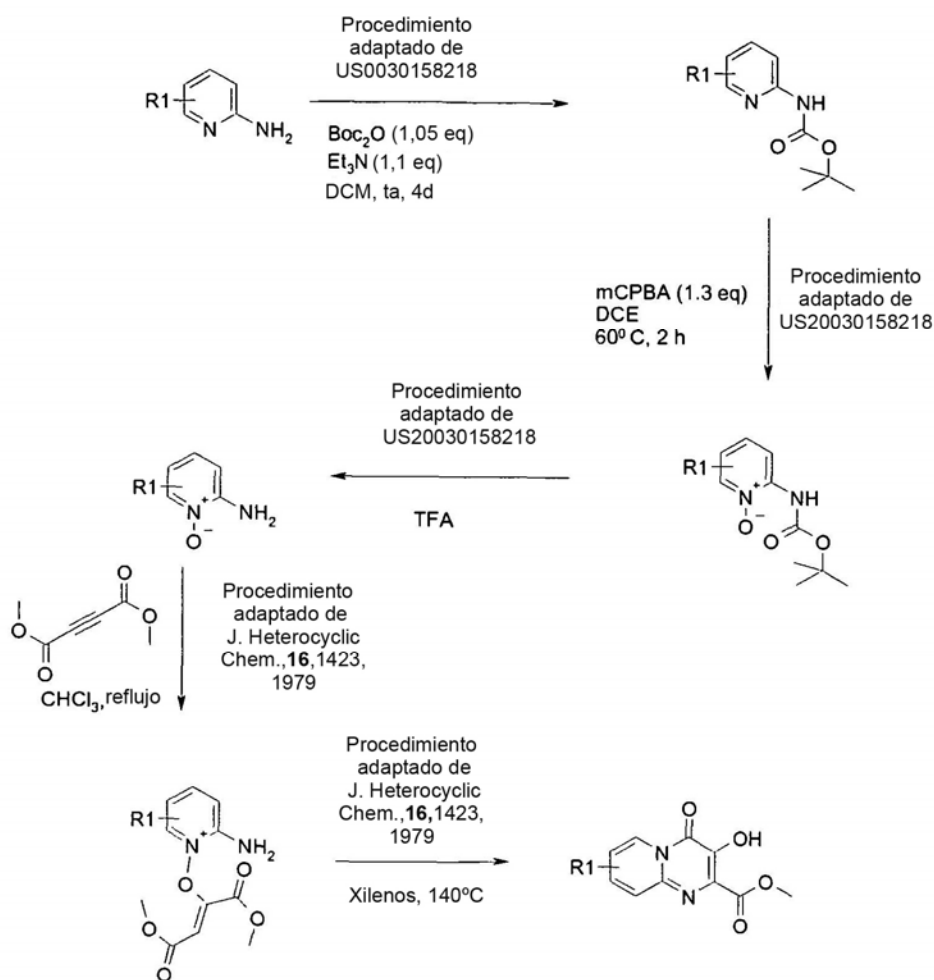
Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

5

10

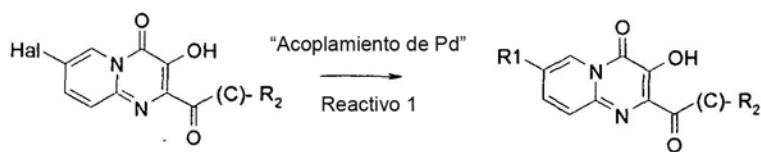
15

20



**Reacciones adicionales: Esquema 4**

25

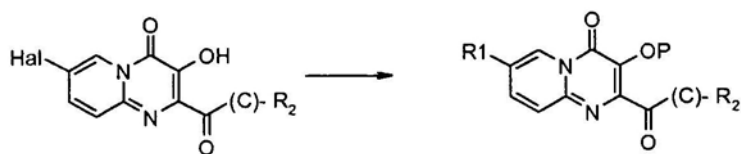


30

Los compuestos cuyo sustituyente es halógeno se pueden hacer reaccionar adicionalmente mediante procedimientos conocidos de la persona experta en la técnica como se ha mostrado anteriormente, en los que 'acoplamiento Pd' incluye reacciones tales como las de Suzuki, Buchwald, Heck o Sonogashira y la sustitución aromática nucleófila (véase, por ejemplo, las reacciones descritas en L. S. Hegedus, "Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules", University Science books, 1994, primera edición, o en M. Smith "Organic synthesis", 2001, McGraw-Hill Science, 2ª edición) que opcionalmente utilizan un catalizador metálico tal como una forma adecuada de paladio y el reactivo 1 es un derivado de R<sub>1</sub> (por ejemplo derivados de R<sub>1</sub> que incluyen halógeno o boronato).

35

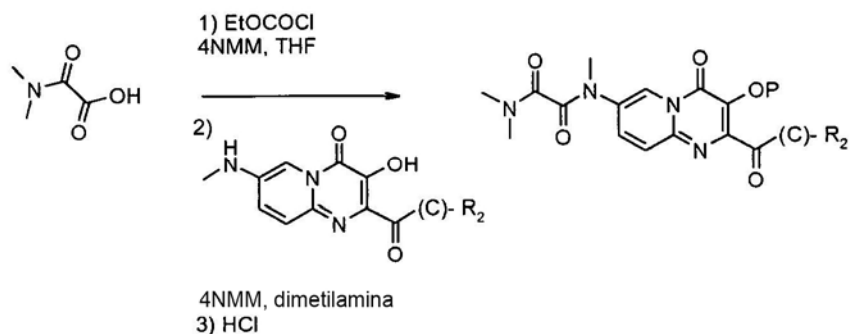
**Esquema 5.**



El OH se puede proteger mediante procedimientos conocidos de la persona experta en la técnica como se muestra en el esquema (5), por ejemplo en el que 'P' puede ser bencilo (véase I. Stansfield y col., 'Active site inhibitors of HCV NS5B polymerase' Bio-Org. Med. Chem. Lett, 2004, 14, 5085-5088) o un grupo protector adecuado como los que se describen en "Protective Groups in Organic Synthesis" Theodora Greene y Peter Wuts, tercera edición, Wiley, Interscience, 1999).

5

Esquema 6.

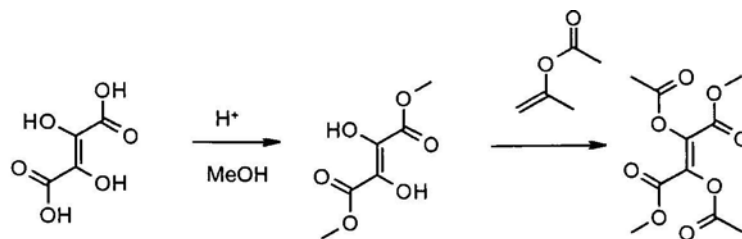


10

### Ejemplo 1: Preparación de diacetoxifumarato de dimetilo

15

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



20

Se siguió el procedimiento descrito en OPPI, 22(4), 1990, 532-534.

25

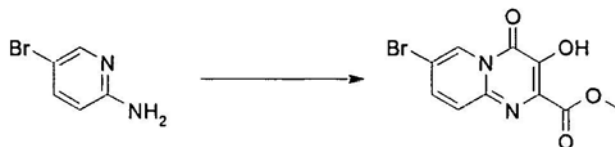
Una disolución agitada ligeramente turbia de ácido dihidroxifumárico (10,7 g, 72,5 mmol) en metanol anhidro (50 ml) bajo nitrógeno, se enfrió (baño de hielo/agua). Se añadió cloruro de tionilo (10,5 ml, 144 mmol) durante 20 min bajo la superficie de la disolución metanólica con una jeringuilla. Tras la adición el baño refrigerante se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 d. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con metanol frío (10 ml) y agua (80 ml). El dihidroxifumarato de dimetilo se obtuvo como un sólido blanco (11,8 g). Este material (10,8 g) y acetato de isopropenilo (36 ml) se combinaron y calentaron a reflujo con agitación bajo nitrógeno durante 8 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se almacenó a 0° C durante toda la noche. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con metanol frío (5 ml) y agua (80 ml) para dar diacetoxifumarato de dimetilo como un sólido blanco. (6,4 g).

30

### Ejemplo 2: Preparación del éster metílico del ácido 7-bromo-3-hidroxi-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

35



40

2-Amino-5-bromo-piridina (664 mg, 3,85 mmol), diacetoxifumarato de dimetilo (1,00 g, 3,84 mmol) y ácido acético glacial (10 gotas) en metanol seco (10 ml) se calentaron y combinaron a reflujo. Tras 48 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se añadió acetato de etilo (2 ml) al residuo y se sonicó durante 2 min y el precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo frío (1 ml) y se secó con bomba para dar el éster metílico del ácido 7-bromo-3-hidroxi-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico como un sólido amarillo (24 mg, 2%): RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,19 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 7,53 (2H, d, J = 1,4 Hz, H8 y H9), 9,00 (1H, d, J = 1,4 Hz, H6), 10,53 (1H, br s, OH). MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 299 (M[Br<sup>79</sup>]+1), 301 (M[Br<sup>81</sup>]+1)

HPLC<sub>procedimiento 1</sub> 96,0%/4,30 min.

**Ejemplo 2.1: Preparación del éster metílico del ácido 3-hidroxi-7-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

5



RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,40 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 4,11 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 7,39 (1H, dd,  $J = 9,1$  Hz, 1,8 Hz, H8), 7,60 (1H, d  $J = 9,1$  Hz, H9), 8,68 (1H, m, H6).

MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  235 (M+1), ( $\text{ESI}^-$ )  $m/z$  233 (M-1)

10

HPLC<sub>procedimiento 1</sub> 100%/3,74 min.

**Ejemplo 2.2: Preparación del éster metílico del ácido 7-cloro-3-hidroxi-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

15



RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,74 (1H, dd,  $J = 2,4$  Hz, 09 Hz, H7), 7,52 (1H, d,  $J = 9,4$  Hz, H9), 7,41 (1H, dd,  $J = 9,4$  Hz, 2,4 Hz, H8), 3,98 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  255 (M+1), ( $\text{ESI}^-$ )  $m/z$  253 (M-1)

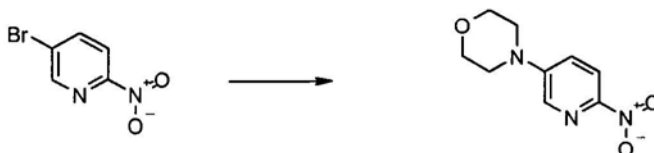
20

HPLC<sub>procedimiento 1</sub> 96%/14,14 min.

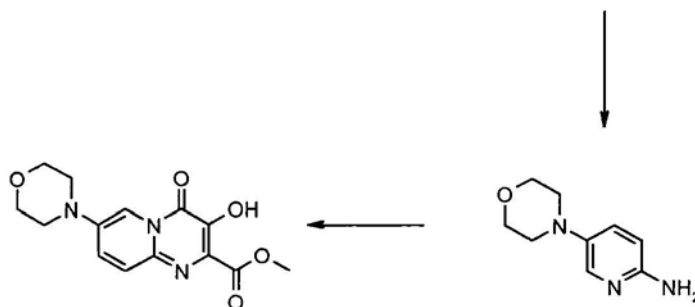
**Ejemplo 2.3: Preparación del éster metílico del ácido 3-hidroxi-7-morfolin-4-il-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

25



30



35

La 5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamina se preparó adaptando el procedimiento descrito en J. Med. Chem., 2005, 48(7), 2388-2406. En resumen, 5-bromo-2-nitro-piridina se hizo reaccionar con morfolina y carbonato de potasio en DMSO a 60-70° C para dar 4-(6-nitro-piridin-3-il)-morfolina con un rendimiento del 84%. La reducción con paladio sobre carbono bajo atmósfera de nitrógeno proporcionó 5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamina con un rendimiento del 70%. Esta se convirtió en éster metílico del ácido 3-hidroxi-7-morfolin-4-il-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico con un rendimiento del 25% por adaptación del procedimiento descrito en el Ejemplo 2, aunque el ácido acético glacial se utilizó en lugar del ácido p-toluenosulfónico.

40

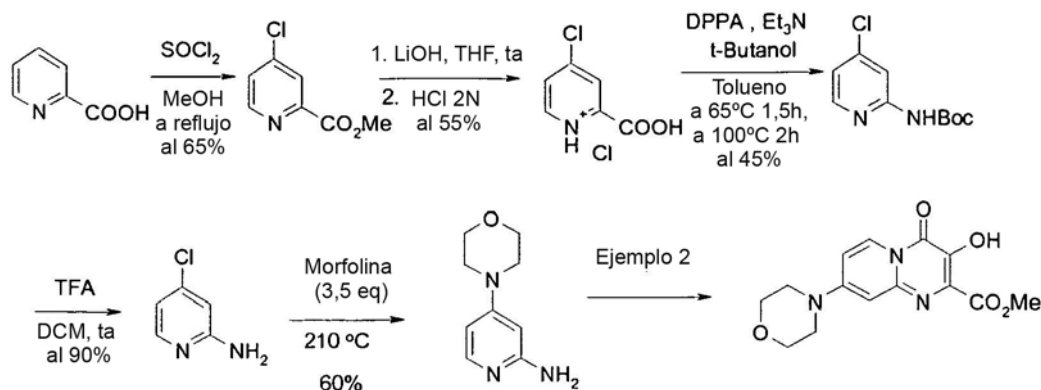
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_6$ -DMSO):  $\delta$  3,22 (4H, t,  $J = 5,0$  Hz,  $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ), 3,89 (4H, t,  $J = 5,0$  Hz,  $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ), 4,10 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 7,45 (1H, dd,  $J = 9,9$ , 2,7 Hz, H8), 7,63 (1H, d,  $J = 9,9$  Hz, H9), 8,17 (1H, d,  $J = 2,7$  Hz, H6), 10,32 (1H, s, OH)

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  305 (M+1)

HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 97,4%/11,7 min.

**Ejemplo 2.4: Preparación del éster metílico del ácido 3-hidroxi-8-morfolin-4-il-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

5 Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



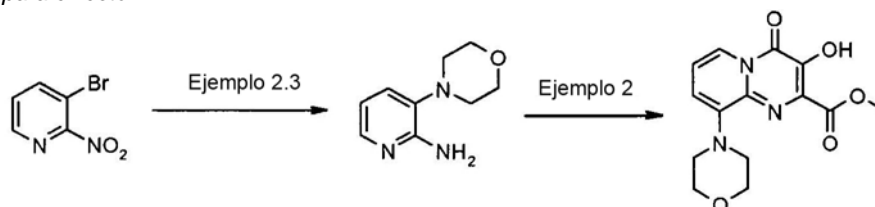
10

15 El ácido 2-picolínico se hizo reaccionar con cloruro de tionilo y metanol para dar 4-cloro-2-picolinato de metilo que fue hidrolizado y la sal de clorhidrato se sometió a reordenamiento de Curtius. La escisión del grupo protector Boc dio como resultado 2-amino-4-cloropiridina. Se adaptó el procedimiento descrito en el documento WO2006040520 para introducir la morfolina en la posición 4. Esta se cicló al intermedio de éster usando una adaptación del procedimiento descrito en el Ejemplo 2 en el que la reacción se llevó a cabo a 60° C.

20 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sup>6</sup>) δ 3,43 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,73 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,85 (s, 3H), 6,67 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,2 Hz, 2,5 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 9,29-9,63 (brs, 1H) MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  328 (M+23)

**Ejemplo 2.5: Preparación del éster metílico del ácido 3-hidroxi-9-morfolin-4-il-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

25 Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



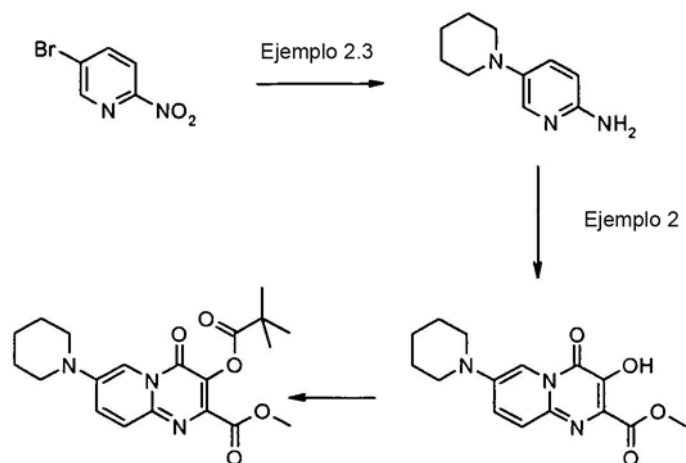
30 Se adaptó el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.3 a 3-bromo-2-nitro-piridina para dar 2-amino-3-morfolinopiridina que se convirtió en el éster deseado por adaptación del procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,45-3,56 (m, 4H), 4,00-4,11 (m, 7H), 6,97 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,63 (dd, J = 7,2, 1,1 Hz, 1H), 10,31 (s, 1H)

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  328 (M+23)

35 **Ejemplo 2.6: Preparación del éster metílico del ácido 3-hidroxi-4-oxo-7-piperidin-1-il-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

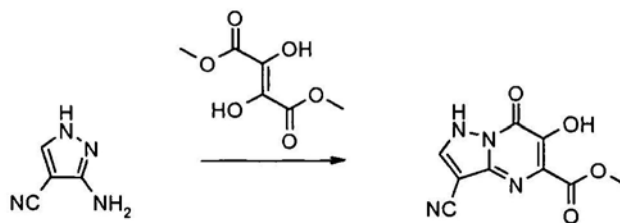


Se adaptó el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.3 excepto en que se utilizó piperidina. La 2-amino-5-piperidinopiridina resultante se convirtió en el éster deseado por adaptación del procedimiento descrito en el Ejemplo 2. Se hizo reaccionar el producto bruto adaptando el procedimiento del Ejemplo 17.1 (Etapa 1) excepto en que se utilizó cloruro de pivaloilo para dar el producto deseado.

15 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,43 (s, 9H), 1,58-1,82 (m, 6H), 3,24 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,96 (s, 3H), 7,64 -7,78 (m, 2H) 8,30 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

**Ejemplo 3: Preparación del éster metílico del ácido 3-ciano-6-hidroxi-7-oxo-1,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-5-carboxílico**

20 Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



30 3-amino-4-pirazol carbonitrilo (400 mg, 3,7 mmol) y dihidroxifumarato (978 mg, 5,5 mmol) se disolvieron en ácido acético glacial (5 ml) y la mezcla se calentó hasta 100 °C. Tras 2 d, la reacción se consideró completa mediante análisis de HPLC y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo (10 ml) para iniciar la precipitación del producto y el precipitado resultante se recogió por filtración. El producto se aisló con un rendimiento del 62% (534 mg).

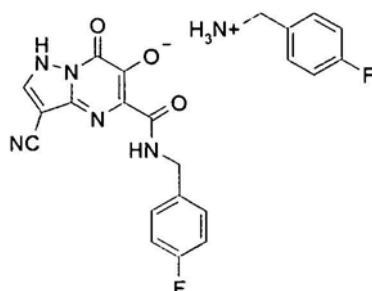
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ 3,90 (3H, s, OCH<sub>3</sub>) y 8,39 (1H, s, CHC[CN]).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 235 (M+ 1)

HPLC<sub>procedimiento 2</sub> 89,3% / 1,07 min.

**Ejemplo 3.1: Preparación de la 4-fluoro-bencilamida del ácido 3-ciano-6-hidroxi-7-oxo-1,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-5-carboxílico compuesto con 4-fluorobencilamina.**

35 Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

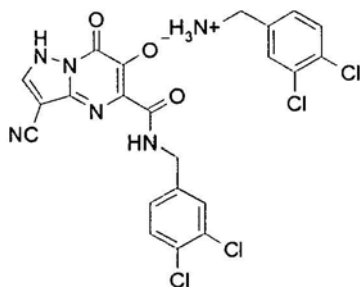


El éster metílico del ácido 3-ciano-6-hidroxi-7-oxo-1,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-5-carboxílico (100 mg, 0,427 mmol) se suspendió en MeOH (10 ml) y a esto se añadió 4-fluorobencilamina (122  $\mu$ l, 1,07 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 2 días antes de enfriarse a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y se recristalizó en metanol caliente para dar el producto como un sólido amarillo (25 mg, 18%).

5 RMN  $^1$ H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  4,01 (2H, s, H<sub>3</sub>N+CH<sub>2</sub>Ph), 4,48 (2H, d, J = 6,6 Hz, [C=O]NHCH<sub>2</sub>), 7,49 (8H, m, ArCH), 8,08 (1H, s, CHC[CN]), 9,13 (1H, t, J = 6,6 Hz, [C=O]NHCH<sub>2</sub>). MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  328 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 3.2: Preparación de la 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 3-ciano-6-hidroxi-7-oxo-1,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-5-carboxílico; compuesta con 3,4-dicloro-bencilamina**

10 Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



15

Compuesto preparado adaptando el procedimiento del Ejemplo 3.1

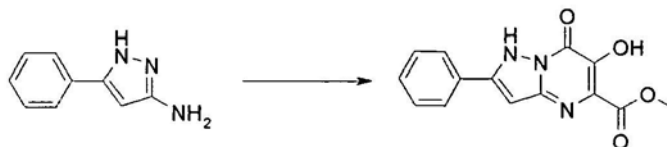
RMN  $^1$ H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  8,45 (1H, s, Ar-CH), 7,79-7,57 (4H, m, Ar-CH), 7,39-7,32 (2H, m, Ar-CH), 4,78 (2H, s, H<sub>3</sub>N+CH<sub>2</sub>), 4,49 (2H, d, J = 6,3 Hz, NHCH<sub>2</sub>).

20 MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  379 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 3.3: Preparación del éster metílico del ácido 6-hidroxi-7-oxo-2-fenil-1,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-5-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

25



Compuesto preparado adaptando el procedimiento del Ejemplo 3.

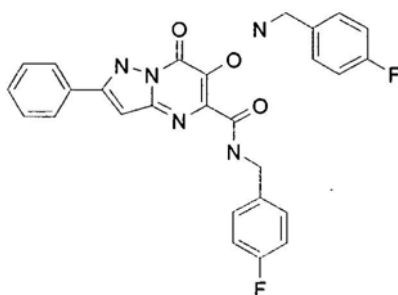
30 RMN  $^1$ H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  3,94 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 6,47 (1H, s, CHC[Ph]), 7,42-7,51 (3H, m, Ar-CH), 7,95 (2H, d J = 6,6 Hz, Ar-CH).

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  286 [M+1]<sup>+</sup>.

HPLC<sub>procedimiento 2</sub> 95,6% / 1,24 min.

**Ejemplo 3.4: Preparación de la 4-fluoro-bencilamida del ácido 6-hidroxi-7-oxo-2-fenil-1,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-5-carboxílico; compuesta con 4-fluoro-bencilamina**

35 Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



40



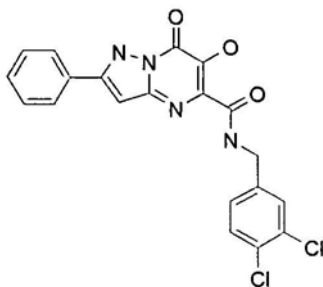
Compuesto preparado adaptando el procedimiento del Ejemplo 3.1.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_6$ -DMSO):  $\delta$  4,01 (2H, s,  $\text{NH}_3\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4,47 (2H, d,  $J = 6,0$  Hz,  $[\text{C}=\text{O}]\text{NHCH}_2$ ), 6,03 (1H, s,  $\text{CHC}[\text{Ph}]$ ), 7,11-7,51 (11H, m, Ar-CH), 7,91 (2H, d,  $J = 7,2$  Hz, Ar-CH).

MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  379  $[\text{M}+\text{H}]^+$

5 **Ejemplo 3.5: Preparación de la 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 6-hidroxi-7-oxo-2-fenil-1,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-5-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



10

15 Compuesto preparado adaptando el procedimiento del Ejemplo 3.1.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_6$ -DMSO):  $\delta$  4,58 (2H, d,  $J = 6,0$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 6,49 (1H, s,  $\text{CHC}[\text{Ph}]$ ), 7,29-7,67 (6H, m, Ar-CH) 7,92 (2H, d,  $J = 7,2$  Hz, Ar-CH), 9,20 (1H, t,  $J = 6,0$  Hz,  $[\text{C}=\text{O}]\text{NHCH}_2$ ). MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  429  $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 **Ejemplo 3.6: Preparación del éster metílico del ácido 6-hidroxi-7-oxo-1,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-5-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



25 Compuesto preparado adaptando el procedimiento del Ejemplo 3.

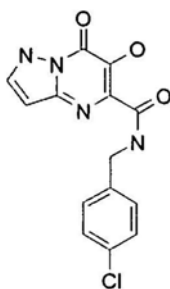
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_6$ -DMSO):  $\delta$  7,96 (1H, s,  $\text{CHCHNH}$ ), 6,05 (1H, d,  $J = 1,8$  Hz,  $\text{CHCHNH}$ ), 3,87 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ).

MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  210 (M+1)

HPLC<sub>procedimiento 3</sub> 97% / 1,18 min

30 **Ejemplo 3.7: Preparación de 4-cloro-bencilamida del ácido 6-hidroxi-7-oxo-1,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-5-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



35

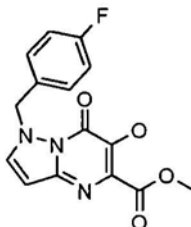
40 Compuesto preparado adaptando el procedimiento del Ejemplo 3.1.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  10,0 (1H, s, OH), 9,35 (1H, t,  $J = 6,3$  Hz,  $\text{NHCH}_2$ ), 7,93 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, Ar-CH) 7,68 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, Ar-CH), 7,38-7,26 (4H, m, Ar-CH), 4,30 (2H, d,  $J = 6,3$  Hz,  $\text{NHCH}_2$ ). MS (ESI $^+$ )  $m/z$  Sin ionización.

**Ejemplo 3.8: Preparación del éster metílico del ácido 1-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-7-oxo-1,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-5-carboxílico**

5 Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

10



Compuesto preparado adaptando el procedimiento del Ejemplo 3.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  8,48 (1H, d,  $J = 3,6$  Hz, Ar-CH), 7,23-7,08 (4H, m, Ar-CH), 6,47 (1H, d,  $J = 3,6$  Hz Ar-CH), 5,76 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 3,81 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ).

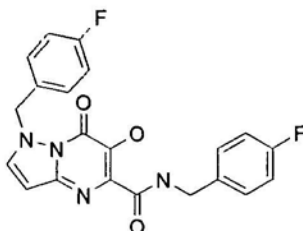
15

MS (ESI $^+$ )  $m/z$  318  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**Ejemplo 3.9: Preparación de la 4-fluoro-bencilamida del ácido 1-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-7-oxo-1,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-5-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

20



25

Compuesto preparado adaptando el procedimiento del Ejemplo 3.1.

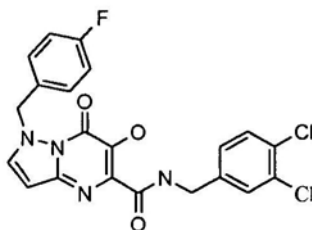
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  11,96 (1H, s, OH), 9,53 (1H, s, NH), 8,48 (1H, d,  $J = 3,3$  Hz, Ar-CH), 7,36 (1H, d,  $J = 5,7$  Hz, Ar-CH), 7,33 (1H, d,  $J = 5,4$  Hz, Ar-CH), 7,23 (1H, d,  $J = 5,4$  Hz, Ar-CH), 7,20 (1H, d,  $J = 5,4$  Hz, Ar-CH), 7,18-7,0 (4H, m, Ar-CH), 6,40 (2H, d,  $J = 3,6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 5,73 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ). MS (ESI $^+$ )  $m/z$  411  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30

**Ejemplo 3.10: Preparación de 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 1-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-7-oxo-1,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

35



Compuesto preparado adaptando el procedimiento del Ejemplo 3.1.

40

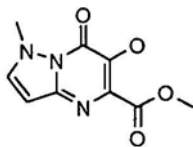
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  11,83 (1H, s, OH), 9,57 (1H, t,  $J = 6,9$  Hz,  $\text{NHCH}_2$ ), 8,50 (1H, d,  $J = 3,6$  Hz, Ar-CH) 7,56 (1H, m, Ar-CH), 7,31-7,04 (5H, m, Ar-CH), 6,41 (1H, d,  $J = 3,6$  Hz, Ar-CH), 5,74 (3H, m,  $\text{CH}_2\text{Ar}$  y Ar-CH), 4,41 (2H, d,  $J = 6,9$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ).

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  461 [M]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 3.11: Preparación del éster metílico del ácido 6-hidroxi-1-metil-7-oxo-1,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-5-carboxílico**

5

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



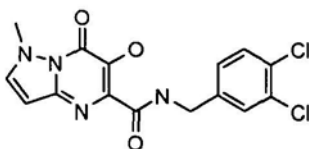
El compuesto preparado adaptando el procedimiento del Ejemplo 3 se utilizó en la siguiente Etapa sin purificación adicional.

10

**Ejemplo 3.12: Preparación de la 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 6-hidroxi-1-metil-7-oxo-1,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-5-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

15



Compuesto preparado adaptando el procedimiento del Ejemplo 3.1.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ 9,77 (1H, s, NH), 8,12 (1H, d, J = 3,3 Hz, Ar-CH), 7,60-7,52 (2H, m, Ar-CH), 7,34-7,30, (1H, m, Ar-CH), 6,32 (1H, d, J = 3,6 Hz, Ar-CH), 4,46 (2H, d, J = 5,7 Hz, CH<sub>2</sub>NH), 4,02 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

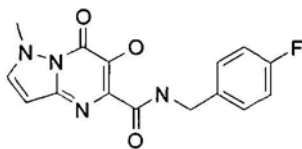
20

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  367 y 369 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 3.13: Preparación de la 4-fluoro-bencilamida del ácido 6-hidroxi-1-metil-7-oxo-1,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-5-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

25



Compuesto preparado adaptando el procedimiento del Ejemplo 3.1.

30

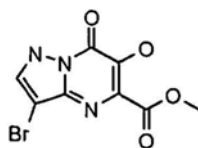
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ 11,8 (1H, s, OH), 9,54 (1H, s, NH), 8,12 (1H, d, J = 3,3 Hz, Ar-CH), 7,38 (1H, d, J = 9,3 Hz, Ar-CH), 7,35 (1H, d, J = 8,7 Hz, Ar-CH), 7,15 (1H, d, J = 9,3 Hz, Ar-CH), 7,12 (1H, d, J = 8,7 Hz, Ar-CH), 6,33 (1H, d, J = 3,6 Hz, Ar-CH), 4,45 (2H, d, J = 6,6 Hz, CH<sub>2</sub>NH), 4,05 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  317 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 3.14: Preparación del éster metílico del ácido 3-bromo-6-hidroxi-7-oxo-1,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-5-carboxílico**

35

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



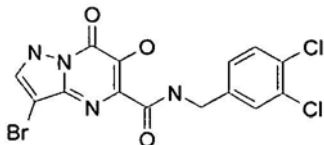
40

El compuesto preparado adaptando el procedimiento del Ejemplo 3 se utilizó en la siguiente Etapa sin purificación adicional.

**Ejemplo 3.15: Preparación de la 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 3-bromo-6-hidroxi-7-oxo-1,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-5-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

5



Compuesto preparado adaptando el procedimiento del Ejemplo 3.1.

10

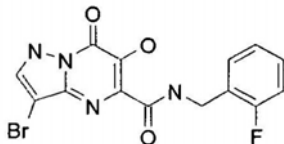
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  4,78 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 7,35 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz,  $\text{CHCHC}[\text{Cl}]$ ), 7,60 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz,  $\text{CHCHC}[\text{Cl}]$ ), 7,61 (1H, d,  $J = 1,8$  Hz,  $\text{NHCHC}[\text{Br}]$ ), 7,75 (1H, s,  $[\text{C}]\text{CHC}[\text{Cl}]$ ), 8,00 (1H, s,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 8,50 (1H, s, OH).

MS (ESI $^+$ )  $m/z$  473 [M+MeCN] $^+$ .

**Ejemplo 3.16: Preparación de la 2-fluoro-bencilamida del ácido 3-bromo-6-hidroxi-7-oxo-1,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-5-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

15



Compuesto preparado adaptando el procedimiento del Ejemplo 3.1.

20

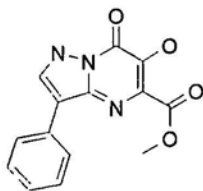
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  4,89 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 7,21-7,45 (5H, m, 4 x Ar-CH y 1 x NH), 8,04 (1H, dd,  $J = 8,1, 7,4$  Hz, Ar-CH), 8,74 (1H, s,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ).

MS (ESI $^+$ )  $m/z$  Sin ionización.

**Ejemplo 3.17: Preparación del éster metílico del ácido 6-hidroxi-7-oxo-3-fenil-1,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-5-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

25



30

Fenilpirazolamina (100 mg, 0,63 mmol), diacetoxifumarato (180 mg, 0,69 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (5 mg) se calentaron a 100 °C durante 20 minutos antes de enfriarse a temperatura ambiente y se sonicó con etanol: i-propanol durante 10 min. Se recogió el precipitado resultante y se lavó con etanol. El producto se aisló como un sólido amarillo (47 mg, 26%).

35

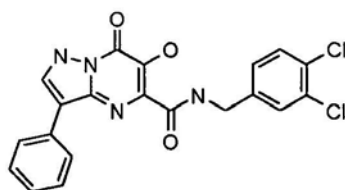
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  8,53 (1H, s, Ar-CH), 7,82 (2H, d,  $J = 6,9$  Hz, Ar-CH), 7,47 (2H, m, Ar-CH), 7,29 (1H m, Ar-CH), 3,89 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ).

MS (ESI $^+$ )  $m/z$  286 [M+H] $^+$ .

**Ejemplo 3.18: Preparación de 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 6-hidroxi-7-oxo-3-fenil-1,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-5-carboxílico**

40

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



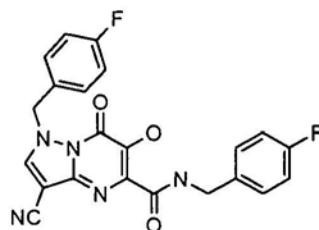
5 El compuesto se preparó adaptando el procedimiento del Ejemplo 3.1.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ 9,29 (1H, m, NH), 8,48 (1H, bs, CHNH), 7,63 (1H, d, J = 1,8 Hz, Ar-CH), 7,61 (2H, m, Ar-CH), 7,59 (1H, s, Ar-CH), 7,47-7,35 (4H, m, Ar-CH), 7,24 (1H, m, Ar-CH), 4,59 (2H, d, J = 6,3 Hz, NHCH<sub>2</sub>).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 429 [M]<sup>+</sup>.

10 **Ejemplo 3.19: Preparación de la 4-fluoro-bencilamida del ácido 3-ciano-1-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-7-oxo-1,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-5-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



15

Se añadió hidruro de sodio (11,0 mg, 0,367 mmol) en una porción a una suspensión agitada de 4-fluoro-bencilamida del ácido 3-ciano-6-hidroxi-7-oxo-1,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-5-carboxílico compuesta con 4-fluorobencilamina (Ejemplo 3.1) (100 mg, 0,306 mmol) en DMF (2 ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 30 min antes de añadir cloruro de p-fluorobencilo (40 μl, 0,366 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 2 días. Pasado ese plazo, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y ácido clorhídrico acuoso (M, 10 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 10 ml), salmuera (10 ml) y a continuación se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (95:5:1 diclorometano: metanol: amoníaco acuoso para dar el producto deseado (50 mg, 36%).

20

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ 8,11 (1H, s, CHC[CN]), 7,45 (1H, d, J = 6,0 Hz, Ar-H), 7,42 (1H, d, J = 6,0 Hz, Ar-H), 7,36 (1H, d, J = 5,4 Hz, Ar-H), 7,34 (1H, d, J = 5,4 Hz, Ar-H), 7,15 (1H, d, J = 9,3 Hz, Ar-H), 7,09 (1H, d, J = 8,7 Hz, ArH), 7,05 (1H, d, 9,3 Hz, Ar-H), 7,03 (1H, d, J = 8,7 Hz, Ar-H), 4,96 (2H, s, CH<sub>2</sub>N), 4,38 (2H, d, J = 6,3 Hz, NHCH<sub>2</sub>).

25

30 MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 434 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 4: Preparación del éster metílico del ácido 6-hidroxi-2-metil-7-oxo-7H-isoxazolo[2,3-a]pirimidina-5-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

35



5-Metil-isoxazol-3-ilamina (392 mg, 3,99 mmol), diacetoxifumarato de dimetilo (1,04 g, 3,99 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (10 mg) se combinaron en un vial tapado y se calentaron a 100 °C. Tras 5 h la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron etanol (2,5 ml) e iso-propi éter (2,5 ml) al residuo, que se sonicó durante 15 min. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con etanol frío (5 ml) y se secó con bomba para dar el éster metílico del ácido 6-hidroxi-2-metil-7-oxo-7H-isoxazolo[2,3-a]pirimidina-5-carboxílico (331 mg, 37%): RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>DMSO) δ 2,50 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3,84 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 6,67 (1H, s, H3), 10,31 (1H, br s, OH).

40

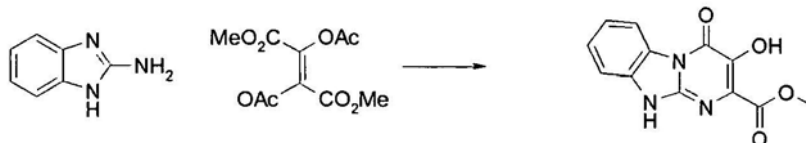
MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 225 (M+1)

45 HPLC<sub>procedimiento 4</sub> 99,3%/0,52 min.

**Ejemplo 5: Preparación del éster metílico del ácido 3-hidroxi-4-oxo-4,10-dihidro-benzo[4,5]imidazo[1,2a]pirimidina-2-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

5



10

2-Aminobenzimidazol (200 mg, 1,50 mmol), diacetoxifumarato de dimetoxilo (430 mg, 1,65 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (5 mg) se calentaron en un tubo cerrado a 100 °C durante 2 h. El residuo se trituró con etanol/propil éter (5 ml) y se sonicó durante 10 min. El precipitado resultante se recogió y recristalizó en acetonitrilo caliente para dar el éster metílico del ácido 3-hidroxi-4-oxo-4,10-dihidro-benzo[4,5]imidazo[1,2a]pirimidina-2-carboxílico (153 mg, 39%).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ 3,90 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 7,10 (1H, m, Ar-CH), 7,25-7,51 (3H, m, 2 3 Ar-CH y NH) y 8,43 (1H, d, J = 7,8 Hz, Ar-CH).

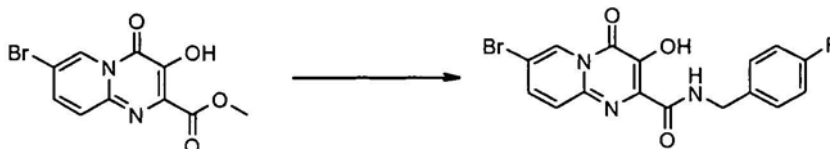
MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 260 (M+1)

15

**Ejemplo 6: Preparación de la 4-fluorobencilamida del ácido 7-bromo-3-hidroxi-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

20



25

El éster metílico del ácido 7-bromo-3-hidroxi-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico (20 mg, 0,07 mmol) y p-fluorobencilamina (19 µL, 0,17 mmol) en metanol seco (4 ml) se calentaron a reflujo con agitación. El progreso de la reacción se controló mediante HPLC. Tras 6 h, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se trituró con dietil éter (2 ml) y el precipitado se recogió por filtración y se lavó con dietil éter (10 ml) y se secó con bomba para dar la 4-fluoro-bencilamida del ácido 7-bromo-3-hidroxi-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico (24 mg, 92%) como un sólido amarillo marrón.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>DMSO) δ 4,51 (2H, s, NCH<sub>2</sub>), 7,33 (6H), 8,57 (1H, m, H<sub>6</sub>), 11,21 (1H, br s, NH).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 392 (M[Br<sup>79</sup>]+1), 394 (M[Br<sup>81</sup>]+1), HPLC<sub>procedimiento 1</sub> 99,6%/6,5 min.

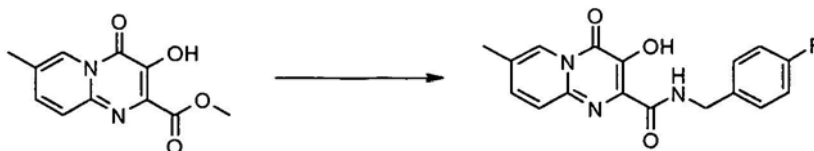
30

Por adaptación del procedimiento descrito en el Ejemplo 6 se obtuvieron los siguientes compuestos (6.1-6.3):

**Ejemplo 6.1: Preparación de la 4-fluorobencilamida del ácido 3-hidroxi-7-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

35



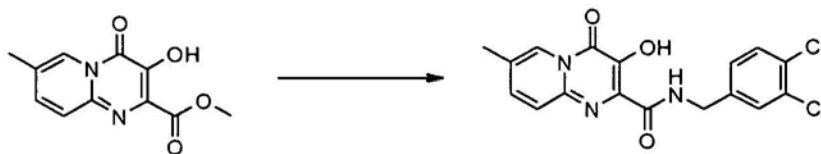
MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 328 (M+1),

HPLC<sub>procedimiento 1</sub> 94,8%/6,20 min.

40

**Ejemplo 6.2: Preparación de la 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-7-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

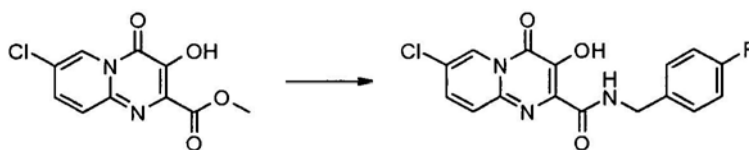


5 MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  378 (M[Cl<sup>35</sup>]<sup>+</sup>+1).

HPLC<sub>procedimiento 1</sub> 100%/6,74 min.

**Ejemplo 6.3: Preparación de la 4-fluorobencilamida del ácido 7-cloro-3-hidroxi-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

10 Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



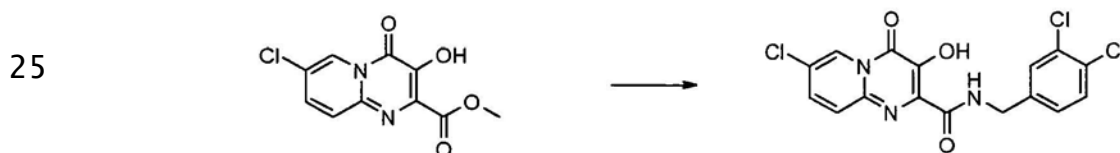
15 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,95 (1H, bs, NHa), 8,93 (1H, app. t, NHb), 8,62 (1H, s, H6a), 7,58 (1H, d,  $J = 4$  Hz, H8), 7,45-7,27 (2H, m, ArH), 7,26-7,21 (2H, m, ArH), 7,07-6,99 (2H, m, ArH), 6,99-6,90 (2H, m, ArH), 4,52 (0,32H, d,  $J = 4$  Hz, CH<sub>2</sub>a), 4,31 (0,68H, d,  $J = 6,6$  Hz, CH<sub>2</sub>b).

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  348 (M+1), (ESI<sup>-</sup>)  $m/z$  346 (M-1)

HPLC<sub>procedimiento 1</sub> 93%/6,35 min.

20 **Ejemplo 6.4: Preparación de la 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 7-cloro-3-hidroxi-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

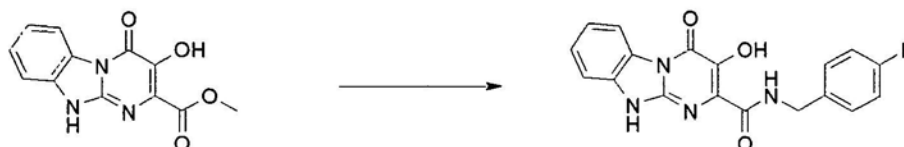


30 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,95 (1H, bs, NHa), 9,13 (1H, app. t, NHb), 8,65 (1H, s, H6a), 7,57 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, H8) 7,40-7,33 (2H, m, ArH), 7,26-7,24 (1H, m, ArH), 7,153 (1H, dd,  $J = 8,1$  Hz, 1,8 Hz, ArH), 7,05 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz, ArH), 4,51 (0,41H, d,  $J = 6,3$  Hz, CH<sub>2</sub>a), 4,30 (0,59H, d,  $J = 6,3$  Hz, CH<sub>2</sub>b) MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  400 (M+1), (ESI<sup>-</sup>)  $m/z$  396 (M-1)

HPLC<sub>procedimiento 1</sub> 91%/6,89 min.

**Ejemplo 6.5: Preparación de la 4-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-4-oxo-4,10-dihidro-benzo [4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

35 Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



40 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ 4,51 (2H, d,  $J = 6,3$  Hz, NHCH<sub>2</sub>), 7,14-7,50 (7H, m, Ar-CH), 8,44 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz, Ar-CH) y 9,27 (1H, t,  $J = 6,3$  Hz, NHCH<sub>2</sub>).

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  353 (M+1)

HPLC<sub>procedimiento 5</sub> 92% / 3,10 min.

**Ejemplo 6.6: Preparación de la 4-fluoro-bencilamida del ácido 6-hidroxi-2-metil-7-oxo-7H-isoxazolo[2,3-a]pirimidina-5-carboxílico**

5

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



10

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>DMSO) δ 2,49 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 4,48 (2H, d, J = 5,9 Hz, NCH<sub>2</sub>), 6,50 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 6,95 (2H, m, ArH) 7,30 (2H, m, ArH), 9,14 (1H, br s, NH).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 318 (M+1), (ESI<sup>-</sup>) m/z 316 (M-1)

HPLC<sub>procedimiento 1</sub> 90%/5,50 min.

**Ejemplo 6.7: Preparación de la 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 6-hidroxi-2-metil-7-oxo-7H-isoxazolo[2,3-a]pirimidina-5-carboxílico**

15

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



20

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>DMSO) δ 2,49 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 4,48 (2H, d, J = 5,9 Hz, NCH<sub>2</sub>), 7,30 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz, ArH), 7,52 (2H, m, ArH), 10,45 (1H, br s, NH).

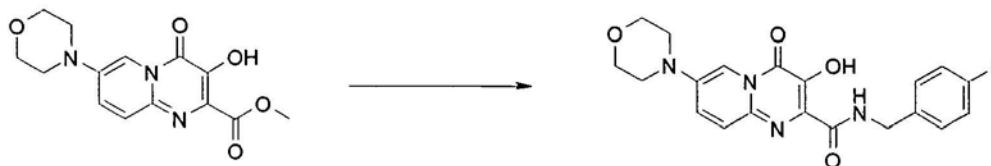
MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 368 (M[Cl<sub>35</sub>, Cl<sup>35</sup>]+1), (ESI<sup>-</sup>) m/z 366 (M[Cl<sub>35</sub>, Cl<sup>35</sup>]-1)

HPLC<sub>procedimiento 4</sub> 92%/1,83 min.

25

**Ejemplo 6.8: Preparación de la 4-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-7-morfolin-4-il-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



30

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ 12,13 (1H, s, OH), 9,67 (1H, t, J = 6,9 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 8,00 (1H, s, CHC[morfolina]), 7,85 (1H, d, J = 9,6 Hz, CHCHC[morfolina]), 7,50 (1H, d, J = 9,6 Hz, CHCHC[morfolina]), 7,39 (2H, m, Ar-CH), 7,16 (2H, m, Ar-CH), 4,50 (2H, d, J = 6,9 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 3,76 (4H, m, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>) y 3,16 (4H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>).

35

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 397 (M+1)

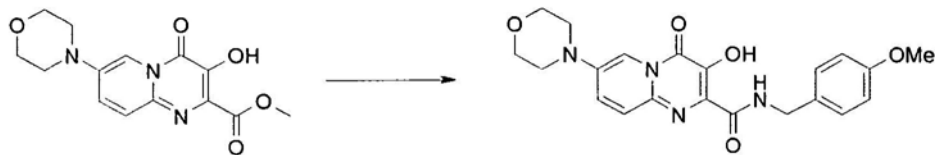
HPLC<sub>procedimiento 6</sub> 98% / 6,40 min

**Ejemplo 6.9: Preparación de la 4-metoxi-bencilamida del ácido 3-hidroxi-7-morfolin-4-il-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

40

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.





5 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  12,25 (1H, s, OH), 9,55 (1H, t,  $J = 6,9$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 7,99 (1H, s,  $\text{CHC}$ [morfolina]) 7,84 (1H, d,  $J = 9,6$  Hz,  $\text{CHCHC}$ [morfolina]), 7,50 (1H, d,  $J = 9,6$  Hz,  $\text{CHCHC}$ [morfolina]), 7,29 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz, ArCH), 6,91 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz, Ar-CH), 4,44 (2H, d,  $J = 6,9$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3,79-3,72 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ ), 3,70 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ) y 3,18 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ).

MS (ESI $^+$ )  $m/z$  411 (M+1)

10 HPLC<sub>procedimiento 6</sub> 99% / 6,21 min

**Ejemplo 6.10: Preparación de la bencilamida del ácido 3-hidroxi-7-morfolin-4-il-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

15



20

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  12,17 (1H, s, OH), 9,66 (1H, t,  $J = 6,3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 7,99 (1H, s,  $\text{CHC}$ [morfolina]), 7,85 (1H, d,  $J = 9,6$  Hz,  $\text{CHCHC}$ [morfolina]), 7,50 (1H, d,  $J = 9,6$  Hz,  $\text{CHCHC}$ [morfolina]), 7,38-7,25 (5H, m, Ar-CH) 4,52 (2H, d,  $J = 6,3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3,77 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ ) y 3,18 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ).

MS (ESI $^+$ )  $m/z$  381 (M+1)

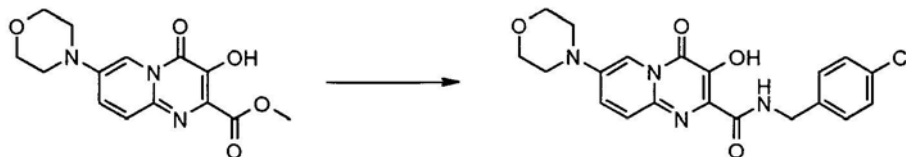
HPLC<sub>procedimiento 6</sub> 97% / 6,32 min

25

**Ejemplo 6.11: Preparación de la 4-cloro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-7-morfolin-4-il-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

30



RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  12,10 (1H, s, OH), 9,69 (1H, t,  $J = 6,9$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 7,99 (1H, s,  $\text{CHC}$ [morfolina]) 7,85 (1H, d,  $J = 9,9$  Hz,  $\text{CHCHC}$ [morfolina]), 7,50 (1H, d,  $J = 9,9$  Hz,  $\text{CHCHC}$ [morfolina]), 7,52-7,36 (4H, m, Ar-CH) 4,50 (2H, d,  $J = 6,9$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3,76 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ ) y 3,18 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ).

35

MS (ESI $^+$ )  $m/z$  415 (M+1)

HPLC<sub>procedimiento 6</sub> 95% / 7,22 min

**Ejemplo 6.12: Preparación de 2-cloro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-7-morfolin-4-il-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

40

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



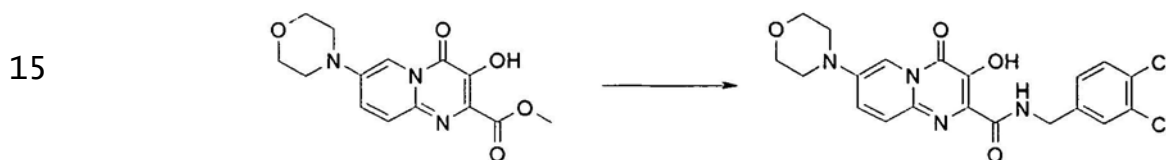
- 5 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_6$ -DMSO):  $\delta$  12,00 (1H, s, OH), 9,63 (1H, t,  $J = 6,3$  Hz,  $\text{NHCH}_2$ ), 8,00 (1H, s,  $\text{CHC}$ [morfolina]), 7,85 (1H, d,  $J = 9,6$  Hz,  $\text{CHCHC}$ [morfolina]), 7,53 (1H, d,  $J = 9,6$  Hz,  $\text{CHCHC}$ [morfolina]), 7,48 (1H, m, Ar-CH), 7,37-7,31 (3H, m, Ar-CH), 4,61 (2H, d,  $J = 6,3$  Hz,  $\text{NHCH}_2$ ), 3,78 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ ) y 3,19 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ).

MS (ESI $^+$ )  $m/z$  415 (M+1) $^+$

HPLC<sub>procedimiento 5</sub> 90% / 3,85 min

- 10 **Ejemplo 6.13: Preparación de la 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-7-morfolin-4-il-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



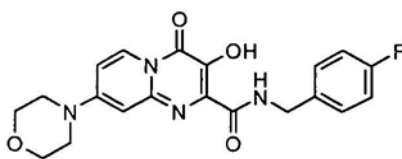
- 15 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_6$ -DMSO):  $\delta$  12,00 (1H, s, OH), 9,73 (1H, bs,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 7,99 (1H, s,  $\text{CHC}$ [morfolina]), 7,85 (1H, d,  $J = 9,9$  Hz,  $\text{CHCHC}$ [morfolina]), 7,61 (2H, m,  $\text{CHCHC}$ [morfolina] y  $\text{CHC}$ [Cl][Cl]), 7,50 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz, Ar-CH), 7,35 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz, Ar-CH), 4,51 (2H, d,  $J = 6,6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3,77 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ ) y 3,18 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ).

- 20 MS (ESI $^+$ )  $m/z$  449 (M[Cl $_{35}$ , Cl $^{35}$ ]+1), (ESI $^-$ )  $m/z$  447 (M[Cl $_{35}$ , Cl $^{35}$ ]-1)

HPLC<sub>procedimiento 5</sub> 94% / 4,84 min

**Ejemplo 6.14: Preparación de la 4-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-8-morfolin-4-il-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

- 25 Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector



- 30 Utilizando el producto del Ejemplo 2.4, se adaptó el procedimiento descrito en el Ejemplo 6 (excepto en que se usaron únicamente 1,3 eq. de 4-fluorobencilamina) para dar el compuesto deseado.

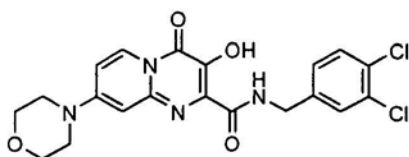
- 35 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_6$ -DMSO):  $\delta$  11,60 (1H, s, OH), 9,50 (1H, t,  $J = 6,3$  Hz, NH), 8,55 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, Ar-CH), 7,41-7,36 (2H, m, Ar-CH), 7,22-7,12 (3H, m, Ar-CH), 6,51 (1H, s, Ar-CH), 4,47 (2H, d,  $J = 6,3$  Hz,  $\text{NHCH}_2$ ), 3,72 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ ), 3,34 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ).

(ESI $^-$ )  $m/z$  397 (M-1)

HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 94,4%/9,0 min

**Ejemplo 6.15: Preparación de la 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-8-morfolin-4-il-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

- 40 Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



- 5 Utilizando el producto del Ejemplo 2.4, se adaptó el procedimiento descrito en el Ejemplo 6 (excepto en que se usaron únicamente 1,3 eq. de 3,4-diclorobencilamina) para dar el compuesto deseado.

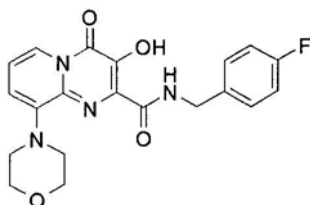
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  11,50 (1H, s, OH), 9,61 (1H, t,  $J = 6,3$  Hz, NH), 8,57 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, Ar-CH), 7,63-7,60 (2H, m, Ar-CH), 7,34 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, Ar-CH), 7,22 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, Ar-CH), 6,53 (1H, s, Ar-CH), 4,49 (2H, d,  $J = 6,3$  Hz,  $\text{NHCH}_2$ ), 3,75 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ ), 3,37 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ).

10 (ESI $^+$ )  $m/z$  447( $\text{M}[\text{Cl}^{35}]$ -1)

HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 93,2%/10,2 min

**Ejemplo 6.16: Preparación de la 4-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-9-morfolin-4-il-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

- 15 Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



20

Utilizando el producto del Ejemplo 2,5, se adaptó el procedimiento descrito en el Ejemplo 6 (excepto en que únicamente se utilizaron 1,3 eq de 4-fluorobencilamina) para dar el compuesto deseado.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,23 (4H, s,  $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ), 3,76 (4H, s,  $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ), 4,61 (2H, d,  $J = 5,7$  Hz,  $-(\text{O}=\text{C})\text{NHCH}_2-$ ), 6,91 (2H, m, ArH), 7,09 (2H, t,  $J = 8,4$  Hz, ArH), 7,34 (2H, bt, ArH), 7,98 (1H, s,  $(\text{O}=\text{C})\text{NHCH}_2-$ ), 8,61 (1H, d,  $J = 7,2$  Hz, ArH), 11,80 (1H, s, OH).

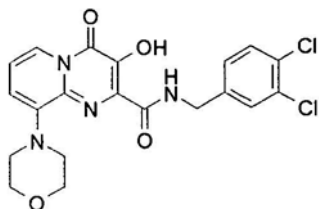
25

(ESI $^+$ )  $m/z$  399( $\text{M}+1$ )

HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 97,0%/11,6 min

**Ejemplo 6.17: Preparación de 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-9-morfolin-4-il-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

- 30 Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



35

Utilizando el producto del Ejemplo 2,5, se adaptó el procedimiento descrito en el Ejemplo 6 (excepto en que únicamente se utilizaron 1,3 eq de 3,4-diclorobencilamina) y la reacción se llevó a cabo en una mezcla 1:1 de metanol/tetrahidrofurano) para dar el compuesto deseado.

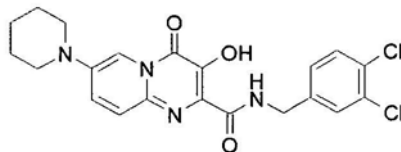
- 40 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,35 (4H, s,  $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ), 3,97 (4H, s,  $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ), 4,64 (2H, d,  $J = 6,0$  Hz,  $-(\text{O}=\text{C})\text{NHCH}_2-$ ), 6,99 (2H, m, ArH), 7,24 (1H, m, ArH), 7,48 (2H, m, ArH), 8,50 (1H, bs,  $-(\text{O}=\text{C})\text{NHCH}_2-$ ), 8,69 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz, ArH), 11,84 (1H, s, OH). (ESI $^+$ )  $m/z$  471 ( $\text{M}+\text{Na}$ )

HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 91,0%/13,1 min

**Ejemplo 6.18: Preparación de la 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-4-oxo-7-piperidin-1-il-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

5



Utilizando el producto del Ejemplo 2.6, se adaptó el procedimiento descrito en el Ejemplo 6 (excepto en que únicamente se utilizaron 1,3 eq de 3,4-diclorobencilamina para dar el compuesto deseado.

10

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,58 (2H, bm, cíclico-N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>-), 1,73 (4H, bs, cíclico-N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>-), 3,20 (4H, bm, cíclico-N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>-), 4,62 (2H, d, J = 6,0 Hz, -(O=C)NHCH<sub>2</sub>-), 7,50 (4H, m, ArH), 8,24 (1H, dd, J = 1,8 Hz ArH), 8,51 (1H, bs, -(O=C)NHCH<sub>2</sub>-), 11,86 (1H, s, OH). (ESI<sup>-</sup>) m/z 445 (M[Cl<sup>35</sup>]-1)

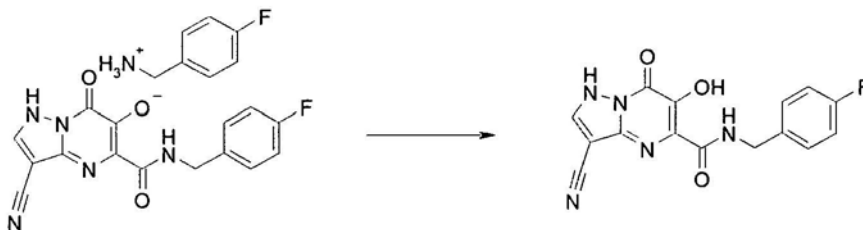
HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 91,0%/14,9 min

15

**Ejemplo 7: Preparación de 3-ciano-6-hidroxi-7-oxo-1,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-5-carboxílico acid 4-fluorobencilamida del ácido**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

20



25

5-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-7-oxo-2-fenil-1,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-olato; 4-fluorobencil-amonio (25 mg) se suspendió en agua (1 ml) y se añadió ácido clorhídrico acuoso (1,0 M, 1 ml). La mezcla se sonizó durante 5 min y el precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con agua (2 ml) y se secó con bomba para dar la 4-fluorobencilamida del ácido 3-ciano-6-hidroxi-7-oxo-1,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-5-carboxílico (13 mg) como un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ 4,53 (2H, d, J = 5,9 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 7,15 (2H, m, ArH), 7,42 (2H, m, ArH), 8,36 (1H, s, H2), 7,92 (2H, d, J = 7,2 Hz, Ar-CH), 9,14 (1H, t, J = 5,9 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 11,25 (1H, br s, OH) MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 326 (M-1)

30

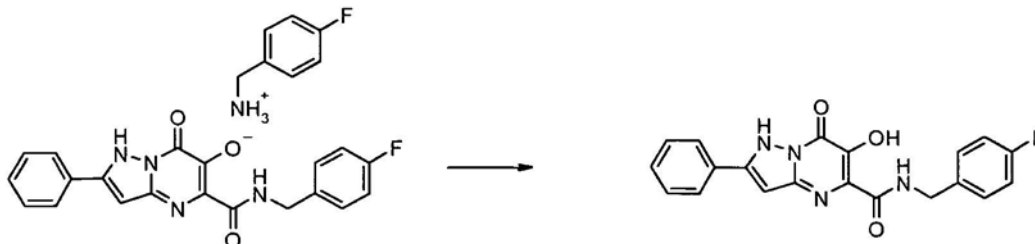
HPLC<sub>procedimiento 5</sub> 95,4% / 4,14 min

Por adaptación del procedimiento descrito en el Ejemplo 7, se obtuvieron los siguientes compuestos.

**Ejemplo 7.1: Preparación de 4-fluoro-bencilamida del ácido 6-hidroxi-7-oxo-2-fenil-1,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidina-5-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

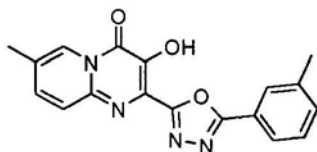
35



40

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ 4,58 (2H, d, J = 5,9 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 6,50 (1H, s, H3), 7,15 (2H, m, ArH), 7,42 (5H, m, ArH), 7,93 (2H, m, ArH), 9,10 (1H, t, J = 5,9 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 10,80 (1H, br s, OH), 11,84 (1H, br s, NH)

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 379 (M+1)

**Ejemplo 8: Preparación de 3-hidroxi-7-metil-2-(5-m-tolil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona****Ejemplo 8.1: Preparación del éster metílico del ácido 3-benciloxi-7-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

10 Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



15 El producto del Ejemplo 2.1 (1,5 g, 6,4 mmol) y carbonato de potasio (2,7 g, 19,6 mmol) se mezclaron con acetona (30 ml) bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a 70 °C durante 25 min, tras lo cual se añadió bromuro de bencilo (2,0 g, 11,7 mmol) y la mezcla se mantuvo a reflujo durante 10 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió sobre agua, (100 ml), se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía instantánea en columna (diclorometano) consiguió el compuesto deseado (1,5 g, 70%).

20 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,44 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 3,92 (s, 3H), 5,32 (s, 2H), 7,27-7,41 (m, 3H), 7,47-7,57 (m, 3H) 7,65 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,76-8,85 (m, 1H).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 325 (M+1), 347 (M+23).

**Ejemplo 8.2: Preparación de ácido 3-benciloxi-7-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

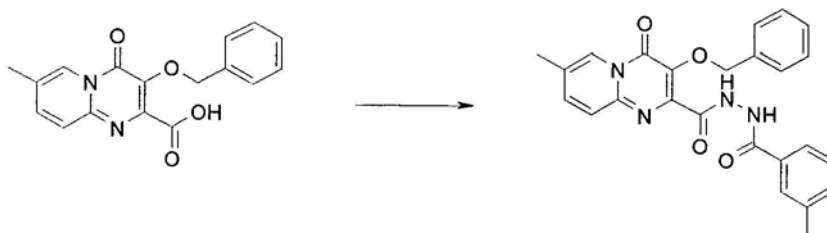
25 Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



30 A una disolución agitada del producto procedente del Ejemplo 8.1 (400 mg, 1,23 mmol) en metanol (20 ml) se añadió una disolución acuosa de hidróxido de aluminio y litio 1 N (2,46 ml) a temperatura ambiente. Tras 3 h, se añadió ácido clorhídrico acuoso 1N (20 ml) . La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío. El producto se utilizó directamente en el Ejemplo 8.3.

**Ejemplo 8.3: Preparación de 3-Metil-benzoic acid N'-(3-benciloxi-7-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carbonil)-hidrazide**

35 Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



A una disolución del producto del Ejemplo 8.2 (200 mg, 0,644 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), se añadió 3-metilbenzoi hidracina (94,8 mg, 0,632 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (6,98 mg, 0,0576 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropol)-3-etilcarbodiimida (98 mg, 0,632 mmol) sucesivamente a temperatura ambiente. Tras 12 h la solución de reacción se detuvo rápidamente con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con ácido clorhídrico acuoso 2N (20 ml), hidróxido sódico acuoso 2N (20 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío para dar el compuesto deseado (53%).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,39 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 5,21 (s, 2H), 7,30-7,45 (m, 5H), 7,56-7,63 (m, 2H), 7,69-7,79 (m, 3H), 7,84 (dd, J = 9,4, 2,1 Hz, 1H), 8,78-8,85 (m, 1H), 10,56 (d, J = 11,1 Hz, 2H).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 443 (M+1), 465 (M+23).

#### Ejemplo 8.4: Preparación de 3-benciloxi-7-metil-2-(5-m-tolil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



El producto del Ejemplo 8.3 (202 mg, 0,457 mmol), tetracloruro de carbono (0,221 ml, 2,28 mmol) y trietilamina (0,165 ml, 1,19 mmol) se mezclaron con acetonitrilo (10 ml). A esta mezcla se añadió trifenilfosfina (291 mg, 1,11 mmol) a temperatura ambiente. Tras agitar a temperatura ambiente durante toda la noche, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml) sucesivamente, y a continuación se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El producto crudo se sometió a cromatografía instantánea (hexano-acetato de etilo 1:1) para dar el compuesto deseado.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,41 (s, 3H), 2,46 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 5,32 (s, 2H), 7,28-7,33 (m, 3H), 7,46-7,52 (m 4H), 7,75-7,90 (m, 4H), 8,82-8,86 (m, 1H).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 425 (M+1), 447 (M+23).

#### Ejemplo 8.5: Preparación de la 3-hidroxi-7-metil-2-(5-m-tolil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

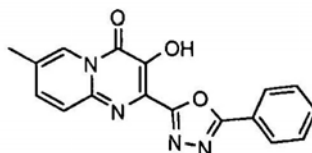


A una disolución agitada del producto procedente del Ejemplo 8.4 (20 mg, 0,047 mmol) en acetonitrilo (5 ml), se añadió yoduro de trimetilsililo (54 uL, 0,38 mmol) gota a gota bajo N<sub>2</sub> a temperatura ambiente. Tras 2 h, se añadió metanol (5 ml) y la disolución se agitó durante 10 min. Se añadió agua (10 ml) y la reacción se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con disolución acuosa de bisulfito sódico, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío para dar el compuesto deseado (88,6%).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,43 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 7,38-7,50 (m, 3H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,03-8,09 (m, 2H) 8,78 (s, 1H), 9,92 (brs, 1H).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 335 (M+1), 357(M+23).

#### Ejemplo 8.6: Preparación de la 3-hidroxi-7-metil-2-(5-fenil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



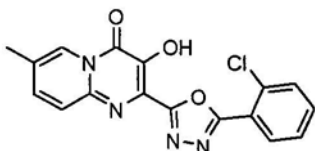
Se adaptó el procedimiento descrito en el Ejemplo 8.1-8.5 para preparar la 3-hidroxi-7-metil-2-(5-fenil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,43 (s, 3H), 7,45 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,54-7,68 (m, 4H), 8,26 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 8,77 (s, 1H)

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 321 (M+1)

5 HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 82,8%/14,3 min

**Ejemplo 8.7: Preparación de la 2-[5-(2-Cloro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-hidroxi-7-metil-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**



10

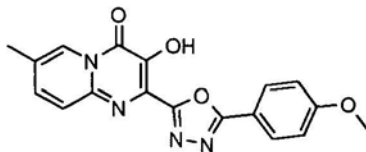
Se adaptó el procedimiento descrito en el Ejemplo 8.1-8.5 para preparar la 2-[5-(2-cloro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-hidroxi-7-metil-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,43 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 7,44 (dd, *J* = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,55 (dt, *J* = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,60-7,66 (m, 2H), 8,13 (dd, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 8,76-8,79 (m, 1H), 9,71-9,91 (brs, 1H)

15 MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 377 (M+ Na<sup>+</sup>)

HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 92,2%/15,4 min

**Ejemplo 8.8: Preparación de la 2-[5-(4-metoxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-hidroxi-7-metil-pirido[1,2-a] pirimidin-4-ona**



20

Se adaptó el procedimiento descrito en el Ejemplo 8.1-8.5 para preparar la 2-[5-(4-metoxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-hidroxi-7-metil-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona.

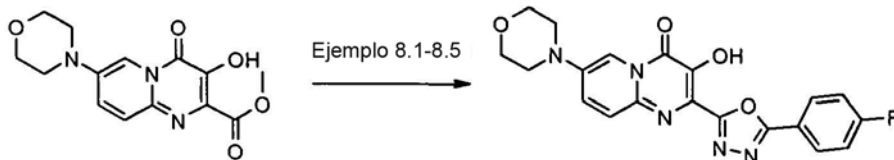
25 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,43 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 7,07 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,44 (dd, *J* = 9,5 Hz, 1,9 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 8,78 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 9,88-10,10 (brs, 1H)

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 373 (M+ Na<sup>+</sup>)

HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 92,4%/15,3 min

**Ejemplo 8.9: Preparación de la 2-[5-(4-fluoro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-hidroxi-7-morfolin-4-il-pirido [1,2-a]pirimidin-4-ona**

30



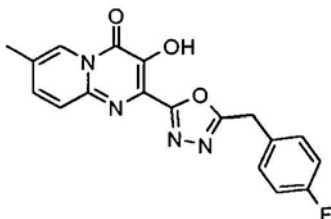
35

Ejemplo 2.3

Utilizando el producto del Ejemplo 2,3 como material de partida, se adaptó el procedimiento descrito en el Ejemplo 8.1-8.5 para preparar la 2-[5-(4-fluoro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-hidroxi-7-morfolin-4-il-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona.

40 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,23 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 3,80 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 7,52 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,67 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 10,0 Hz, 2,4 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,16 (dd, *J* = 8,8 Hz, 5,1 Hz, 2H), 10,46-10,60 (brs, 1H)

HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 98,4%/8,5 min

**Ejemplo 9: Preparación de la 2-[5-(4-fluoro-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-hidroxi-7-metil-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**

5

**Ejemplo 9.1: Preparación de la hidrazida del ácido 3-benciloxi-7-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

10



15

A una disolución agitada del producto procedente del Ejemplo 8.1 (800 mg, 2,56 mmol) en metanol (30 ml), se añadió hidrazina (6,0 eq) a temperatura ambiente. A continuación la mezcla se calentó a 45°C durante 4 h y a continuación se concentró a vacío parcialmente (no hasta sequedad) y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para dar el compuesto deseado (650 mg, con un rendimiento del 78%).

20

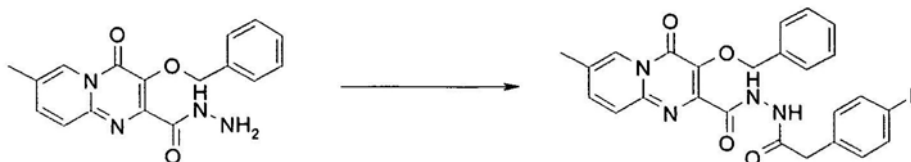
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,42 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 7,28-7,45 (m, 3H), 7,48-7,53 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,93 (brs, 2H), 9,7 (brs, 1H).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 325 (M+1), 347 (M+23).

**Ejemplo 9.2: Preparación de la N'-[2-(4-fluoro-fenil)-acetil]-hidrazida del ácido 3-benciloxi-7-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

25

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



30

El producto del Ejemplo 9.1 (160 mg, 0,524 mmol) y carbonato de sodio (106 mg, 1 mmol) se mezclaron con tetrahidrofurano anhidro (25 ml) y a continuación se enfrió en un baño de hielo. A esta disolución agitada se añadió cloruro de 4-fluorofenilacetilo (90 mg, 0,55 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y a continuación se concentró a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua y la fase orgánica se lavó con agua, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío. Una cromatografía en columna corta dio el compuesto deseado (210 mg, con un rendimiento del 86%).

35

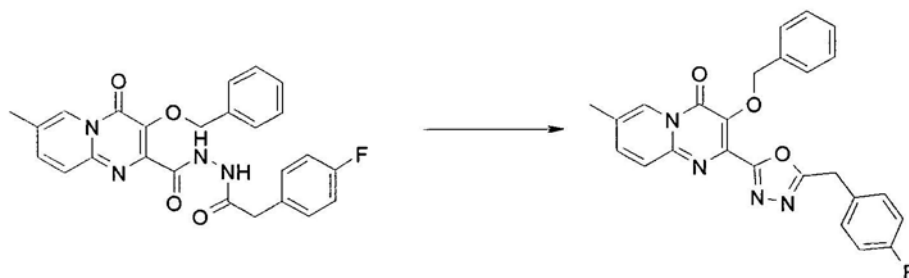
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,45 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,95-7,10 (m, 2H), 7,30-7,42 (m, 5H), 7,50-7,60 (m, 3H), 7,64 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,70-8,80 (m, 2H), 10,42 (brs, 1H).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 461 (M+1), 483 (M+23).

40

**Ejemplo 9.3: Preparación de la 3-benciloxi-2-[5-(4-fluoro-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-7-metil-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**



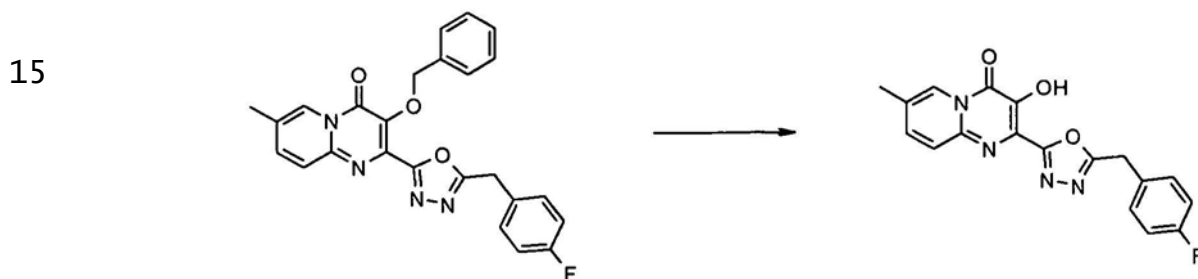


Se adaptó el procedimiento descrito en el Ejemplo 8.4 al producto obtenido en el Ejemplo 9.2 para dar el producto deseado (70%).

10 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,46 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H), 4,25 (s, 2H), 5,39 (s, 2H), 6,96-7,05 (m, 2H), 7,27-7,34 (m, 5H) 7,38-7,45 (m, 2H), 7,56 (dd, *J* = 9,1 Hz, 2,0Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 8,78-8,83 (m, 1H).

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 443 (M+1), 465 (M+23).

**Ejemplo 9.4: Preparación de la 2-[5-(4-fluoro-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-hidroxi-7-metil-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**

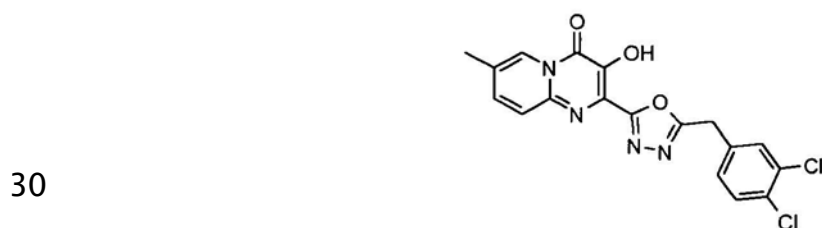


20 Se adaptó el procedimiento descrito en el Ejemplo 8.5 al producto obtenido en el Ejemplo 9.3 para dar el producto deseado (52%).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,42 (s, 3H), 4,37 (s, 2H), 7,02-7,11 (m, 2H), 7,32-7,48 (m, 3H), 7,61 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H) 8,76 (s, 1H), 9,79 (brs, 1H).

MS (ESI<sup>-</sup>) *m/z* 351 (M-1) HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 97,3%/8,5 min

25 **Ejemplo 9.5: Preparación de la 2-[5-(3,4-dicloro-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-hidroxi-7-metil-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**



Se adaptó el procedimiento descrito en el Ejemplo 9.1-9,4 para preparar la 2-[5-(3,4-dicloro-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-hidroxi-7-metil-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona.

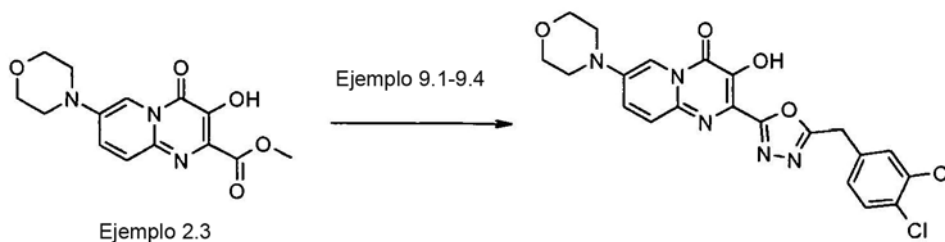
35 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,43 (s, 3H), 4,35 (s, 2H), 7,26 (1H, solapado), 7,41-7,55 (m, 3H), 7,64 (d, *J* = 9,2 Hz 1H), 8,76 (s, 1H), 9,55-9,85 (brs, 1H)

MS (ESI<sup>-</sup>) *m/z* 401 (M-1)

HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 97,6%/18,0 min

**Ejemplo 9.6: Preparación de la 2-[5-(3,4-dicloro-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-hidroxi-7-morfolin-4-il-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**

5



Usando el material de partida preparado en el Ejemplo 2,3, se adaptó el procedimiento descrito en el Ejemplo 9.1-9.4 para preparar la 2-[5-(3,4-dicloro-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-hidroxi-7-metil-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona.

10

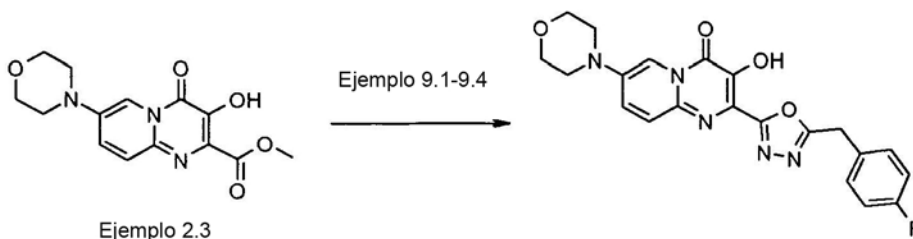
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,18-3,24 (m, 4H), 3,75-3,83 (m, 4H), 4,47 (s, 2H), 7,40 (dd,  $J = 8,3, 2,0$  Hz, 1H), 7,61 (d,  $J = 9,8$  Hz, 1H), 7,65 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,72 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,85 (dd,  $J = 9,9, 2,5$  Hz, 1H), 8,01 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 10,41 (s, 1H)

HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 94,1%/17,2 min

15

**Ejemplo 9.7: Preparación de la 2-[5-(4-fluoro-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-hidroxi-7-morfolin-4-il-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**

20



Usando el material de partida preparado en el Ejemplo 2,3, se adaptó el procedimiento descrito en el Ejemplo 9.1-9.4 para preparar la 2-[5-(4-fluoro-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-hidroxi-7-metil-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,20 (t,  $J = 4,8$  Hz, 4H), 3,79 (t,  $J = 4,8$  Hz, 4H), 4,42 (s, 2H), 7,21 (t,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 7,43 (dd,  $J = 8,8, 5,5$  Hz, 2H), 7,61 (d,  $J = 9,9$  Hz, 1H), 7,85 (dd,  $J = 9,8, 2,5$  Hz, 1H), 8,00 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 10,39 (s, 1H).

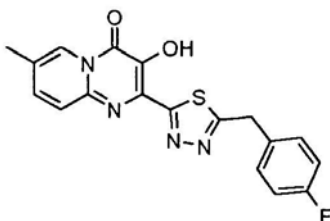
25

MS (ESI)  $m/z$  422 (M-1)

HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 94,1%/14,7 min

**Ejemplo 10: Preparación de 2-[5-(4-fluoro-bencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-3-hidroxi-7-metil-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**

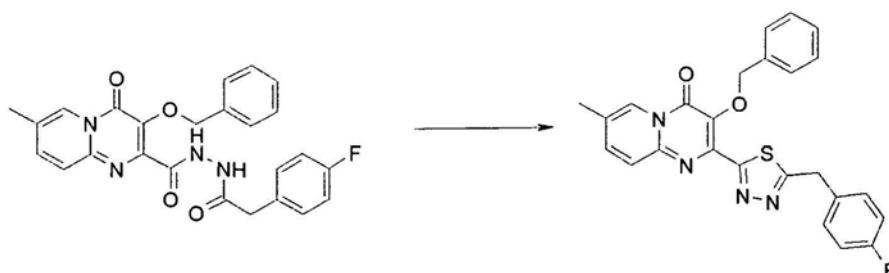
30

**Ejemplo 10.1: Preparación de la 3-benciloxi-2-[5-(4-fluoro-bencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-7-metil-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**

35

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

40

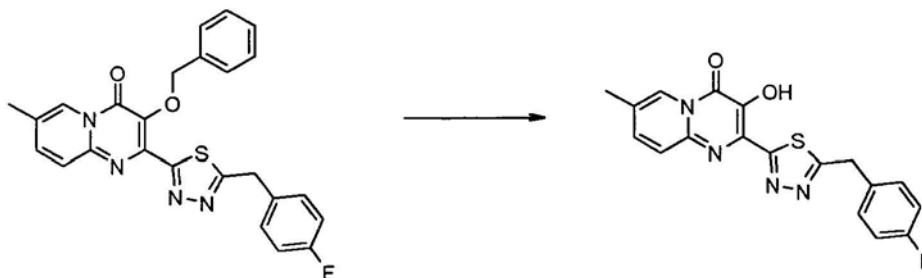


El producto del Ejemplo 9.2 (80 mg, 0,173 mmol) y el reactivo de Lawensson (200 mg, 0,5 mmol) se mezclaron con tolueno (15 ml) y se sometió a reflujo durante 10 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y la cromatografía instantánea (acetato de etilo/diclorometano/dietil éter 2:6:1) dio el compuesto deseado (60 mg, 75,3%).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,42 (s, 3H), 4,53 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 7,17-7,26 (m, 2H), 7,29-7,35 (m, 3H), 7,40-7,49 (m, 4H), 7,67 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1H), 7,80 (dd,  $J = 9,4$  Hz, 1,9 Hz, 1H), 8,77 (d,  $J = 1,1$  Hz, 1H).

MS (ESI $^+$ )  $m/z$  459 (M+1), 481 (M+23).

**Ejemplo 10.2: Preparación de la 2-[5-(4-fluoro-bencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-3-hidroxi-7-metil-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**



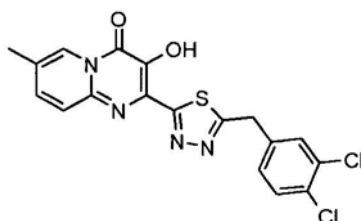
Se adaptó el procedimiento descrito en el Ejemplo 8.5 al producto obtenido en el Ejemplo 10.1 para dar el producto deseado (34%).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,39 (d,  $J = 0,8$  Hz, 3H), 4,48 (s, 2H), 7,02-7,12 (m, 2H), 7,30-7,45 (m, 4H), 8,71-8,77 (m, 1H), 10,80 (brs, 1H).

MS (ESI $^+$ )  $m/z$  369 (M+1), 391 (M+23).

HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 96,7%/15,8 min

**Ejemplo 10.3: Preparación de la 2-[5-(3,4-dicloro-bencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-3-hidroxi-7-metil-pirido [1,2-a]pirimidin-4-ona**



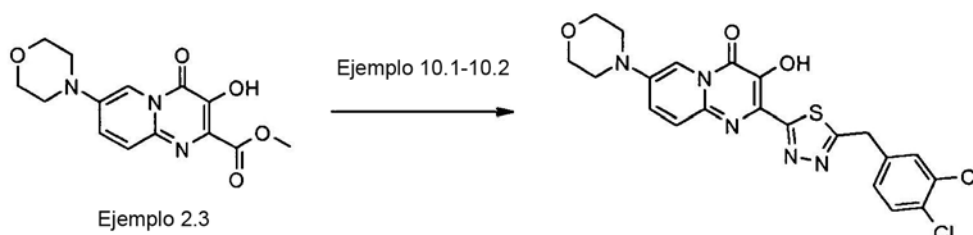
Se adaptó el procedimiento descrito en el Ejemplo 10.1-10.2 para preparar la 2-[5-(3,4-dicloro-bencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-3-hidroxi-7-metil-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,16-3,25 (m, 4H), 3,73-3,83 (m, 4H), 4,29 (s, 2H), 7,37 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,63 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,86 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 10,71 (s, 1H)

MS (ESI $^-$ )  $m/z$  417 (M[ $\text{Cl}^{35}$ ]-1)

HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 97,8%/19,8 min

**Ejemplo 10.4: Preparación de la 2-[5-(3,4-dicloro-bencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-3-hidroxi-7-morfolin-4-il-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**



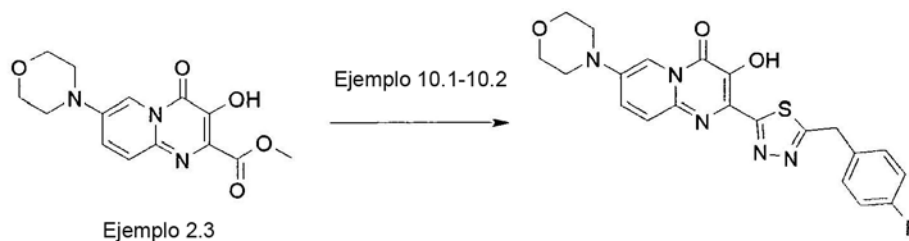
Usando el material de partida preparado en el Ejemplo 2,3, se adaptó el procedimiento descrito en el Ejemplo 10.1-10.2 para preparar la 2-[5-(3,4-dicloro-bencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-3-hidroxi-7-morfolin-4-il-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,15-3,25 (m, 4H), 3,70-3,85 (m, 4H), 4,60 (s, 2H), 7,42 (dd, J = 8,2 Hz, 2,1 Hz, 1H) 7,60 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 9,8 Hz, 2,5 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 10,50-11,10 (brs, 1H)

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 488 (M-1)

HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 97,6%/19,3 min

**Ejemplo 10.5: Preparación de la 2-[5-(4-fluoro-bencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-3-hidroxi-7-morfolin-4-il-pirido [1,2-a]pirimidin-4-ona**



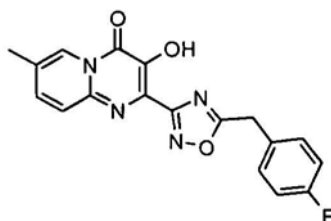
15 Usando el material de partida preparado en el Ejemplo 2,3, se adaptó el procedimiento descrito en el Ejemplo 9.1-9.4 para preparar la 2-[5-(4-fluoro-bencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-3-hidroxi-7-morfolin-4-il-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,20 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,78 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 4,56 (s, 2H), 7,21 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,47 (dd, J = 8,8 Hz, 5,5 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 9,9 Hz, 2,7 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 10,80 (s, 1H)

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 438 (M-1)

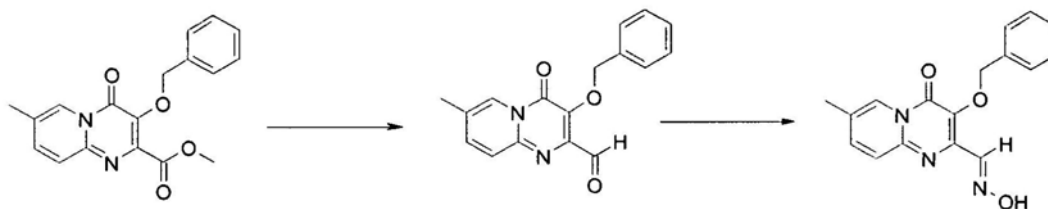
20 HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 94,1%/14,2 min

**Ejemplo 11: Preparación de 2-[5-(4-fluoro-bencil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-hidroxi-7-metil-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**



**Ejemplo 11.1: Preparación de la oxima del 3-benciloxi-7-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carbaldehído**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



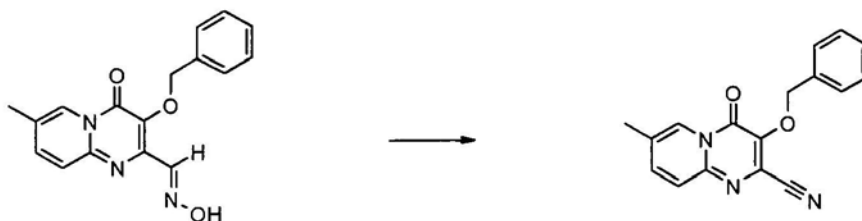
35 El producto del Ejemplo 8.1 (3,1 g, 10 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) y se enfrió a -78 °C. A esta disolución agitada se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (13 ml, 1 N en tetrahidrofurano). Tras 4 h, TLC mostró que el material de partida se había consumido y la solución de reacción se detuvo rápidamente con disolución acuosa de sulfato de sodio. El material insoluble se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se disolvió en un disolvente combinado de acetato de etilo/diclorometano (1:1 5 ml) y se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se filtró. A una disolución de clorhidrato de hidroxilamina (760 mg, 11 mmol) en agua (120 ml), se añadió la disolución de aldehído anterior seguido por la adición de bicarbonato de sodio (900 mg, 10,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y el precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con agua y se secó a vacío para dar el producto deseado (2,77g,

rendimiento global de las dos etapas del 90%).

**Ejemplo 11.2: Preparación de 3-benciloxi-7-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carbonitrilo**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

5



10

La triclora-1,3,5-triazina (576 mg, 3,15 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (DMF) anhidra (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A esta disolución se añadió gota a gota una disolución del producto del Ejemplo 11.1 (927 mg, 3 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 h, a continuación se añadió acetato de etilo (50 ml) y la fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía instantánea corta dio el compuesto deseado (530 mg, 60,7%).

15

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,45 (d,  $J = 1,2$  Hz, 3H), 5,54 (s, 2H), 7,30-7,40 (m, 3H), 7,48-7,54 (m, 2H), 7,55-7,58 (m 2H), 8,77 (dd,  $J = 2,7, 1,2$  Hz, 1H).

**Ejemplo 11.3: Preparación de la 3-benciloxi-N-hidroxi-7-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carboxamida**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

20



25

El producto del Ejemplo 11.2 (530 mg, 1,82 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (0,549 g, 7,9 mmol) se mezclaron con etanol (50 ml). A esta disolución agitada se añadió bicarbonato de sodio (663 mg, 7,9 mmol) y la mezcla se calentó a  $70^\circ\text{C}$  durante 3 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en un disolvente combinado (diclorometano/ etanol 200 ml:10 ml), se lavó con agua, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró a vacío para dar el compuesto deseado (472 mg, 80%).

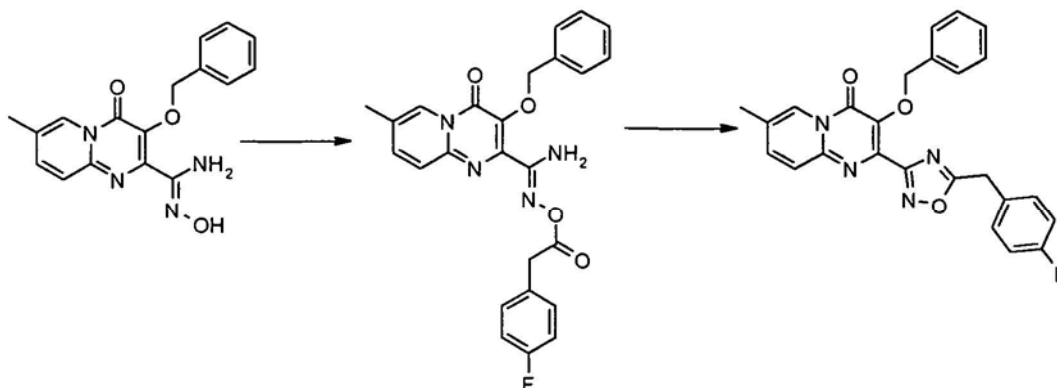
MS (ESI $^+$ )  $m/z$  325 (M+1), 347 (M+23), 379 (M+55).

30

**Ejemplo 11.4: Preparación de la 3-benciloxi-2-[5-(4-fluoro-bencil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-7-metil-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

35



40

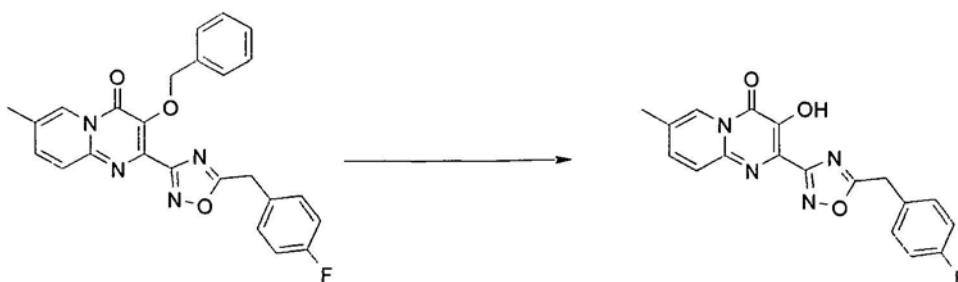
El producto del Ejemplo 11.3 (472 mg, 1,46 mmol) se disolvió en un disolvente combinado diclorometano/tetrahidrofurano (120 ml: 120 ml) con agitación. A continuación se añadió trietilamina (155 mg, 1,53 mmol) seguido por la adición gota a gota de coluro de 4-fluorofenil acetilo (263 mg, 1,53 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y a continuación se concentró a vacío y el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío. El sólido resultante se utilizó sin purificación.

El sólido anterior (668 mg) se suspendió en tolueno (25 ml) y la mezcla se sometió a reflujo durante 24 h. El disolvente se concentró a vacío para dar el compuesto deseado cuantitativamente.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,46 (d, J = 0,7 Hz, 3H), 4,32 (s, 2H), 5,38 (s, 2H), 7,00-7,08 (m, 2H), 7,20-7,30 (m, 3H?), 7,32-7,37 (m, 2H), 7,44-7,52 (m, 2H), 7,55 (dd, J = 9,2, 1,9 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,81-8,85 (m, 1H).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 443 (M+1), 465 (M+23).

**Ejemplo 11.5: Preparación de la 2-[5-(4-fluoro-bencil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-hidroxi-7-metil-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**



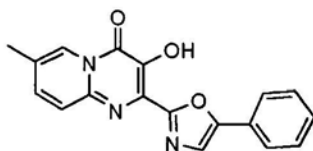
Se adaptó el procedimiento descrito en el Ejemplo 8.5 al producto obtenido en el Ejemplo 11.4 para dar el producto deseado (68%).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,41 (d, J = 0,7 Hz, 3H), 4,39 (s, 2H), 7,01-7,12 (m, 2H), 7,32-7,44 (m, 3H), 7,68 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,72-8,90 (brs, 1H).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 353 (M+1), 375 (M+23).

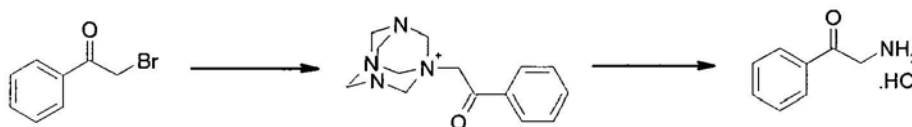
HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 94,5%/14,4 min

**Ejemplo 12: Preparación de 3-hidroxi-7-metil-2-(5-fenil-oxazol-2-il)-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**



**Ejemplo 12.1: Preparación de 2-Amino-1-fenil-ethanone**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



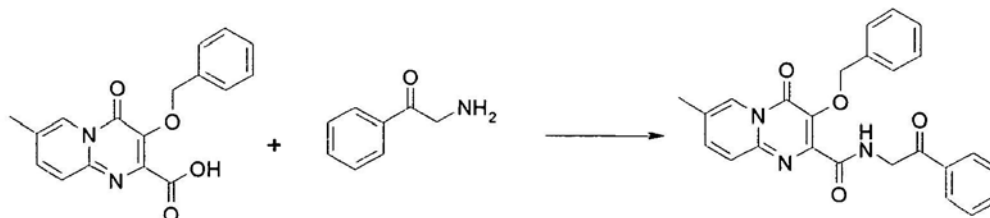
α-Bromoacetofenona (7,0 g, 0,035 mol), urotropina (5,4 g, 0,0385 mol) y yoduro de sodio (5,8 g, 0,0385 mol) se mezclaron en etanol (425 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se lavó con etanol frío y el sólido resultante se disolvió en etanol (100 ml) y se añadió ácido clorhídrico acuoso 6N (20 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 5 h y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo resultante se recristalizó en diisopropil éter/ ácido clorhídrico concentrado (100/1) para dar el producto deseado (4,1 g, 69%).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,57 (s, 2H), 7,56-7,691(m, 2H), 7,71-7,76 (m, 1H), 8,00-8,03(m, 2H), 8,52 (br s, 3H).

**Ejemplo 12.2: Preparación de la (2-oxo-2-fenil-etil)-amida del ácido 3-benciloxi-7-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

5



10

A una disolución agitada del producto procedente del Ejemplo 8.2 (324 mg, 1 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) a temperatura ambiente, se añadió el producto del Ejemplo 12.1 (162 mg, 1,2 mmol), clorhidrato de 1-hidroxibenzotriazol (162 mg, 1,2 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (191 mg, 1 mmol) y trietilamina (112 mg, 1,1 mmol) sucesivamente. Tras 3 h, la solución de reacción se detuvo rápidamente con disolución de bicarbonato de sodio saturado (5 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua, salmuera, a continuación se secó con ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró a vacío. La cromatografía instantánea del residuo proporcionó el producto deseado (215 mg, 45%).

15

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,45 (s, 3H), 4,93 (d,  $J = 4,5\text{Hz}$ , 2H), 5,44 (s, 2H), 7,26-7,32 (m, 3H), 7,51-7,72 (m, 7H) 8,03 (d,  $J = 7,5\text{Hz}$ , 2H), 8,65 (s, 1H, NH), 8,79 (s, 1H).

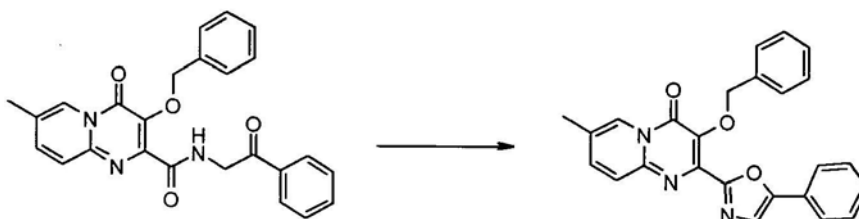
MS (ESI $^+$ )  $m/z$  428 (M + 1), 450 (M+Na $^+$ ), 482 (M+ MeOH+ Na $^+$ ).

**Ejemplo 12.3: Preparación de la 3-benciloxi-7-metil-2-(5-fenil-oxazol-2-il)-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**

20

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

25



30

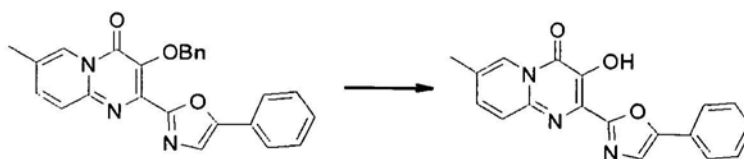
A una disolución agitada del producto procedente del Ejemplo 12.2 (170 mg, 0,4 mmol) en acetonitrilo (5 ml) a temperatura ambiente se añadió tetracloruro de carbono (360 mg, 2,4 mmol), trietilamina (130 mg, 1,28 mmol) y trifenilfosfina (320 mg, 1,2 mmol) sucesivamente. Tras 2 h, se añadió disolución de bicarbonato de sodio saturado (5 ml) y los productos se extrajeron con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, a continuación se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró a vacío. La cromatografía instantánea del residuo dio el compuesto deseado (142 mg, 86%).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,45 (s, 3H), 5,46 (s, 2H), 7,29-7,37 (m, 6H), 7,54-7,61 (m, 6H), 7,75 (d, 1H), 8,80 (s, 1H).

MS (ESI $^-$ )  $m/z$  380 (M-1); MS (ESI $^+$ )  $m/z$  410 (M + 1), 432 (M+Na $^+$ ), 464 (M+ MeOH+ Na $^+$ ), 841

(2M+Na $^+$ )

35

**Ejemplo 12.4: Preparación de la 3-hidroxi-7-metil-2-(5-fenil-oxazol-2-il)-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**

40

El producto del Ejemplo 12.3 (62 mg, 0,5 mmol) y yoduro de sodio (440 mg, 2,9 mmol) se mezclaron con acetonitrilo (5 ml). A esta disolución agitada se añadió cloruro de trimetilsililo (316 mg, 2,9 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 1 h, a continuación se detuvo rápidamente por adición de metanol (5 ml) seguido por agua (20 ml) y a continuación se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron a vacío hasta un volumen de 1 ml. Se añadió gota a gota hexano (15 ml) y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó a vacío para dar el producto deseado (38 mg, 79%).

45

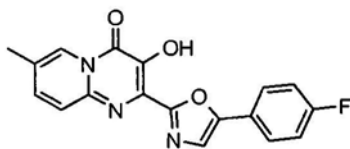
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,40 (s, 3H), 7,40-7,57 (m, 6H), 7,84 (s, 2H), 8,74 (s, 1H).

MS (ESI $^+$ )  $m/z$  320 (M+), 342 (M+Na $^+$ ), 374 (M+ MeOH+ Na $^+$ ), 661 (2M+Na $^+$ ).

HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 95,0%/15,6 min

**Ejemplo 12.5: Preparación de la 2-[5-(4-fluoro-fenil)-oxazol-2-il]-3-hidroxi-7-metil-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**

5



10

Se adaptó el procedimiento descrito en el Ejemplo 12.1-12.4 para preparar la 2-[5-(4-fluoro-fenil)-oxazol-2-il]-3-hidroxi-7-metil-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona.

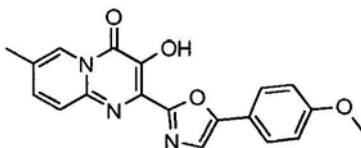
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,43 (s, 3H), 7,45 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,54-7,68 (m, 4H), 8,26 (d,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 8,77 (s, 1H)

MS (ESI $^+$ )  $m/z$  321 (M+1)

HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 82,8%/15,5 min

**Ejemplo 12.6: Preparación de la 2-[5-(4-metoxi-fenil)-oxazol-2-il]-3-hidroxi-7-metil-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**

15



20

Se adaptó el procedimiento descrito en el Ejemplo 12.1-12.4 para preparar la 2-[5-(4-metoxi-fenil)-oxazol-2-il]-3-hidroxi-7-metil-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona.

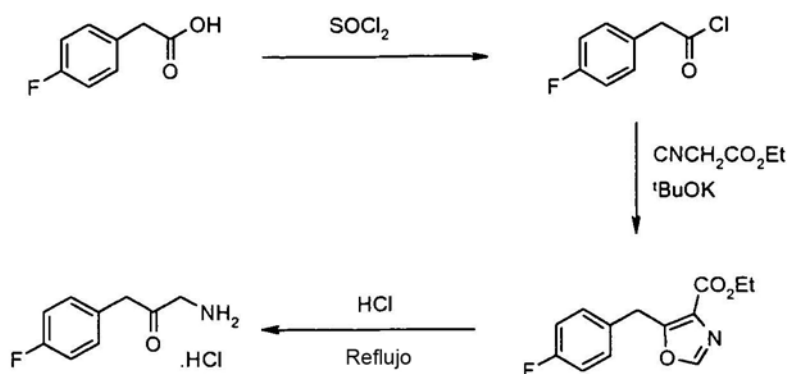
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,40 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 6,99 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,39 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,62 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,77 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 8,75 (s, 1H), 10,75-11,35 (brs, 1H)

MS (ESI $^+$ )  $m/z$  372 (M+ Na $^+$ ) HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 94,1%/16,1 min

**Ejemplo 12.7: Preparación del clorhidrato de 1-amino-3-(4-fluoro-fenil)-propan-2-ona**

25

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



35

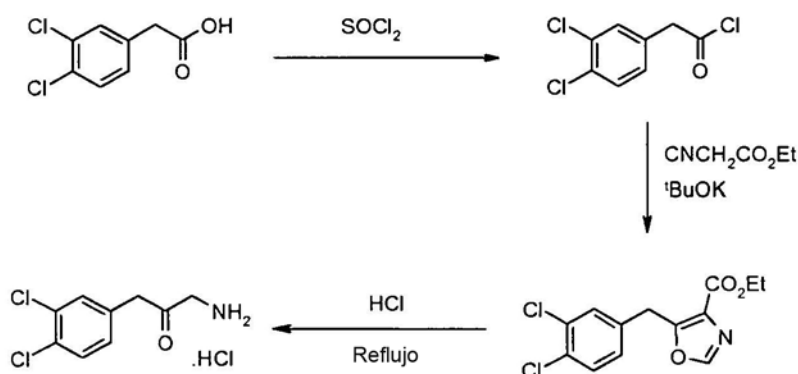
Se adaptaron los procedimientos descritos en Tetrahedron. 1994, 50 (21), 6287-6298 y Chem. Pharm. Bull. 1984, 32 (7), 2536-2543 para dar el clorhidrato de la 1-amino-3-(4-fluoro-fenil)-propan-2-ona.

**Ejemplo 12.8: Preparación del clorhidrato de 1-amino-3-(3,4-dicloro-fenil)-propan-2-ona**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de

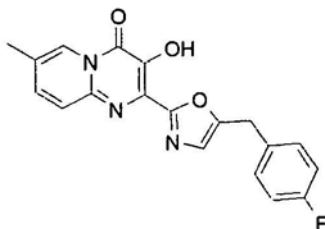


antecedentes útil para el lector.



Se adaptaron los procedimientos descritos en Tetrahedron. 1994, 50 (21), 6287-6298 y Chem. Pharm. Bull. 1984, 32 (7), 2536-2543 para dar el clorhidrato de la 1-amino-3-(3,4-dicloro-fenil)-propan-2-ona.

**Ejemplo 12.9: Preparación de 2-[5-(4-fluoro-bencil)-oxazol-2-il]-3-hidroxi-7-metil-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**

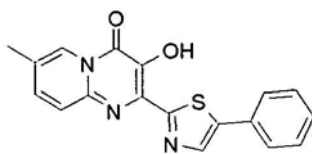


20 Utilizando el material procedente del Ejemplo 12.7 y adaptando los procedimientos de los Ejemplos 12.2-4 se consiguió la 2-[5-(4-fluorobencil)-oxazol-2-il]-3-hidroxi-7-metil-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,41 (s, 3H), 4,17 (s, 2H), 6,81-7,18 (m, 3H), 7,26-7,60 (m, 4H), 8,77 (s, 1H), 10,40-11,80 (brs, 1H)

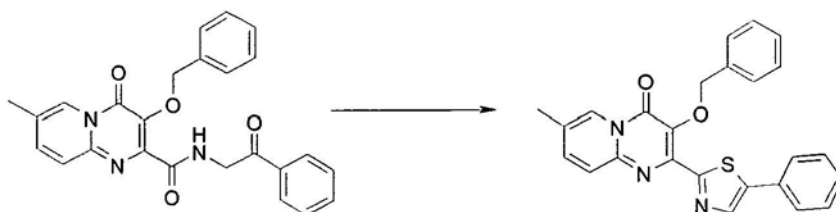
MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 352 (M+1) HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 89,6%/15,5 min

**Ejemplo 13: Preparación de la 3-hidroxi-7-metil-2-(5-fenil-tiazol-2-il)-pirido[1,2a]pirimidin-4-ona**



**Ejemplo 13.1: Preparación de la 3-benciloxi-7-metil-2-(5-fenil-tiazol-2-il)-pirido[1,2a]pirimidin-4-ona**

30 Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



El producto del Ejemplo 12.2 (100 mg, 0,23 mmol) y El reactivo de Lawesson (120 mg, 0,3 mmol) se mezclaron con tolueno (10 ml) y se sometió a reflujo durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y la cromatografía instantánea dio el

compuesto deseado (27 mg, con un rendimiento del 27%).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,44 (s, 3H), 5,55 (s, 2H), 7,30-7,70 (m, 11H), 7,80 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,80 (s, 1H).

**Ejemplo 13.2: Preparación de la 3-hidroxi-7-metil-2-(5-fenil-tiazol-2-il)-pirido[1,2a]pirimidin-4-ona**

5



10 Se adaptó el procedimiento descrito en el Ejemplo 8.5 al producto obtenido en el Ejemplo 13.1 para dar el producto deseado (80%).

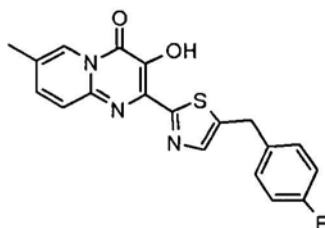
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,39 (s, 3H), 7,32-7,56 (m, 5H), 7,62-7,70 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 11,65 (brs, 1H).

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 336 (M+1)

HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 98,7%/17,5 min

15 **Ejemplo 13.3: Preparación de 2-[5-(4-fluoro-bencil)-tiazol-2-il]-3-hidroxi-7-metil-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**

20



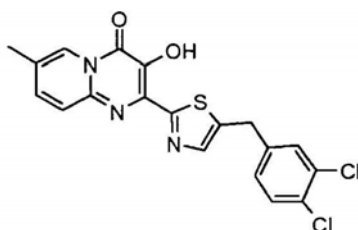
Utilizando el material procedente del Ejemplo 12.7 y adaptando los procedimientos de los Ejemplos 13.1 a 13.2 se obtuvo la 2-[5-(4-fluorobencil)-tiazol-2-il]-3-hidroxi-7-metil-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,35 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 4,31 (s, 2H), 7,18 (t, *J* = 9,9 Hz, 2H), 7,39 (dd, *J* = 8,9 Hz, 5,5 Hz, 2H), 7,45-7,60 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,58-8,64 (m, 1H), 11,31 (s, 1H) MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 390 (M+ Na<sup>+</sup>)

25 HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 96,7%/18,5 min

**Ejemplo 13.4: Preparación de 2-[5-(3,4-Dicloro-bencil)-tiazol-2-il]-3-hidroxi-7-metil-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**

30

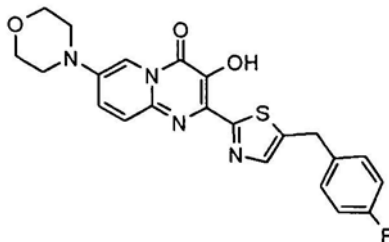


Utilizando el material procedente del Ejemplo 12.8 y adaptando los procedimientos de los Ejemplos 13.1 a 13.2 se obtuvo la 2-[5-(3,4-dicloro-bencil)-tiazol-2-il]-3-hidroxi-7-metil-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona.

35 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,36 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 4,34 (s, 2H), 7,37 (dd, *J* = 8,3 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,47-7,60 (m, 2H), 7,62 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,60-8,65 (m, 1H), 11,28 (s, 1H)

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 418 (M+1)

HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 98,8%/19,8 min

**Ejemplo 13.5: Preparación de la 2-[5-(4-fluoro-bencil)-tiazol-2-il]-3-hidroxi-7-morfolin-4-il-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**

5

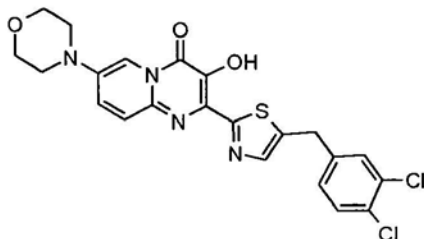
Utilizando los materiales procedentes del Ejemplo 2,3 y Ejemplo 12.7 y adaptando los procedimientos de los Ejemplos 13.1 a 13.2 se obtuvo la 2-[5-(4-fluoro-bencil)-tiazol-2-il]-3-hidroxi-7-morfolin-4-il-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

10

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,14-3,21 (m, 4H), 3,74-3,81 (m, 4H), 4,31 (s, 2H), 7,18 (t, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,39 (dd, *J* = 8,8 Hz, 5,5 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 7,83 (dd, *J* = 9,9 Hz, 2,6 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H) 11,25 (s, 1H)

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 461 (M+ Na<sup>+</sup>)

HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 86,3%/19,6 min

**Ejemplo 13.6: Preparación de 2-[5-(3,4-Dicloro-bencil)-tiazol-2-il]-3-hidroxi-7-morfolin-4-il-pirido[1,2-a] pirimidin-4-ona**

15

Utilizando los materiales procedentes del Ejemplo 2,3 y Ejemplo 12.8 y adaptando los procedimientos de los Ejemplos 13.1 a 13.2 se obtuvo la 2-[5-(3,4-dicloro-bencil)-tiazol-2-il]-3-hidroxi-7-morfolin-4-il-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona.

20

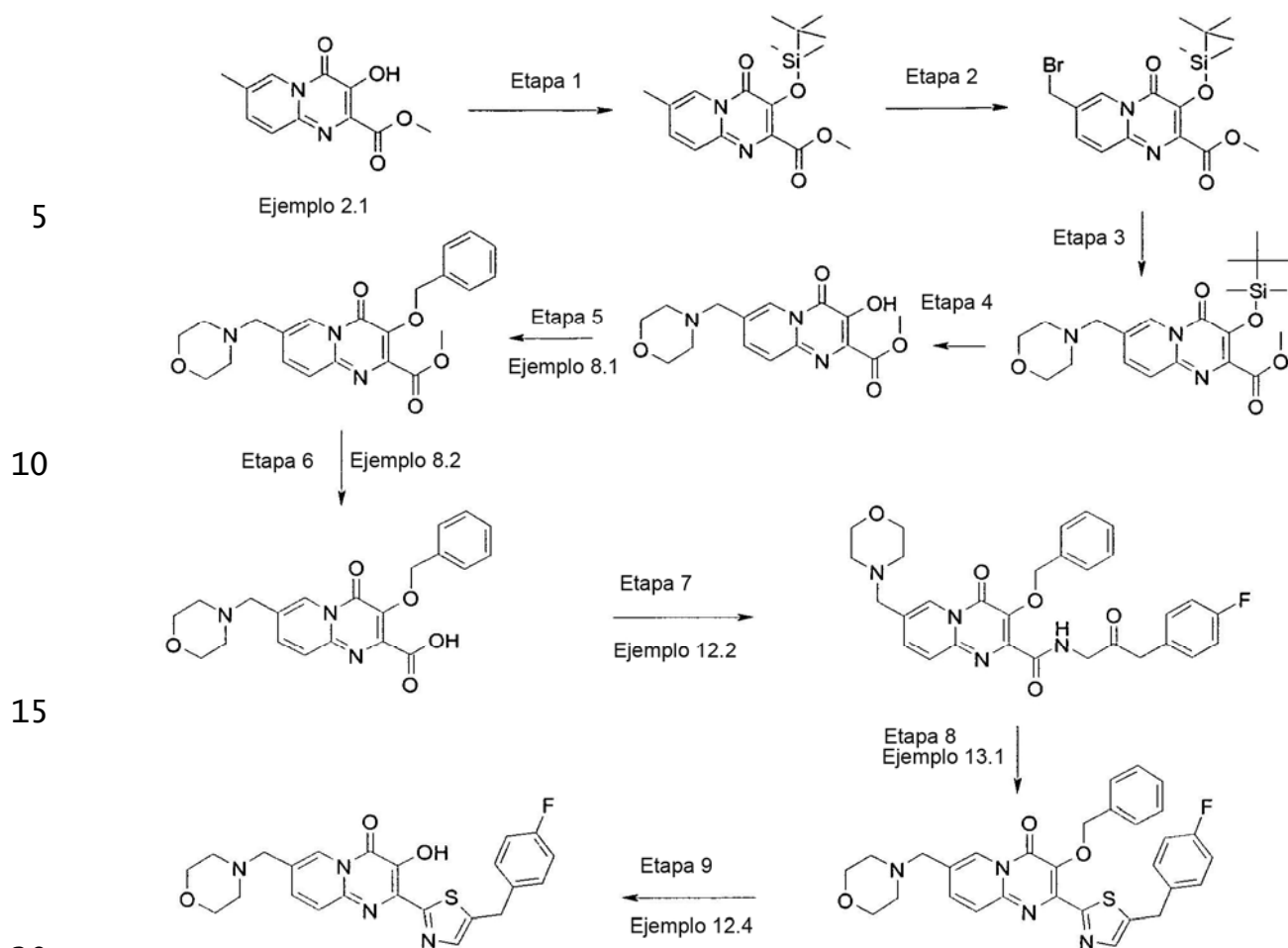
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,14-3,21 (m, 4H), 3,74-3,82 (m, 4H), 4,33 (s, 2H), 7,36 (dd, *J* = 8,2 Hz, 2,1 Hz, 1H) 7,53 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,74-7,86 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,01-8,06 (m, 1H), 11,18-11,28 (brs, 1H)

MS (ESI<sup>-</sup>) *m/z* 487 (M-1)

25

HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 97,1%/19,7 min

**Ejemplo 13.7: Preparación de 2-[5-(4-fluoro-bencil)-tiazol-2-il]-3-hidroxi-7-morfolin-4-ilmetil-pirido [1,2-a]pirimidin-4-ona**

**Etapa 1:**

25 El producto del Ejemplo 2,1 (3,66 g, 15,6 mmol), cloruro de t-butildimetilsililo (3,52 g) e imidazol (2,66 g) se añadieron a diclorometano/DMF (30 mL/10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con diclorometano (30 mL) y la fase orgánica se lavó con agua, se secó, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo 4:1) para dar el compuesto deseado (5,02 g, 92%).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,32 (s, 6H), 0,99 (s, 9H), 2,39 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 7,42 (dd, J = 9,1, 1,8 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,68 (bs, 1H).

**Etapa 2:**

30 A una disolución agitada del producto procedente del Etapa 1 (5 g, 14 mmol) en tetracloruro de carbono (80 mL) se añadió N-bromosuccinimida (4,1 g) y t-butil peróxido (0,348 g) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 5 h y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La disolución se diluyó con diclorometano (200 mL), se lavó con agua, se secó, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo 8:1) para dar el compuesto deseado (3,0 g, 48%) como un sólido amarillo.

35 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0,26 (s, 6H), 0,94 (s, 9H), 3,86 (s, 3H), 4,88 (s, 2H), 7,66 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 9,3, 2,0 Hz, 1H), 9,03 (d, J = 1,8 Hz, 1H)

**Etapa 3:**

40 El producto del Etapa 2 (1,1 g, 2,6 mmol) y morfolina (672 mg, 7,73 mmol) se disolvieron en un disolvente combinado diclorometano/metanol (1:1, 20 mL). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y a continuación se concentró a vacío parcialmente y se diluyó con diclorometano (40 mL) que se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo 1:1) obtuvo el producto deseado (1,03 g, 92%).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0,26 (s, 6H), 0,93 (s, 9H), 2,43 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 3,53-3,62 (m, 6H), 3,86 (s, 3H), 7,64 (dd, J = 9,1, 0,6 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 9,2, 1,9 Hz, 1H), 8,74 (dd, J = 1,8, 0,6 Hz, 1H)

**Etapas 4:**

El producto del Etapa 4 (100 mg, 0,23 mmol) se añadió a una mezcla agitada de disolventes ácido acético glacial/agua/tetrahidrofurano (1:1:3, 5 ml) y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua (10 ml) y a continuación se añadió carbonato de sodio sólido para ajustar el pH 7. La mezcla se extrajo dos veces con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se lavaron, secaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto deseado (65 mg, 88%).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,42 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 3,53-3,63 (m, 6H), 3,88 (s, 3H), 7,58 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 9,4, 1,7 Hz, 1H), 8,62-8,67 (m, 1H), 10,24 (s, 1H)

**Etapas 5-9:**

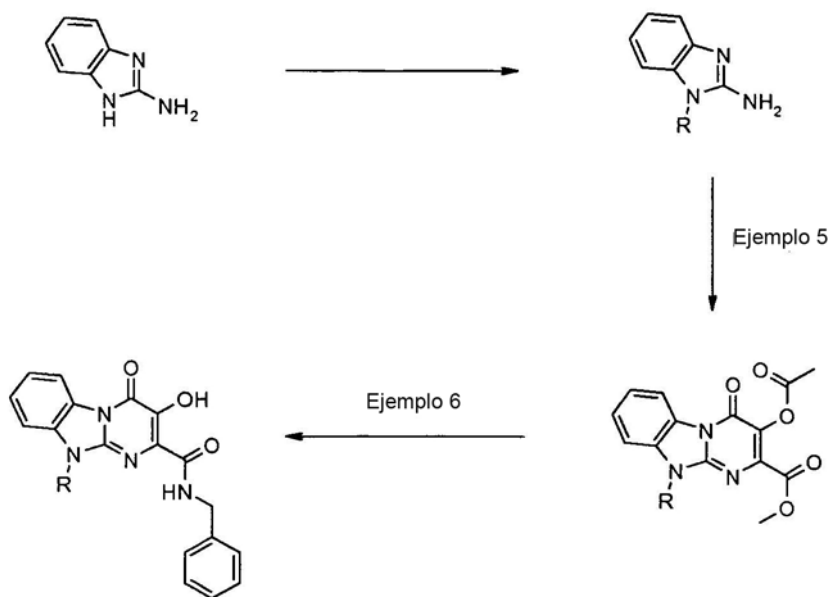
Los procedimientos descritos en Ejemplo 8.1 (excepto en que la reacción se llevó a cabo a 70° C usando DMF como disolvente), Ejemplo 8.2, Ejemplo 12.2, Ejemplo 13.1 y Ejemplo 12.4 se adaptaron para dar la 2-[5-(4-fluoro-bencil)-tiazol-2-il]-3-hidroxi-7-morfolin-4-ilmetil-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,40 (m, 4H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 3,53 (s, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-N), 3,57 (t, J = 4,7 Hz, 4H, NCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 4,30 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-tiazole), 7,17 (t, J = 8,9 Hz, 2H, ArH), 7,39 (dd, J = 8,9 Hz, 5,4 Hz, 2H, ArH), 7,52 (d, J = 8,9 Hz, 1H, H9), 7,65 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H, H8), 7,95 (s, 1H, CH(tiazol)), 8,66 (m, 1H, H6), 11,33 (s, 1H, OH).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 453 (M+ 1)

**Ejemplo 14: Preparación de bencilamidas sustituidas del ácido 3-hidroxi-4-oxo-4,10-dihidro-benzo [4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico: ruta general**

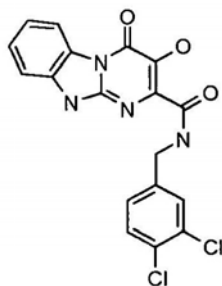
Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



El 2-aminobenzimidazol se alquiló por adaptación del procedimiento descrito en el documento WO2005/058869. Se adaptó el procedimiento descrito en el Ejemplo 5 para preparar los ésteres metílicos que se convirtieron en los amidoderivados por adaptación del procedimiento descrito en el Ejemplo 6. Los productos finales se purificaron mediante recristalización o con HPLC preparativa (obteniendo la forma salina). Los siguientes Ejemplos (14.1-14.17) se prepararon adaptando el procedimiento anterior.

**Ejemplo 14.1: Preparación de 3-hidroxi-4-oxo-4,10-dihidro-benzo [4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico acid 3,4-dicloro-bencilamida del ácido**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



5

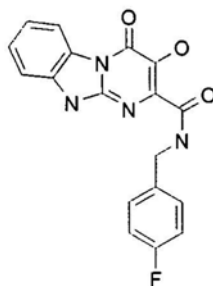
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, D6 DMSO):  $\delta$  9,38 (1H, m, NHCH<sub>2</sub>), 8,43 (1H, d, J = 8,1 Hz, Ar-CH), 7,72-7,25 (6H, m, Ar-CH), 4,52 (2H, d, J = 6,3 Hz, NHCH<sub>2</sub>).

10 MS (ESI<sup>-</sup>)  $m/z$  403 (M-1)

**Ejemplo 14.2: Preparación de la 4-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-4-oxo-4,10-dihidro-benzo [4,5]imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirimidina-2-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

15



20

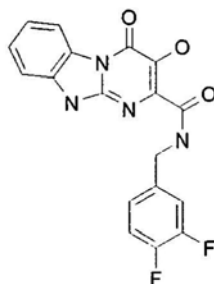
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, D6 DMSO):  $\delta$  9,27 (1H, m, NHCH<sub>2</sub>), 8,44 (1H, d, J = 8,1 Hz, Ar-CH), 7,50-7,14 (7H, m, Ar-CH), 4,51 (2H, d, J = 6,3 Hz, NHCH<sub>2</sub>).

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  353 (M+1).

25 **Ejemplo 14.3: Preparación de 3,4-difluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-4-oxo-4,10-dihidro-benzo [4,5]imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirimidina-2-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

30

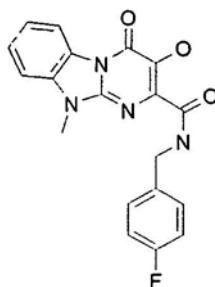


35 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  9,31 (1H, t, J = 6,3 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 8,44 (1H, d, J = 8,1 Hz, Ar-CH), 7,51-7,18 (6H, m, Ar-CH), 4,51 (2H, d, J = 6,3 Hz, NHCH<sub>2</sub>).

MS (ESI<sup>-</sup>)  $m/z$  370 (M-1).

**Ejemplo 14.4: Preparación de 4-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-10-metil-4-oxo-4,10-dihidro-benzo [4,5]imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirimidina-2-carboxílico**

40 Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



5

MN  $^1\text{H}$  (300 MHz, D6 DMSO):  $\delta$  11,89 (OH), 9,61 (1H, t, J = 6,6 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 8,44 (1H, d, J = 7,8 Hz, Ar-CH), 7,54 (2H, m, Ar-CH), 7,41 (2H, dd, J = 9,0, 5,7 Hz, Ar-CH), 7,35-7,30 (1H, m, Ar-CH), 7,17 (2H, m, Ar-CH), 4,54 (2H, d, J = 6,6 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 3,78 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

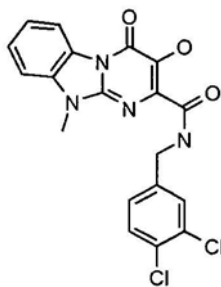
10

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  367 (M+1).

**Ejemplo 14.5: Preparación de 4-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-10-metil-4-oxo-4,10-dihidro-benzo [4,5]imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirimidina-2-carboxílico**

*Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.*

15



20

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, D6 DMSO):  $\delta$  11,71 (OH), 9,61 (1H, t, J = 6,6 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 8,44 (1H, d, J = 8,1 Hz, Ar-CH), 7,63-7,52 (4H, m, Ar-CH), 7,38-7,34 (2H, m, Ar-CH), 4,54 (2H, d, J = 6,6 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 3,79 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

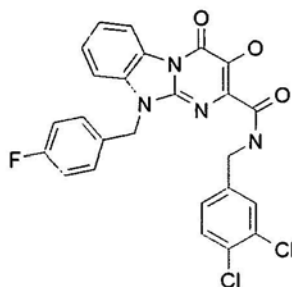
MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  417 (M+1).

25

**Ejemplo 14.6: Preparación de la 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 10-(4-fluoro-bencil)-3-hidroxi-4-oxo-4,10-dihidro-benzo [4,5]imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirimidina-2-carboxílico**

*Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.*

30



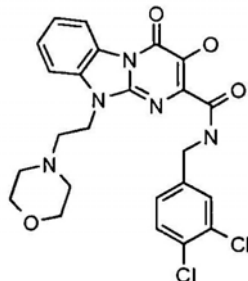
35

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, D6 DMSO):  $\delta$  11,8 (1H, s, OH), 9,75 (1H, bs, NH), 8,47 (1H, d, J = 4,8 Hz, Ar-CH), 7,64 (1H, d, J = ,1 Hz, Ar-CH), 7,63 (1H, s, Ar-CH), 7,55 (1H, d, J = 5,1 Hz, Ar-CH), 7,54 (1H, d, J = 4,8 Hz, Ar-CH), 7,48 (1H, dd, J = 4,8, 4,5 Hz, Ar-CH), 7,45 (1H, dd, J = 4,8, 4,2 Hz, Ar-CH), 7,38-7,32 (2H, m, Ar-CH), 7,17 (1H, d, J = 5,4 Hz, Ar-CH) 7,15 (1H, d, J = 5,1 Hz, Ar-CH), 5,61 (2H, s, Ar-CH<sub>2</sub>), 4,57 (2H, d, J = 3,6 Hz, CH<sub>2</sub>NH).

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  511 (M+1).

**Ejemplo 14.7: Preparación de la 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-10-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,10-dihidro-benzo [4,5]imidazo [1,2- $\alpha$ ]pirimidina-2-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

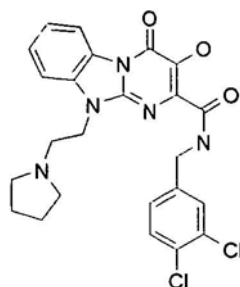


RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, D6 DMSO):  $\delta$  11,77 (1H, s, OH), 9,60 (1H, t, J = 6,4 Hz, NH), 8,46 (1H, d, J = 8,4 Hz, Ar-CH) 7,67-7,51 (4H, m, Ar-CH), 7,35 (2H, d, J = 8,1 Hz, Ar-CH), 4,53 (2H, d, J = 6,4 Hz,  $\text{NHCH}_2$ ), 4,49 (2H, t, J = 6,0 Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3,30 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ ), 2,69 (2H, t, J = 6,0 Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2,94-2,43 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ).

MS (ESI $^+$ )  $m/z$  516 (M) $^+$ .

**Ejemplo 14.8: Preparación de la 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-4-oxo-10-(2-pyrrolidin-1-il-etil)-4,10-dihidro-benzo [4,5]imidazo [1,2- $\alpha$ ]pirimidina-2-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

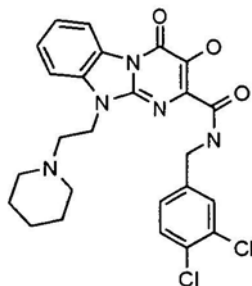


RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, D6 DMSO):  $\delta$  8,09 (1H, s, NH), 7,70-7,65 (3H, m, Ar-CH), 7,37-7,29 (4H, m, Ar-CH), 5,30 (0,7H, s, Tautómero B  $\text{NCH}_2$ ), 4,62 (1,3H, d, J = 6,3 Hz, Tautómero A  $\text{NCH}_2$ ), 4,31 (2H, t, J = 6,9 Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2,98-2,92 (2H, m,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2,65 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ), 2,59 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ), 1,82-1,77 (4H, m,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).

MS (ESI $^+$ )  $m/z$  500 (M) $^+$ .

**Ejemplo 14.9: Preparación de la 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-4-oxo-10-(2-piperidin-1-il-etil)-4,10-dihidro-benzo [4,5]imidazo [1,2- $\alpha$ ]pirimidina-2-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



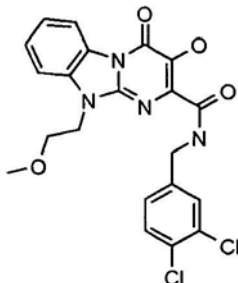
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, D6 DMSO):  $\delta$  11,58 (1H, bs, OH), 8,69 (1H, d, J = 7,8 Hz, Ar-CH), 8,12 (1H, bs, NH), 7,48 (2H, d, J = 7,0 Hz, Ar-CH), 7,45 (1H, d, J = 8,4 Hz, Ar-CH), 7,35-7,30 (2H, m, Ar-CH), 7,23 (1H, dd, J = 8,1, 1,8 Hz, Ar-CH) 4,62 (2H, d, J = 6,0 Hz,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 4,31 (2H, t, J = 6,9 Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2,72 (2H, t, J = 6,9 Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2,46 (4H, t, J = 5,4 Hz,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ), 1,62-1,41 (6H, m,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).



MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  514 y 516 (M)+.

**Ejemplo 14.10: Preparación de la 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-10-(2-metoxi-etil)-4-oxo-4,10-dihidro-benzo [4,5]imidazo[1,2- $\alpha$ ] pirimidina-2-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

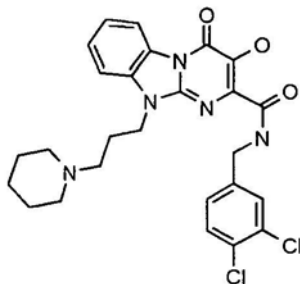


RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D6 DMSO):  $\delta$  11,78 (1H, s, OH), 9,66 (1H, bs, NH), 8,45 (1H, d, J = 8,1 Hz, Ar-CH), 7,65-7,60 (3H, m, Ar-CH), 7,53 (1H, m, Ar-CH), 7,37-7,30 (2H, m, Ar-CH), 4,55 (2H, d, J = 6,3 Hz, CH<sub>2</sub>NH), 4,52 (2H, t, J = 5,4 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3,72 (2H, t, J = 5,4 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3,27 (3H, s, OCH<sub>3</sub>).

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  461 y 463 (M+1).

**Ejemplo 14.11: Preparación de la 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-4-oxo-10-(3-piperidin-1-il-propil)-4,10-dihidro-benzo [4,5]imidazo [1,2- $\alpha$ ]pirimidina-2-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

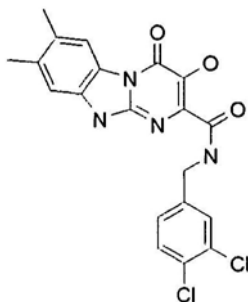


RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D6 DMSO):  $\delta$  11,70 (1H, bs, OH), 9,39 (1H, t, J = 6,3 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 8,47 (1H, d, J = 7,8 Hz, Ar-CH) 7,65-7,51 (4H, m, Ar-CH), 7,37-7,24 (2H, m, Ar-CH), 4,42 (2H, t, J = 6,0 Hz, CH<sub>2</sub>N), 4,31 (2H, d, J = 6,3 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 2,25 (2H, t, J = 6,0 Hz, CH<sub>2</sub>N), 1,99-1,92 (6H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub> y NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 1,17-1,11 (6H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  528 y 530 (M+1).

**Ejemplo 14.12: Preparación de la 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-7,8-dimetil-4-oxo-4,10-dihidro-benzo [4,5]imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirimidina-2-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

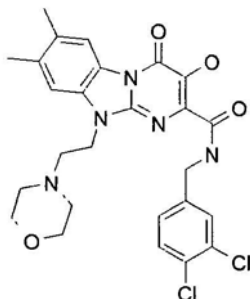


RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D6 DMSO):  $\delta$  9,30 (1H, t, J = 6,6 Hz, NH), 8,22 (1H, s, Ar-CH), 7,60 (2H, m, Ar-CH), 7,35 (1H, d, J = 8,1 Hz, Ar-CH), 7,21 (1H, s, Ar-CH), 4,51 (2H, d, J = 6,6 Hz, CH<sub>2</sub>NH), 2,34 (6H, s, 2 xCH<sub>3</sub>).

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  431 (M)+.

**Ejemplo 14.13: Preparación de la 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-7,8-dimetil-10-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,10-dihidro-benzo [4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

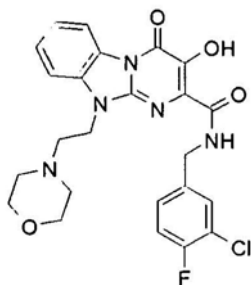


RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D6 DMSO): δ 11,70 (1H, s, OH), 9,53 (1H, bs, NH), 8,25 (1H, s, Ar-CH), 7,62 (1H, d, J = 8,1 Hz, Ar-CH), 7,59 (1H, d, J = 2,4 Hz, Ar-CH), 7,44 (1H, s, Ar-CH), 7,33 (1H, dd, J = 8,1, 2,4 Hz, Ar-CH), 4,53 (2H, d, J = 6,3 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 4,44 (2H, t, J = 5,7 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3,31 (4H, m, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 2,68 (2H, t, J = 5,7 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2,43 (4H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 2,38 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,35 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  544 y 546 (M+1).

**Ejemplo 14.14: Preparación de 3-cloro-4-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-10-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,10-dihidro-benzo [4,5]imidazo [1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

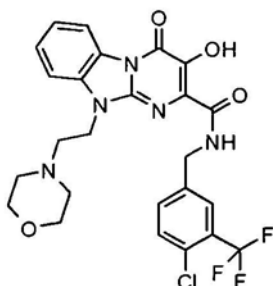


RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,52 (4H, bdd, J = 4,5 Hz, 23-NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 2,79 (2H, t, J = 6,3, 7,2 Hz, -NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NAr-), 3,59 (4H, bdd, J = 4,2 Hz, 23-NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 4,31 (t, J = 6,6 Hz, -NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NAr-), 4,61 (2H, dd, J = 6,0 Hz, -NHCH<sub>2</sub>-), 7,15 (1H, t, J = 8,4, 8,7 Hz, ArCH), 7,25 (1H, dd, J = 2,4, 4,5 Hz ArCH), 7,32 (2H, m, ArCH), 7,42 (1H, dd, J = 2,4, 6,9 Hz ArCH) 7,50 (2H, dt, J = 1,5, 7,8 Hz, ArCH), 8,00 (1H, s, NH), 8,72 (1H, s, NH), 8,68 (1H, d, J = 8,1 Hz, ArCH), 11,62 (1H, s, OH).

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  500 (M[Cl<sup>35</sup>]+1)

**Ejemplo 14.15: Preparación de la 4-cloro-3-trifluorometil-bencilamida del ácido 3-hidroxi-10-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,10-dihidro-benzo [4,5]imidazo [1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



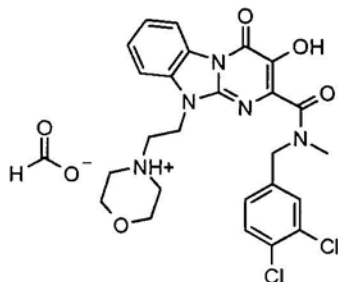
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,51 (4H, bdd, J = 4,5 Hz, 23-NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 2,77 (2H, t, J = 6,6 Hz, -NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NAr-), 3,59 (4H,

bdd,  $J = 4,5$  Hz, 23-NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 4,31 (t,  $J = 6,6$  Hz, -NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NAr-), 4,68 (2H, dd,  $J = 6,0$  Hz, -NHCH<sub>2</sub>-), 7,30 (2H, m, ArCH), 7,47 (2H, dt,  $J = 0,9, 8,0$  Hz, ArCH), 7,50 (2H, bdd,  $J = 0,9$ , ArCH), 7,68 (1H, bs, ArCH), 8,07 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz ArCH), 11,55 (1H, s, OH).

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  550 (M[Cl<sup>35</sup>]<sub>2</sub>+1)

5 **Ejemplo 14.16: Preparación de la (3,4-dicloro-bencil)-metil-amida 3-hidroxi-10-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,10-dihidrobenzo [4,5]imidazo [1,2-a]pirimidina-2-carboxílico; forma salina**

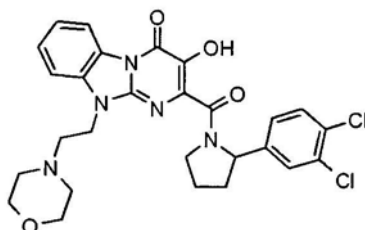
Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



15 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,52 (4H, bdd,  $J = 4,5$  Hz, 23-NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 2,79 (2H, t,  $J = 6,3, 7,2$  Hz, -NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NAr-) 3,59 (4H, bdd,  $J = 4,2$  Hz, 23-NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 4,31 (t,  $J = 6,6$  Hz, -NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NAr-), 4,61 (2H, dd,  $J = 6,0$  Hz, -NHCH<sub>2</sub>-), 7,15 (1H, t,  $J = 8,4, 8,7$  Hz, ArCH), 7,25 (1H, dd,  $J = 2,4, 4,5$  Hz ArCH), 7,32 (2H, m, ArCH), 7,42 (1H, dd,  $J = 2,4, 6,9$  Hz ArCH), 7,50 (2H, dt,  $J = 1,5, 7,8$  Hz, ArCH), 8,00 (1H, s, NH), 8,72 (1H, s, NH), 8,68 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz, ArCH), 11,62 (1H, s, OH).

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  530 (M[Cl<sup>35</sup>]<sub>2</sub>+1-sal)

20 **Ejemplo 14.17: Preparación de la 2-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-pyrrolidina-1-carbonil]-3-hidroxi-10-(2-morfolin-4-il-etil)-10H-benzo [4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-4-ona**

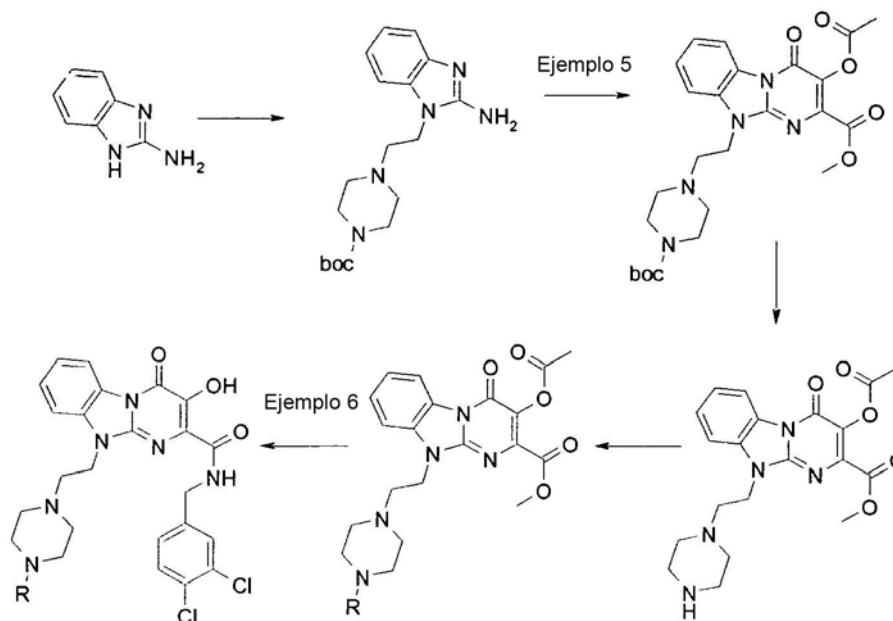


30 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,52 (4H, bdd,  $J = 4,5$  Hz, 23-NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 2,79 (2H, t,  $J = 6,3, 7,2$  Hz, -NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NAr-) 3,59 (4H, bdd,  $J = 4,2$  Hz, 23-NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 4,31 (t,  $J = 6,6$  Hz, -NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NAr-), 4,61 (2H, dd,  $J = 6,0$  Hz, -NHCH<sub>2</sub>-), 7,15 (1H, t,  $J = 8,4, 8,7$  Hz, ArCH), 7,25 (1H, dd,  $J = 2,4, 4,5$  Hz ArCH), 7,32 (2H, m, ArCH), 7,42 (1H, dd,  $J = 2,4, 6,9$  Hz ArCH) 7,50 (2H, dt,  $J = 1,5, 7,8$  Hz, ArCH), 8,00 (1H, s, NH), 8,72 (1H, s, NH), 8,68 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz, ArCH), 11,62 (1H, s, OH) MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  556 (M[Cl<sup>35</sup>]<sub>2</sub>+1)

35 **Ejemplo 15: Preparación de bencilamidas del ácido 3-hidroxi-4-oxo-10-(2-piperazin-1-il-etil)-4,10-dihidrobenzo [4,5]imidazo[1,2-a] pirimidina-2-carboxílico: procedimiento general**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

5

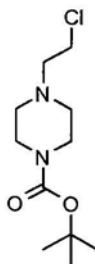


10

### 15 Ejemplo 15.1.1: Preparación del éster terc-butílico del ácido 4-(2-cloro-etil)-piperazina-1-carboxílico

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

20



El éster terc-butílico del ácido 4-(2-cloro-etil)-piperazina-1-carboxílico se preparó de acuerdo con un procedimiento patentado descrito en el documento WO2002/44141.

25

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,45 (2H, t, J = 6,9 Hz, NCH<sub>2</sub>), 3,40 (4H, t, J = 4,8 Hz, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 2,52 (2H, t, J = 6,9 Hz, CH<sub>2</sub>Cl), 2,42 (4H, t, J = 4,8 Hz, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 1,49 (9H, s, C[CH<sub>3</sub>]<sub>3</sub>).

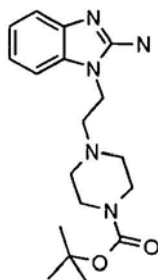
MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 249 (M+1).

### 30 Ejemplo 15.1.2: Preparación del éster terc-butílico del ácido 4-[2-(2-Amino-benzimidazol-1-il)-etil]-piperazina-1-carboxílico

30

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

35



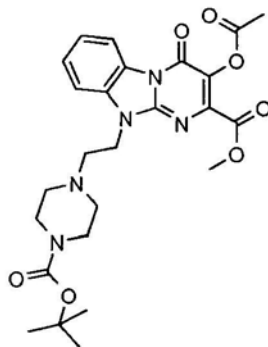
El éster terc-butílico del ácido 4-[2-(2-Amino-benzimidazol-1-il)-etil]-piperazina-1-carboxílico se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO2005/058869.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,43 (1H, d, J = 7,5 Hz, Ar-CH), 7,17-7,06 (3H, m, Ar-CH), 5,78 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 3,64 (2H, t, J = 5,7 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3,46 (4H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 2,56 (4H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 2,43 (2H, t, J = 5,7 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 1,46 (9H, s, C[CH<sub>3</sub>]<sub>3</sub>).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 346 (M+1).

5 **Ejemplo 15.2: Preparación del éster metílico del ácido 3-acetoxi-10-[2-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-etil]-4-oxo-4,10-dihidrobenzo [4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



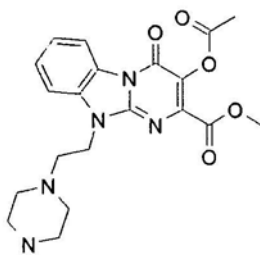
El éster metílico del ácido 3-acetoxi-10-[2-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-etil]-4-oxo-4,10-dihidrobenzo [4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico se preparó mediante adaptación del procedimiento mostrado en el Ejemplo 5.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub> DMSO): δ 8,66 (1H, d, J = 8,7 Hz, Ar-CH), 7,58 (1H, m, Ar-CH), 7,42 (2H, m, Ar-CH), 4,29 (2H, t, J = 5,9 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N) 3,96 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3,55 (4H, t, J = 5,4 Hz, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 2,88 (2H, t, J = 5,9 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2,70 (4H, t, J = 5,4 Hz CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 2,20 (3H, s, O=CCH<sub>3</sub>), 1,47 (9H, s, C[CH<sub>3</sub>]<sub>3</sub>).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 514 (M+1).

20 **Ejemplo 15.3: Preparación del éster metílico del ácido 3-acetoxi-4-oxo-10-(2-piperazin-1-il-etil)-4,10-dihidrobenzo [4,5]imidazo [1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



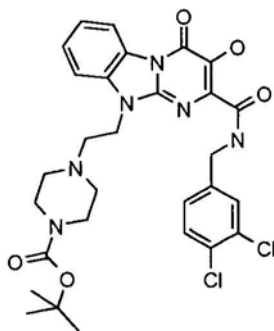
El éster metílico del ácido 3-acetoxi-10-[2-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-etil]-4-oxo-4,10-dihidrobenzo [4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico (33 mg, 0,064 mmol) se trató con ácido trifluoroacético (0,20 ml) y se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Tras ese plazo, la mezcla se concentró y residuo bruto fue el producto deseado (27 mg, 100%).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ 8,76 (1H, bs, NH), 8,47 (1H, d, J = 8,1 Hz, Ar-CH), 7,85 (1H, d, J = 8,1 Hz, Ar-CH) 7,65 (1H, dd, J = 8,1, 7,8 Hz, Ar-CH), 7,47 (1H, dd, J = 8,1, 7,8 Hz, Ar-CH), 4,57 (2H, t, J = 5,4 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3,88 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3,27-3,07 (10H, m, 2 x NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N y 8 x NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,31 (3H, s, [C=O]CH<sub>3</sub>).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 414 (M+1).

35 **Ejemplo 15.4: Preparación del éster terc-butílico del ácido 4-{2-[2-(3,4-dicloro-bencilcarbamoil)-3-hidroxi-4-oxo-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-10-il]-etil]-piperazina-1-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



5

10

El producto del Ejemplo 15.2 se convirtió en el éster terc-butílico del ácido 4-{2-[2-(3,4-dicloro-bencilcarbamoyl)-3-hidroxi-4-oxo-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-10-il]-etil}-piperazina-1-carboxílico siguiendo un procedimiento adaptado a partir del Ejemplo 6.

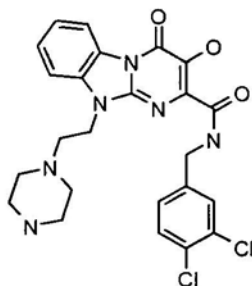
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, D6 DMSO):  $\delta$  8,68 (1H, d, J = 7,5 Hz, Ar-CH), 8,02 (1H, t, J = 6,3 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 7,49-7,14 (6H, m Ar-CH), 4,63 (2H, d, J = 6,3 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 4,31 (2H, t, J = 6,9 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3,34 (4H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 2,79 (2H, t, J = 6,9 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2,45 (4H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 1,47 (9H, s, C[CH<sub>3</sub>]<sub>3</sub>).

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  615 y 617 (M+1).

15

**Ejemplo 15.5: Preparación de la 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-4-oxo-10-(2-piperazin-1-il-etil)-4,10-dihidrobenzo [4,5]imidazo [1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

*Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.*



20

25

El producto del Ejemplo 15.3 se convirtió en la 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-4-oxo-10-(2-piperazin-1-il-etil)-4,10-dihidrobenzo [4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico siguiendo un procedimiento adaptado a partir del Ejemplo 6.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, D6 DMSO):  $\delta$  9,65 (1H, t, J = 6,6 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 8,46 (1H, d, J = 8,1 Hz, Ar-CH), 7,68-7,60 (3H, m Ar-CH), 7,58-7,50 (1H, m, Ar-CH), 7,38-7,31 (2H, m, Ar-CH), 4,54 (2H, d, J = 6,6 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 4,47 (2H, t, J = 6,0 Hz NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3,16 (4H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 2,66 (2H, t, J = 6,0 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2,41 (4H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>).

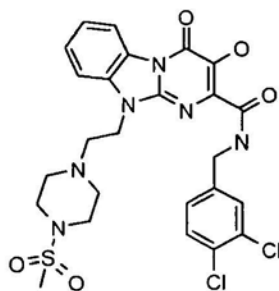
30

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  515 y 517 (M+1).

**Ejemplo 15.6: Preparación de la 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-10-[2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-etil]-4-oxo-4,10-dihidrobenzo [4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

*Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.*

35



40

El éster metílico del ácido 3-acetoxi-4-oxo-10-(2-piperazin-1-il-etil)-4,10-dihidrobenzo [4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico (Ejemplo 15.3) (97 mg, 0,235 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml) y se añadió trietilamina (98  $\mu\text{l}$ , 0,71

mmol) al anterior, seguido por cloruro de mesilo (21  $\mu$ l, 0,26 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente antes de evaporar los disolventes y el residuo se convirtió a la 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-10-[2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-etil]4-oxo-4,10-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico acid por adaptación del procedimiento descrito en el Ejemplo 6.

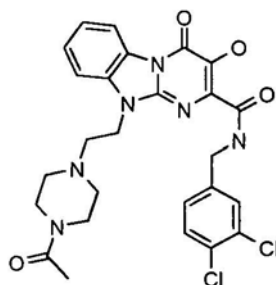
5 RMN  $^1$ H (300 MHz, D6 DMSO):  $\delta$  9,60 (1H, t, J = 6,3 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 8,47 (1H, d, J = 8,1 Hz, Ar-CH), 7,68-7,52 (4H, m, Ar-CH), 7,36-7,31 (2H, m, Ar-CH), 4,55 (2H, d, J = 6,3 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 4,51 (2H, t, J = 5,7 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2,87 (4H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 2,79 (2H, t, J = 5,7 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2,74 (3H, s, SCH<sub>3</sub>), 2,57 (4H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>).

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 593 y 595 (M+1).

10 **Ejemplo 15.7: Preparación de la 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 10-[2-(4-Acetil-piperazin-1-il)-etil]-3-hidroxi-4-oxo-4,10-dihidrobenzo [4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

*Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.*

15



20

El éster metílico del ácido 3-acetoxi-4-oxo-10-(2-piperazin-1-il-etil)-4,10-dihidrobenzo [4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico (Ejemplo 15.3) (100 mg, 0,242 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml) y se añadió trietilamina (96  $\mu$ l, 0,70 mmol) al anterior, seguido por cloruro de acetilo (21  $\mu$ l, 0,266 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas antes de evaporar los disolventes y el residuo se convirtió en la 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 10-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etil]-3-hidroxi-4-oxo-4,10-dihidrobenzo [4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico por adaptación del procedimiento descrito en el Ejemplo 6.

25

RMN  $^1$ H (300 MHz, D6 DMSO):  $\delta$  9,61 (1H, t, J = 6,3 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 8,46 (1H, d, J = 8,4 Hz, Ar-CH), 7,70-7,62 (3H, m, Ar-CH), 7,57 (1H, m, Ar-CH), 7,37 (2H, m, Ar-CH), 4,56 (2H, d, J = 6,3 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 4,51 (2H, t, J = 5,7 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3,20 (2H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 3,12 (2H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 2,73 (2H, t, J = 5,7 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2,45-2,38 (4H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 1,89 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

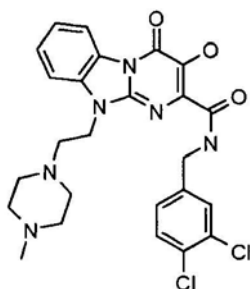
MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 557 (M)+.

30

**Ejemplo 15.8: Preparación de la 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-10-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-4-oxo-4,10-dihidrobenzo [4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

*Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.*

35



40

El éster metílico del ácido 3-acetoxi-4-oxo-10-(2-piperazin-1-il-etil)-4,10-dihidrobenzo [4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico (Ejemplo 15.3) (97 mg, 0,235 mmol) se disolvió en metanol (1 ml) y se añadió al anterior cianoborohidruro de sodio (21 mg, 0,63 mmol) y acetato de sodio (30 mg, 0,38 mmol), seguido por formaldehído (38  $\mu$ l, 0,47 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de evaporar los disolventes y el residuo se convirtió en la 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-4-oxo-4,10-dihidrobenzo [4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico por adaptación del procedimiento descrito en el Ejemplo 6.

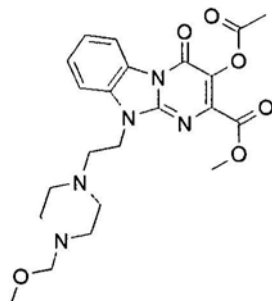
45

RMN  $^1$ H (300 MHz, D6 DMSO):  $\delta$  9,58 (1H, t, J = 6,3 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 8,46 (1H, d, J = 7,2 Hz, Ar-CH), 7,66-7,53 (4H, m, Ar-CH), 7,36-7,31 (2H, m, Ar-CH), 4,54 (2H, d, J = 6,3 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 4,47 (2H, t, J = 6,0 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2,67 (2H, t, J = 6,0 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2,54-2,26 (8H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 1,99 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 527 (M)+.

**Ejemplo 15.9.1: Preparación del éster metílico del ácido 3-acetoxi-10-[2-(4-metoximetil-piperazin-1-il)-etil]-4-oxo-4,10-dihidrobenzo [4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



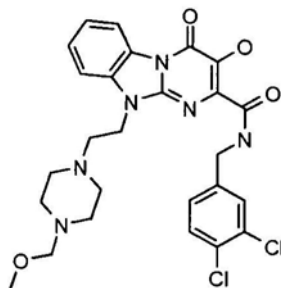
El éster metílico del ácido 3-acetoxi-4-oxo-10-(2-piperazin-1-il-etil)-4,10-dihidrobenzo [4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico (Ejemplo 15.3) (97 mg, 0,235 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml) y se añadió al anterior diisopropiletilamina (95  $\mu$ l, 0,52 mmol), seguido por cloruro de metoximetoxilo (20  $\mu$ l, 0,258 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h antes de evaporar los disolventes y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (98: 1,5: 0,5 diclorometano: metanol: amoniaco acuoso) para dar el producto deseado (30 mg, 28%).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  8,68 (1H, d, J = 8,4 Hz Ar-CH), 7,54 (1H, dd, J = 8,1, 7,8 Hz, Ar-CH), 7,41-7,35 (2H, m, Ar-CH), 4,42 (2H, t, J = 6,3 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3,99 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3,60 (2H, s, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3,52-3,45 (2H, m, CH<sub>2</sub>N) 3,31 (2H, m, CH<sub>2</sub>N), 2,83 (2H, t, J = 6,3 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2,55-2,46 (4H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 2,09 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 2,06 (3H, s, O=CCH<sub>3</sub>).

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 458 (M+1).

**Ejemplo 15.9.2: Preparación de la 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-10-[2-(4-metoximetil-piperazin-1-il)-etil]-4-oxo-4,10-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



El producto del Ejemplo 15.9.1 se convirtió en la 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-10-[2-(4-metoximetil-piperazin-1-il)-etil]-4-oxo-4,10-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a] pirimidina-2-carboxílico acid por adaptación de un procedimiento adaptado del Ejemplo 6.

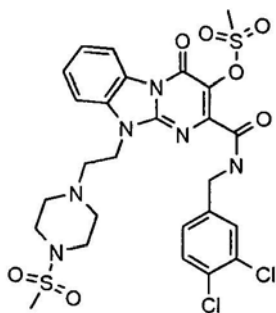
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub> DMSO):  $\delta$  8,70 (1H, d, J = 8,1 Hz, Ar-CH), 7,90 (1H, m, NH), 7,52-7,19 (6H, m, Ar-CH), 4,63 (2H, d, J = 6,0 Hz, CH<sub>2</sub>NH), 4,32 (2H, t, J = 6,6 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3,85 (2H, s, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3,65 (2H, m, CH<sub>2</sub>N), 3,50 (2H, m, CH<sub>2</sub>N), 2,81 (2H, t, J = 6,6 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2,51 (4H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 2,04 (3H, s, OCH<sub>3</sub>).

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 557 y 559 (M+1).

**Ejemplo 15.10: Preparación del 2-(3,4-dicloro-bencilcarbamoil)-10-[2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-etil]-4-oxo-4,10-dihidrobenzo [4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il éster del ácido metanosulfónico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.





5

10

La 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-4-oxo-10-(2-piperazin-1-il-etil)-4,10-dihidrobenzo [4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico, (Ejemplo 15.5) (75 mg, 0,146 mmol) y trietilamina (60  $\mu$ l, 0,31 mmol) se disolvieron en diclorometano (1 ml) y a esto se añadió cloruro de mesilo (18  $\mu$ l, 0,31 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos tras lo cual los disolventes se concentraron a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (95: 4,5: 0,5 diclorometano: metanol: amoniaco acuoso) para dar el producto deseado (65 mg, 76%).

15

RMN  $^1$ H (300 MHz, D6 DMSO):  $\delta$  8,48 (1H, t, J = 6,6 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 7,82 (1H, d, J = 8,1 Hz, Ar-CH), 7,62 (4H, m, Ar-CH), 7,35 (2H, m, Ar-CH), 4,57 (2H, m, CH<sub>2</sub>N), 4,49 (2H, t, J = 6,0 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 4,16 (2H, d, J = 6,6 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 2,88 (4H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 2,78 (2H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2,55 (2H, m, CH<sub>2</sub>N), 2,06 (6H, s, 2 x S-CH<sub>3</sub>).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 671 y 673 (M+1).

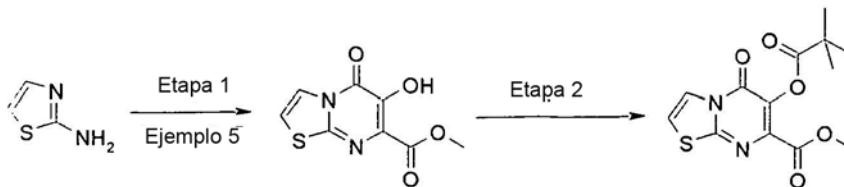
**Ejemplo 16: Preparación de ésteres metílicos sustituidos del ácido 6-hidroxi-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidina-7-carboxílico**

20

**Ejemplo 16.1: Preparación de 6-(2,2-Dimetil-propioniloxi)-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidina-7-carboxílico éster metílico del ácido**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

25



**Etapa 1:**

Se aplicó el procedimiento descrito en el Ejemplo 5 al 2-aminotiazol para dar el éster deseado.

RMN  $^1$ H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  3,86 (s, 3H), 7,55 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 10,21 (s, 1H)

30

**Etapa 2:**

El éster anterior (620 mg, 2,7 mmol) y trietilamina (2,21 g, 21 mmol) se disolvieron en diclorometano (30 ml). A la disolución anterior se añadió cloruro de pivaloilo (362 mg, 3,0 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. Tras finalizar la adición, la mezcla se agitó durante 1 h a continuación se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando (hexano/acetato de etilo 1:1) para dar el producto deseado (610 mg, 83%).

35

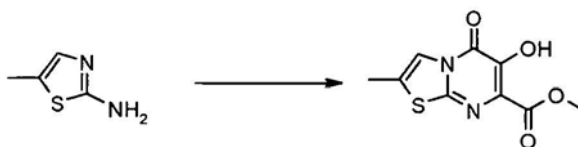
RMN  $^1$ H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,30 (s, 9H), 3,84 (s, 3H), 7,73 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 4,8 Hz, 1H)

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 333 (M+ Na<sup>+</sup>)

**Ejemplo 16.2: Preparación del éster metílico del ácido 6-hidroxi-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidina-7-carboxílico**

40

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



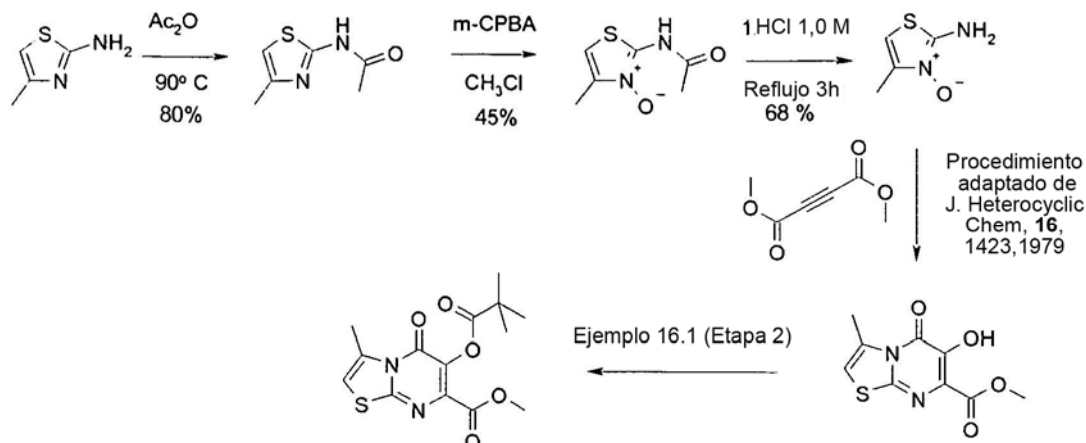
Se aplicó el procedimiento descrito en el Ejemplo 5 al 2-amino-5-metiltiazol para dar el éster deseado.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,41 (d,  $J = 1,4$  Hz, 3H), 3,85 (s, 3H), 7,81 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 10,21 (s, 1H).

MS (ESI $^+$ )  $m/z$  263 (M+ Na $^+$ )

**Ejemplo 16.3: Preparación del éster metílico del ácido 6-hidroxi-3-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidina-7-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

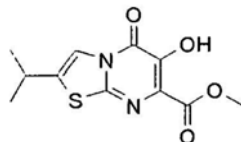


El 2-amino-4-metiltiazol se convirtió en el *N*-acetato por tratamiento con anhídrido acético a 90° C con un rendimiento del 80%. Este se oxidó con *m*CPBA con un rendimiento del 45% y a continuación se hidrolizó para dar el *N*-óxido de 2-amino-4-metiltiazol, que se sometió a las condiciones descritas en J. Heterocyclic Chem., 1979, 16 para dar el éster bruto. Este se aciló mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 16.1 (Etapa 2) para dar el producto deseado.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,41 (s, 9H), 2,82 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 6,55 (s, 1H)

**Ejemplo 16.4: Preparación del éster metílico del ácido 6-hidroxi-2-isopropil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidina-7-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



Se aplicó el procedimiento descrito en el Ejemplo 5 al 2-amino-5-isopropiltiazol para dar el éster deseado.

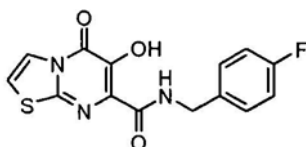
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,29 (d,  $J = 7,0$  Hz, 6H), 3,12-3,23 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 7,75 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 10,23 (s, 1H).

MS (ESI $^-$ )  $m/z$  267 (M-1)

**Ejemplo 17: Preparación de bencilamidas sustituidas del ácido 6-hidroxi-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidina-7-carboxílico**

**Ejemplo 17.1: Preparación de la 4-fluoro-bencilamida del ácido 6-hidroxi-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidina-7-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



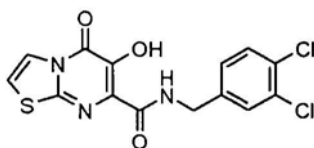
Partiendo del producto del Ejemplo 16.1 y por adaptación del procedimiento del Ejemplo 6, se obtuvo la 4-fluoro-bencilamida del ácido 6-hidroxi-5-oxo-5H-tiazolo [3,2-a]pirimidina-7-carboxílico.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ 12,35 (1H, s, OH), 9,74 (1H, t, J = 6,3 Hz, CH<sub>2</sub>NH), 7,97 (1H, d, J = 5,1 Hz, Ar-CH) 7,52 (1H, d, J = 5,1 Hz, Ar-CH), 7,38 (2H, dd, J = 7,8, 8,0 Hz, Ar-CH), 7,58 (2H, dd, J = 7,8, 8,0 Hz, Ar-CH), 4,45 (2H, d J = 6,3 Hz, CH<sub>2</sub>NH).

MS (ESI) m/z 318 (M-H).

**Ejemplo 17.2: Preparación de la 3,4-diclorobencilamida del ácido 6-hidroxi-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidina-7-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



Partiendo del producto del Ejemplo 16.1 y por adaptación del procedimiento de Ejemplo 6 se obtuvo la 3,4-diclorobencilamida del ácido 6-hidroxi-5-oxo-5H-tiazolo [3,2-a]pirimidina-7-carboxílico.

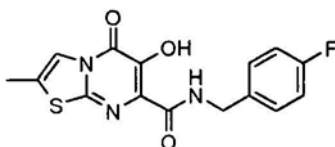
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ 12,22 (1H, s, OH), 9,79 (1H, t, J = 5,7 Hz, CH<sub>2</sub>NH), 7,97 (1H, d, J = 5,4 Hz, Ar-CH) 7,60 (1H, d, J = 8,1 Hz, Ar-CH), 7,60 (1H, s, Ar-CH), 7,52 (1H, d, J = 5,4 Hz, Ar-CH), 7,34 (1H, d, J = 8,1 Hz, Ar-CH), 4,47 (2H, d, J = 5,7 Hz, CH<sub>2</sub>NH).

MS (ESI) m/z 368 (M[Cl<sup>35</sup>]-1)

HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 99,1%/15,4 min

**Ejemplo 17.3: Preparación de la 4-fluoro-bencilamida del ácido 6-hidroxi-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidina-7-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



Partiendo del producto del Ejemplo 16.2 y por adaptación del procedimiento de Ejemplo 6 se obtuvo la 4-fluoro-bencilamida del ácido 6-hidroxi-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo [3,2-a]pirimidina-7-carboxílico.

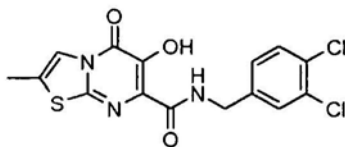
(300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO) δ 2,38 (3H, s, -CHC(S)CH<sub>3</sub>), 4,42 (2H, d, J = 5,7 Hz, -NH-CH<sub>2</sub>-), 7,13 (2H, m, ArH), 7,37 (2H, m ArH), 7,79 (1H, s, -CHC(S)CH<sub>3</sub>), 9,72 (1H, t, J = 6,3 Hz, -NHCH<sub>2</sub>-).

MS (ESI) m/z 332 (M[Cl<sup>35</sup>]-1).

HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 98,4%/10,6 min

**Ejemplo 17.4: Preparación de la 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 6-hidroxi-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidina-7-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



Partiendo del producto del Ejemplo 16.2 y por adaptación del procedimiento de Ejemplo 6 se obtuvo la 3,4-diclorobencilamida del ácido 6-hidroxi-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidina-7-carboxílico.

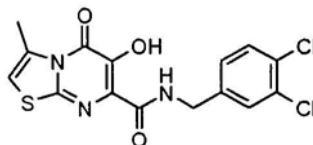
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ 12,21 (1H, s, OH), 9,76 (1H, t, J = 6,3 Hz, CH<sub>2</sub>NH), 7,81 (1H, s, Ar-CH), 7,59 (2H, d, J = 7,8 Hz, Ar-CH), 7,33 (1H, d J = 7,8 Hz, Ar-CH), 4,46 (2H, d, J = 6,3 Hz, CH<sub>2</sub>NH), 2,40 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

MS (ESI<sup>-</sup>)  $m/z$  382 ( $M[Cl^{35}]^{-1}$ ).

HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 99,1/14,6 min

**Ejemplo 17.5: Preparación de la 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 6-hidroxi-3-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidina-7-carboxílico**

5 Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



10 Partiendo del producto del Ejemplo 16.3 y por adaptación del procedimiento de Ejemplo 6 se obtuvo la 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 6-hidroxi-3-metil-5-oxo-H-tiazolo[3,2-a]pirimidina-7-carboxílico.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,80 (3H, s, -(CH)C(N)CH<sub>3</sub>), 4,57 (2H, d,  $J = 6,6$  Hz, -NH-CH<sub>2</sub>-), 6,37 (1H, s, -(CH<sub>3</sub>)C=CH-S-), 7,18 (1H, m, ArH), 7,43 (2H, m, ArH), 7,95 (1H, m, -NHCH<sub>2</sub>-).

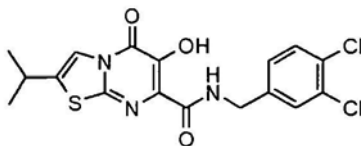
MS (ESI<sup>-</sup>)  $m/z$  332 ( $M[Cl^{35}]^{-1}$ ).

15 HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 99,6%/10,6 min

**Ejemplo 17.6: Preparación de la 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 6-hidroxi-2-isopropil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidina-7-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

20



Partiendo del producto del Ejemplo 16.4 y por adaptación del procedimiento de Ejemplo 6 se obtuvo la 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 6-hidroxi-2-isopropil-5-oxo-H-tiazolo[3,2-a]pirimidina-7-carboxílico.

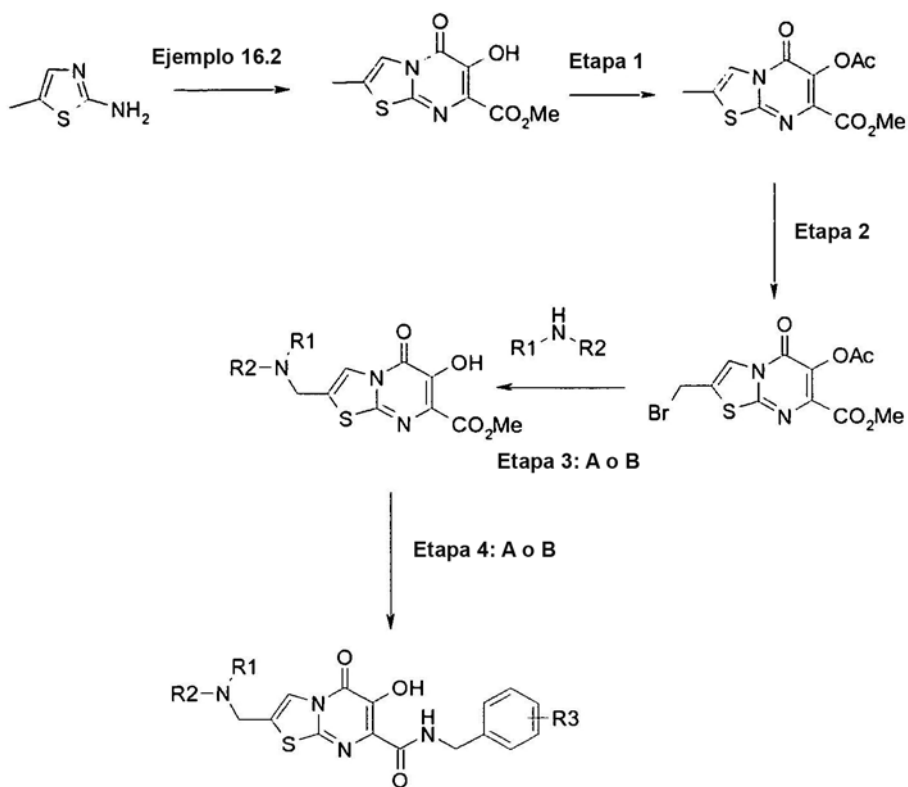
25 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO) δ 1,27 (6H, d, 2<sup>3</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-), 3,15 (1H, m, CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-), 4,44 (2H, d,  $J = 6,6$  Hz, -(O=C)NHCH<sub>2</sub>-), 7,31 (1H, dd,  $J = 1,8, 8,1$  Hz, ArH), 7,58 (2H, m, ArH), 7,74 (1H, d,  $J = 1,2$  Hz, ArH), 9,78 (1H, t,  $J = 6,0$  Hz, -(O=C)NHCH<sub>2</sub>-), 12,22 (1H, s, OH).

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  434 ( $M[Cl^{35}]^{+}Na$ ).

HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 99,0%/15,2 min

30 **Ejemplo 17.7: Preparación de bencilamidas sustituidas del ácido 2-aminometil-6-hidroxi-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidina-7-carboxílico – Procedimientos generales**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



**Etapa 1**

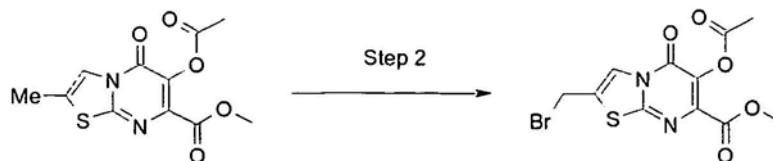


Se enfrió una disolución agitada del producto del Ejemplo 16.2 (660 mg, 2,75 mmol) en diclorometano (50 ml) (baño de hielo/agua). Se añadió *N,N*-dimetilaminopiridina (500 mg, 4,13 mmol) y tras 10 min, se añadió gota a gota cloruro de acetilo (320 mg 4,13 mmol). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 6 h. La TLC indicó que todo el éster de partida se había consumido y la mezcla se lavó dos veces con ácido clorhídrico acuoso (4,0 M), salmuera, se secó, ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto deseado como un sólido amarillo (70 mg, 90%).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,38 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 7,70 (s, 1H)

MS (ESI $^+$ )  $m/z$  305 (M+23)

**Etapa 2**



El intermedio de la **Etapa 1** (6 g, 21 mmol), *N*-bromosuccinimida (3,02 g) y peróxido de *t*-butilo (1,03 g) en tetracloruro de carbono (400 ml) se calentaron y combinaron a reflujo. Tras 1 h, se añadió otra porción de *N*-bromosuccinimida (1,14 g). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante otras 4 h, a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron por filtración y a continuación se disolvieron en diclorometano y la disolución se lavó con agua, se secó, y se

evaporó hasta sequedad para dar el producto bruto. Una purificación adicional por recristalización en diclorometano/hexano dio el compuesto deseado (3,0 g, 39%) como un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,31 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 5,02 (d, *J* = 0,9 Hz, 2H), 8,33 (t, *J* = 0,8 Hz, 1H).

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 383 (M [Br<sup>79</sup>]<sup>+</sup>23), 385 (M [Br<sup>81</sup>]<sup>+</sup>23)

### 5 Etapa 3: A

El producto de la **Etapa 2** (0,33 mmol) y amina (1 mmol) en diclorometano (6 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 20 h. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con metanol frío y se usó directamente en la siguiente etapa de reacción.

### Etapa 3: B

10 A una disolución agitada del producto procedente del **Etapa 3: A** (0,83 mmol) en diclorometano (20ml), se añadió gota a gota amina (2,49 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se diluyó con diclorometano (20 ml) y se extrajo con ácido clorhídrico acuoso (1,0 M, 20 ml). Se ajustó el pH de la fase acuosa a pH=10 con hidróxido sódico acuoso (1,0 M) y a continuación se extrajo con diclorometano (2 x 30ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a vacío. El producto se purificó adicionalmente mediante recristalización o por HPLC preparativa.

### Etapa 4: A

Se adaptó el procedimiento descrito en el Ejemplo 6. El producto se purificó adicionalmente mediante recristalización o por HPLC preparativa.

### Etapa 4: B

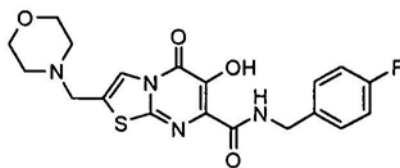
20 A una disolución agitada del producto de la **Etapa 3: B** (0,14 mmol) en metanol (20 ml) se añadieron 1,3 equivalentes de bencilamina. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 24 h y a continuación se concentró a vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml) y se lavó con hidróxido de sodio acuoso (1,0 M, 10 ml) y a la capa orgánica se añadió ácido clorhídrico acuoso (1,0 M, 15 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua fría seguida por hexano. El sólido se secó a vacío para dar el compuesto deseado como sal de clorhidrato.

### 25 Ejemplo 17.7.1: Preparación de la 4-fluoro-bencilamida del ácido 6-hidroxi-2-morfolin-4-ilmetil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidina-7-carboxílico

*Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.*

Se preparó el siguiente compuesto utilizando la **Etapa 3: A** y la **Etapa 4: A**:

30



(300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO) δ 2,43 (4H, bs, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 3,56 (4H, bs, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 4,43 (2H, d, *J* = 6,3 Hz, -NH-CH<sub>2</sub>-) 7,14 (2H, m, ArH), 7,36 (2H, m, ArH), 7,96 (1H, s, S-C=CH-N-), 9,74 (1H, bs, O=C-NH-CH<sub>2</sub>).

35 MS (ESI<sup>-</sup>) *m/z* 419 (M[Cl<sup>35</sup>]-1)

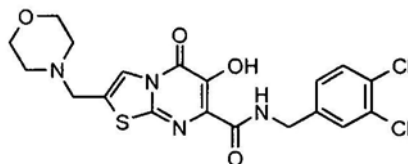
HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 96,7%/12,2 min

### Ejemplo 17.7.2: Preparación de la 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 6-hidroxi-2-morfolin-4-ilmetil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidina-7-carboxílico

40 *unque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.*

e preparó el siguiente compuesto utilizando la **Etapa 3: A** y la **Etapa 4: A**:

45



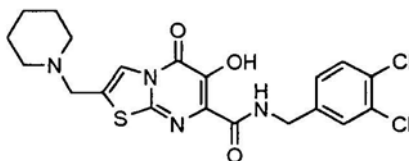
(300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO) δ 2,49 (4H, s, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 3,61 (4H, s, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 4,49 (2H, d, J = 6,3 Hz, -NH-CH<sub>2</sub>-) 7,36 (1H, dd, J = 8,4, 2,1 Hz, ArH), 7,62 (2H, m, ArH), 8,03 (1H, s, S-C=CH-N-), 9,82 (1H, bt, O=C-NH-CH<sub>2</sub>), 12,25 (1H s, OH).

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 467 (M[Cl<sup>35</sup>]-1) HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 99,1%/13,9 min

5 **Ejemplo 17.7.3: Preparación de 6-hidroxi-5-oxo-2-piperidin-1-ilmetil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidina-7-carboxílico acid 3,4-dicloro-bencilamida del ácido**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

Se preparó el siguiente compuesto utilizando la **Etapa 3: A** y la **Etapa 4: A**:



10

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ 11,84 (1H, s, OH), 8,03 (1H, m, NHCH<sub>2</sub>), 7,77 (1H, s, Ar-CH), 7,45 (2H, m, Ar-CH) 7,18 (1H, d, J = 8,7 Hz, Ar-CH), 4,58 (2H, d, J = 6,3 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 3,56 (2H, s, NCH<sub>2</sub> [C]), 2,45 (4H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 1,59-1,45 (6H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

15

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 465 (M[Cl<sup>35</sup>]-1)

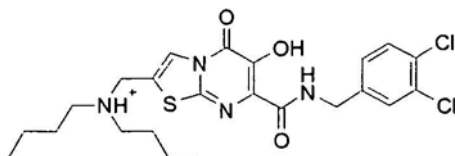
HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 97,7%/10,3 min

20 **Ejemplo 17.7.4: Preparación del cloruro de dibutil-[7-(3,4-dicloro-bencilcarbamoil)-6-hidroxi-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-2-ilmetil]-amonio**

20

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

Se preparó el siguiente compuesto utilizando la **Etapa 3: B** y la **Etapa 4: B**:



25

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ 12,25 (1H, s, OH), 10,79 (1H, bs, N+HCl), 9,80 (1H, t, J = 6,0 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 8,30 (1H, s, Ar-CH), 7,57 (1H, d, J = 6,6 Hz, Ar-CH), 4,56 (2H, bs, NCH<sub>2</sub> [C]), 4,45 (2H, d, J = 6,0 Hz, CH<sub>2</sub>NH), 3,01 (4H, m, 2 x NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,66 (4H, m, 2 x NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,31 (4H, m, 2 x NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0,89 (6H, t, J = 7,2 Hz, 2 x NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

30

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 509 (M[Cl<sup>35</sup>]-1)

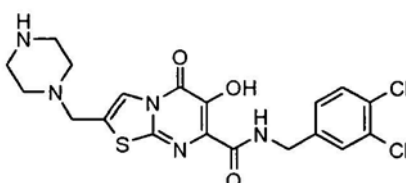
HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 98,5%/11,5 min

35 **Ejemplo 17.7.5: Preparación de la 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 6-hidroxi-5-oxo-2-piperazin-1-ilmetil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidina-7-carboxílico**

35

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

Se preparó el siguiente compuesto utilizando la **Etapa 3: A** y la **Etapa 4: A**:



40

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  10,94 (1H, s, OH), 7,85 (1H, s, Ar-CH), 7,59 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, Ar-CH), 7,55 (1H, s, Ar-CH), 7,30 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, Ar-CH), 4,47 (2H, d,  $J = 6,0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 4,32 (2H, s,  $\text{NCH}_2$  [C]), 2,89 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ) 2,50 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ).

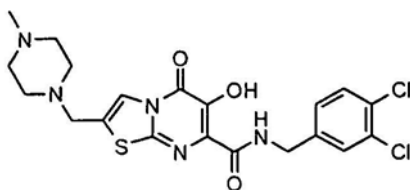
MS (ESI $^-$ )  $m/z$  466 ( $\text{M}[\text{Cl}^{35}]^-1$ )

5 HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 96,3%/9,97 min

**Ejemplo 17.7.6: Preparación de la 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 6-hidroxi-2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidina-7-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

10 Se preparó el siguiente compuesto utilizando la **Etapa 3: A** y la **Etapa 4: A**:



15 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  2,17 (3H, -N- $\text{CH}_3$ ), 2,33 (4H, bs, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$ ), 2,46 (4H, bs, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$ ), 4,44 (2H, d,  $J = 6,3$  Hz, -NH- $\text{CH}_2$ -), 7,30 (1H, dd,  $J = 2,1, 8,1$  Hz, ArH), 7,57 (2H, m, ArH), 7,94 (1H, s, S-C=CH-N-), 9,87 (1H, bt O=C-NH- $\text{CH}_2$ ).

MS (ESI $^+$ )  $m/z$  482 ( $\text{M}[\text{Cl}^{35}]^+1$ )

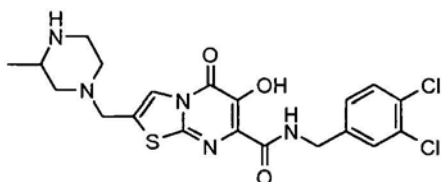
HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 95,9%/10,3 min

20 **Ejemplo 17.7.7: Preparación de la 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 6-hidroxi-2-(3-metil-piperazin-1-ilmetil)-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidina-7-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

Se preparó el siguiente compuesto utilizando la **Etapa 3: A** y la **Etapa 4: A**:

25



30 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  7,82 (1H, s, Ar-CH), 7,57 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz, Ar-CH), 7,54 (1H, s, Ar-CH), 7,29 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz, Ar-CH), 4,56 (2H, d,  $J = 5,7$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3,69 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3,67-2,83 (5H, m, NCH [ $\text{CH}_3$ ] $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ), 2,14 (1H, t,  $J = 6,3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 1,86 (1H, t,  $J = 6,3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 1,02 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ).

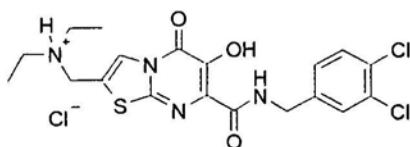
MS (ESI $^-$ )  $m/z$  480 ( $\text{M}[\text{Cl}^{35}]^-1$ ) HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 81,4%/10,1 min

**Ejemplo 17.7.8: Preparación del clorhidrato de 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 2-dietilaminometil-6-hidroxi-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidina-7-carboxílico**

35 Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

Se preparó el siguiente compuesto utilizando la **Etapa 3: B** y la **Etapa 4: B**:

40



RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  12,25 (1H, s, OH), 11,09 (1H, bs, NH+Et $_2$ ), 9,81 (1H, t,  $J = 6,3$  Hz, NH $\text{CH}_2$ ), 8,32 (1H, s, Ar-CH), 7,59 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz, Ar-CH), 7,56 (1H, s, Ar-CH), 7,32 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz, Ar-CH), 4,54 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{NH}^+$ ) 4,46 (2H, d,  $J = 6,3$  Hz, NH $\text{CH}_2$ ), 3,06 (4H, m, 2 x  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,26 (6H, m, 2 x  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

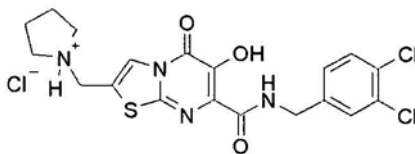


MS (ESI<sup>-</sup>)  $m/z$  453 ( $M[Cl^{35}]^{-1}$ ) HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 98,5%/10,2 min

**Ejemplo 17.7.9: Preparación del clorhidrato de 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 6-hidroxi-5-oxo-2-pyrrolidin-1-ilmetil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidina-7-carboxílico**

5

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



10

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ 12,26 (1H, s, OH), 11,01 (1H, bs, NH<sup>+</sup>), 9,80 (1H, t,  $J = 6,3$  Hz, CH<sub>2</sub>NH), 8,26 (1H, s, Ar-CH), 7,58 (1H, d,  $J = 8,2$  Hz, Ar-CH), 7,57 (1H, s, Ar-CH), 7,31 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz, Ar-CH), 4,57 (2H, bs, CH<sub>2</sub>NH<sup>+</sup>), 4,45 (2H, d,  $J = 6,3$  Hz, CH<sub>2</sub>NH), 3,47 (2H, m, CH<sub>2</sub>N), 3,10 (2H, m, CH<sub>2</sub>N), 2,04-1,85 (4H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

MS (ESI<sup>-</sup>)  $m/z$  451 ( $M[Cl^{35}]^{-1}$ )

HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 99,4%/10,1 min

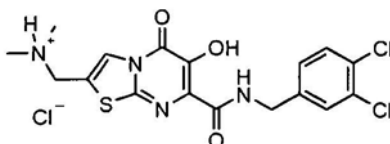
15

**Ejemplo 17.7.10: Preparación del clorhidrato de 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 2-dimetilaminometil-6-hidroxi-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidina-7-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

Se preparó el siguiente compuesto utilizando la **Etapa 3: B** y la **Etapa 4: B**:

20



RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ 12,26 (1H, s, OH), 11,18 (1H, bs, NH<sup>+</sup>), 9,81 (1H, t,  $J = 6,3$  Hz, CH<sub>2</sub>NH), 8,25 (1H, s, Ar-CH), 7,60 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz, Ar-CH), 7,58 (1H, s, Ar-CH), 7,33 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz, Ar-CH), 4,51 (2H, bs, CH<sub>2</sub>NH<sup>+</sup>), 4,48 (2H, d,  $J = 6,3$  Hz, CH<sub>2</sub>NH), 2,75 (6H, s, 2 x CH<sub>3</sub>).

25

MS (ESI<sup>-</sup>)  $m/z$  427 ( $M[Cl^{35}]^{-1}$ )

HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 98,0%/9,9 min

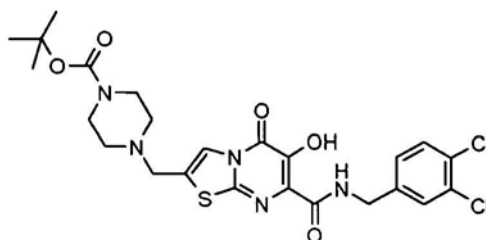
**Ejemplo 17.7.1: Preparación del éster terc-butílico del ácido 4-[7-(3,4-dicloro-bencilcarbamoil)-6-hidroxi-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-2-ilmetil]-piperazina-1-carboxílico**

30

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

Se preparó el siguiente compuesto utilizando la **Etapa 3: A** y la **Etapa 4: A**:

35



RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ 12,24 (1H, s, OH), 9,80 (1H, m, CH<sub>2</sub>NH), 8,00 (1H, s, Ar-CH), 7,61 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, Ar-CH), 7,59 (1H, s, Ar-CH), 7,33 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, Ar-CH), 4,46 (2H, d,  $J = 6,0$  Hz, CH<sub>2</sub>NH), 3,71 (2H, s, CH<sub>2</sub>N), 3,33 (4H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 2,41 (4H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 1,40 (9H, s, C[CH<sub>3</sub>]<sub>3</sub>).

40

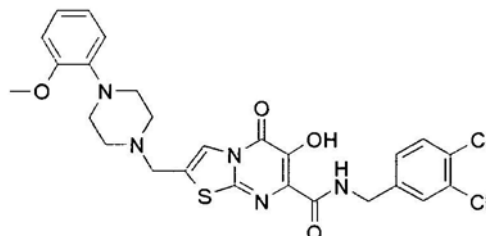
MS (ESI<sup>-</sup>)  $m/z$  566 ( $M[Cl^{35}]^{-1}$ )

HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 98,3%/11,4 min

**Ejemplo 17.7.12: Preparación de la 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 6-hidroxi-2-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidina-7-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

5 Se preparó el siguiente compuesto utilizando la **Etapa 3: A** y la **Etapa 4: A**:



10

(300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO) δ 2,61 (4H, bs, 23-NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>-), 2,96 (4H, bs, 23-NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>-), 3,60 (2H, s -NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>-), 3,75 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 4,45 (2H, dd, *J* = 6,6 Hz, -(O=C)NHCH<sub>2</sub>-), 6,90 (4H, m, ArH), 7,26 (1H, dd *J* = 1,5, 9,1 Hz, ArH), 7,53 (3H, m, ArH), 12,1 (1H, bs, OH).

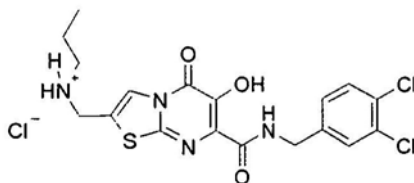
MS (ESI<sup>-</sup>) *m/z* 572 (M[Cl<sup>35</sup>]-1) HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 97,0%/11,2 min

15 **Ejemplo 17.7.13: Preparación del clorhidrato de 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 6-hidroxi-5-oxo-2-propilaminometil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidina-7-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

Se preparó el siguiente compuesto utilizando la **Etapa 3: B** y la **Etapa 4: B**:

20



25

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO) δ 0,91 (3H, t, *J* = 7,2 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-), 1,65 (2H, q, *J* = 7,2 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-), 2,87 (2H, t, *J* = 7,2 Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 4,37 (2H, s, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>+CH<sub>2</sub>-), 4,47 (2H, dd, *J* = 6,6 Hz, -(O=C)NHCH<sub>2</sub>-), 7,33 (1H, dd, *J* = 2,1, 8,4 Hz ArH), 7,59 (2H, m, ArH), 8,23 (1H, s, ArH), 9,36 (1H, bs, -(O=C)NHCH<sub>2</sub>-), 9,79 (1H, t, *J* = 6,0 Hz, ArH), 12,3 (1H, bs, OH).

MS (ESI<sup>-</sup>) *m/z* 439 (M[Cl<sup>35</sup>]-1)

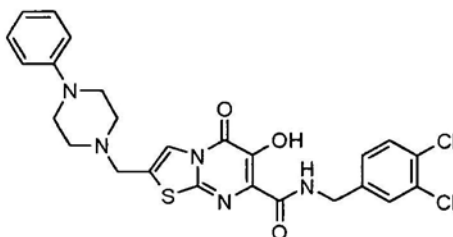
HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 96,0%/10,2 min

30 **Ejemplo 17.7.14: Preparación de la 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 6-hidroxi-5-oxo-2-(4-fenil-piperazin-1-ilmetil)-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidina-7-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

Se preparó el siguiente compuesto utilizando la **Etapa 3: A** y la **Etapa 4: A**:

35



40

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO) δ 2,62 (4H, bs, PhNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-), 3,14 (4H, bs, PhNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 3,74 (2H, s, PhNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>-), 4,46 (2H, d, *J* = 6,0 Hz, -(O=C)NHCH<sub>2</sub>-), 6,77 (2H, t, *J* = 7,5 Hz, ArH), 6,93 (2H, d, *J* = 8,1 Hz, ArH), 7,20 (2H, t, *J* = 7,5 Hz, ArH), 7,32 (1H, dd, *J* = 1,8, 8,2 Hz, ArH), 7,60 (2H, m, ArH), 8,0 (1H, s, ArH), 9,88 (1H, t, *J* = 6,6 Hz - (O=C)NHCH<sub>2</sub>-).

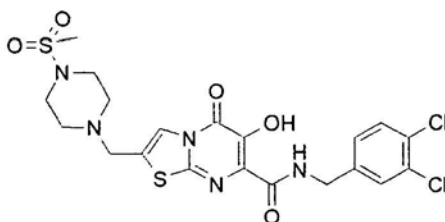
MS (ESI<sup>-</sup>)  $m/z$  542 (M[Cl<sup>35</sup>]-1)

HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 5,0%/11,4 min

**Ejemplo 17.7.15: Preparación de 6-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-5-oxo-5H-tiazolo [3,2-a]pirimidina-7-carboxílico acid 3,4-dicloro-bencilamida del ácido**

5 Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

Se preparó el siguiente compuesto utilizando la **Etapa 3: A** y la **Etapa 4: A**:



10

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO) δ 2,54 (4H, bs, (SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-), 2,88 (3H, bs, (SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-), 3,14 (4H, bs, (SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-), 3,65 (2H, s, -NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>-), 4,43 (2H, bs, -(O=C)NHCH<sub>2</sub>-), 7,25 (1H, bs, ArH), 7,51 (2H, bs, ArH), 7,71 (1H, bs, ArH).

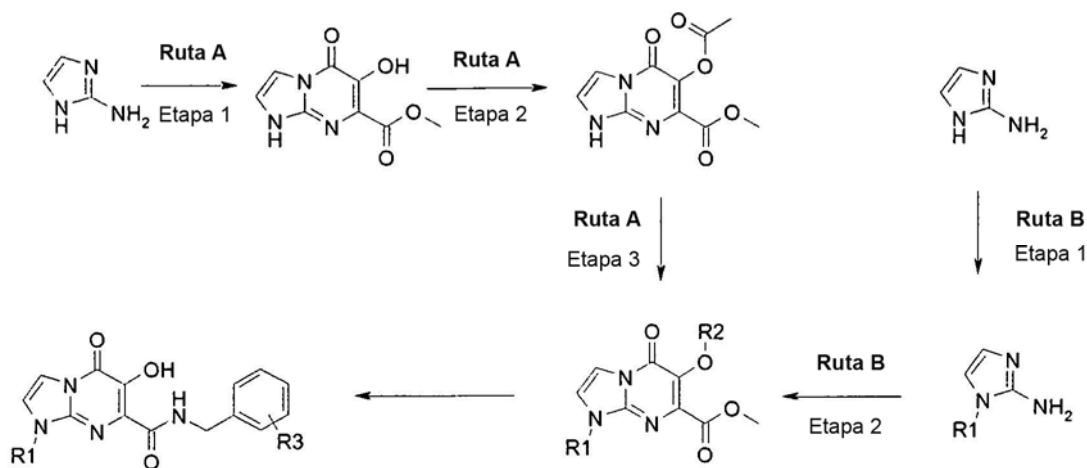
15

MS (ESI<sup>-</sup>)  $m/z$  544 (M[Cl<sup>35</sup>]-1) HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 92,0%/10,9 min

**Ejemplo 18: Preparación de bencilamidas sustituidas del ácido 6-hidroxi-5-oxo-1,5-dihidro-imidazo[1,2-a]pirimidina-7-carboxílico**

**Ejemplo 18.1 Procedimientos generales**

20 Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



25

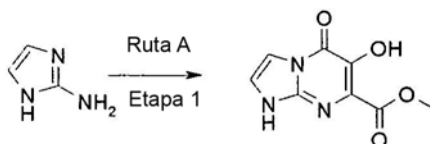
30

**Ejemplo 18.1.1: Ruta A**

**Ejemplo 18.1.1.1: Preparación del éster metílico del ácido 6-hidroxi-5-oxo-1,5-dihidro-imidazo[1,2-a]pirimidina-7-carboxílico (Etapa 1)**

35

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



40

El monosulfato de 2-aminoimidazol (7,4 g, 56 mmol) se suspendió en metanol anhidro (20 ml) y se enfrió a  $-78^{\circ}\text{C}$ . A esta mezcla se añadió lentamente una disolución de metóxido de sodio (3,0 g, 56 mmol) en metanol anhidro (20 ml). Tras finalizar la adición, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se mantuvo a temperatura ambiente durante 4 h. El sólido se recogió por filtración y se lavó con metanol anhidro y los lavados se combinaron y se concentraron a sequedad a vacío para dar 2-aminoimidazol (4,1 g, con un rendimiento del 90%).

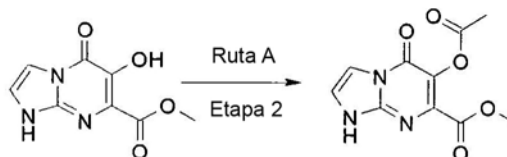
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4,95-5,30 (brs, 2H), 6,40 (s, 2H)

Diacetoxifumarato de dimetilo (3,2 g, 12 mmol), 2-aminoimidazol (1,03 g, 12 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (395 mg, 2,0 mmol) se mezclaron en un matraz de 25 ml y se sumergió en un baño de aceite precalentado ( $120^{\circ}\text{C}$ ). Tras 6 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron al residuo acetato de etilo (10 ml) y metanol (0,6 ml) y la mezcla se sonicó durante 2 min. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo frío (1 ml) y se secó con bomba para dar el producto bruto. La recristalización en metanol dio el éster metílico del ácido 6-hidroxi-5-oxo-1,5-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidina-7-carboxílico (1,03 g, 41%).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,85 (s, 3H), 7,56-7,64 (m, 2H), 9,00-9,40 (brs, 1H), 12,30-12,70 (brs, 1H)

**Ejemplo 18.1.1.2: Preparación del éster metílico del ácido 6-acetoxi-5-oxo-1,5-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidina-7-carboxílico (Etapa 2):**

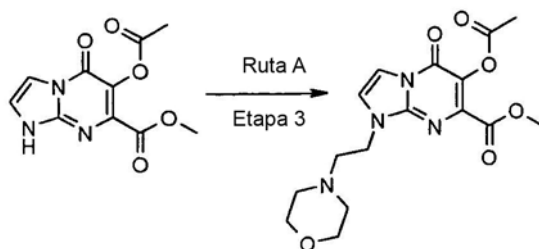
Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



El producto del Ejemplo 18.1.1.1 (300 mg, 1,43 mmol) y *N,N*-dimetilamino piridina (262 mg, 2,15 mmol) se disolvieron en diclorometano (20 ml), y a continuación se enfrió a  $5^{\circ}\text{C}$ . A esta mezcla agitada se añadió gota a gota una disolución de cloruro de acetilo (112 mg, 1,43 mmol) en diclorometano (5 ml). Tras mantenerse a esta temperatura durante 30 min, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante otras 12 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice usando diclorometano /metanol (20:1) como eluyente. El éster metílico del ácido 6-acetoxi-5-oxo-1,5-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidina-7-carboxílico (195 mg, 54,2%) se obtuvo como un sólido amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,26 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 7,72 (d,  $J = 2,6\text{Hz}$ , 1H), 7,75 (d,  $J = 2,6\text{Hz}$ , 1H), 13,20-13,26 (brs, 1H)

**Ejemplo 18.1.1.3: Preparación del éster metílico del ácido 6-acetoxi-1-(2-morfolin-4-il-etil)-5-oxo-1,5-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidina-7-carboxílico (Etapa 3)**

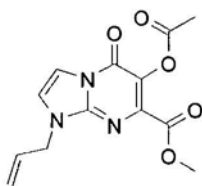
[0252] Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



El producto del Ejemplo 18.1.1.2 (30 mg, 0,12 mmol) y 18-crown-6 (3 mg, 10% w/w) se mezclaron con acetonitrilo (5 ml) a temperatura ambiente. A esta disolución agitada se añadió carbonato de potasio anhidro (83 mg, 0,60 mmol) y clorhidrato de 4-(2-cloroetil)-morfolina (25 mg, 0,132 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. La reacción se concentró hasta casi sequedad a vacío y se añadió acetato de etilo (15 ml) y la mezcla se lavó con agua (2 x 10 ml). La capa orgánica se separó, se secó y se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando diclorometano /metanol (20:1) como eluyente. El éster metílico del ácido 6-acetoxi-1-(2-morfolin-4-il-etil)-5-oxo-1,5-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidina-7-carboxílico (15 mg 34 %) se obtuvo como un sólido blanco.

**Ejemplo 18.1.1.4: Preparación del éster metílico del ácido 6-acetoxi-1-allil-5-oxo-1,5-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidina-7-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



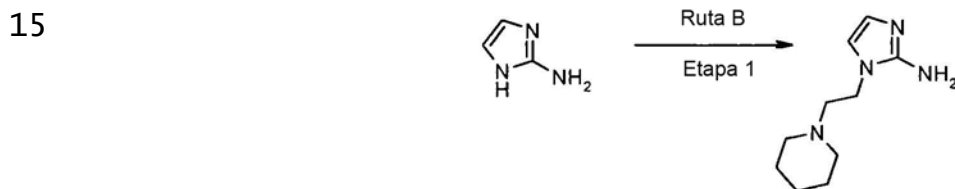
5 Se adaptó el procedimiento descrito en el Ejemplo 18.1.1.3 excepto en que se añadió hidruro de sodio (1,1 eq.) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente 30 min antes de la adición del bromuro de alilo (1,1 eq.) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C.

10 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,65 (1H, d, J = 2,7 Hz, Ar-CH), 7,10 (1H, d, J = 2,7 Hz, Ar-CH), 5,98 (1H, ddt, J = 17,1, 10,5, 7 Hz, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 5,39 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 4,78 (2H, dt, J = 5,7, 1,8 Hz, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 3,95 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 2,37 (3H, s, C[=O]CH<sub>3</sub>).

### Ejemplo 18.1.2: Ruta B

#### Ejemplo 18.1.2.1: Preparación de la 1-(2-Piperidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-ilamina (Etapa 1)

[0254] Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

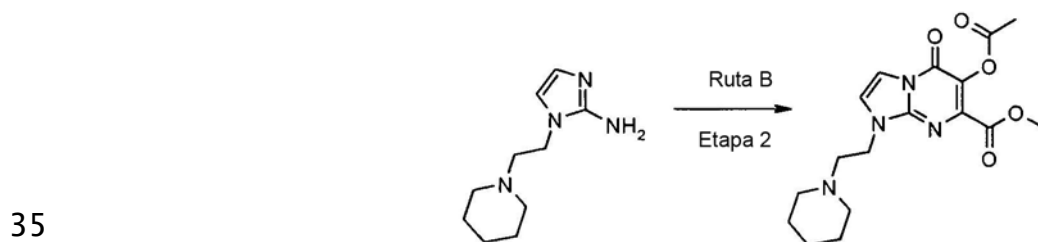


20 El monosulfato de 2-aminoimidazol (500 mg, 1,89 mmol) y carbonato de potasio (580 mg, 4,16 mmol) se suspendieron en DMF (2 ml) y se añadió monohidrato de cloroetil piperidina (766 mg, 4,16 mmol). La reacción se calentó hasta 100 °C durante 2,5 horas antes de enfriarse a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (95: 4,5: 0,5 diclorometano: metanol: amoníaco acuoso) y el producto se aisló como un aceite marrón (83 mg, 11 %).

25 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ 6,59 (1H, s, Ar-CH), 6,45 (1H, s, Ar-CH), 5,41 (2H, bs, NH<sub>2</sub>), 3,80 (2H, t, J = 5,0 Hz NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2,59 (2H, t, J = 5,0 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2,46 (4H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 1,57 (4H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,45 (2H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

#### Ejemplo 18.1.2.2: Preparación del éster metílico del ácido 6-acetoxi-5-oxo-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidina-7-carboxílico (Etapa 2)

30 [0255] Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



Se adaptó el procedimiento descrito en el Ejemplo 4 para dar el éster metílico del ácido 6-acetoxi-5-oxo-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidina-7-carboxílico.

40 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ 7,60 (1H, d, J = 2,4 Hz, Ar-CH), 7,42 (1H, d, J = 2,4 Hz, Ar-CH), 4,33 (2H, m, CH<sub>2</sub>N), 3,95 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 2,76 (2H, m, CH<sub>2</sub>N), 2,54 (4H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 2,37 (3H, s, O=CCH<sub>3</sub>), 1,63-1,43 (6H, m NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 363 (M+1).

#### Ejemplo 18.2: Preparación de la 4-fluoro-bencilamida del ácido 6-hidroxi-1-metil-5-oxo-1,5-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidina-7-carboxílico

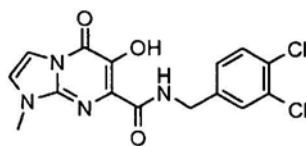
Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



5 Partiendo de yodometano y adaptando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18.1.2 se obtuvo el éster metílico del ácido 6-hidroxi-1-metil-5-oxo-1,5-dihidro-imidazo[1,2-a]pirimidina-7-carboxílico. Por adaptación del procedimiento descrito en el Ejemplo 6 se obtuvo la 4-fluoro-bencilamida del ácido 6-hidroxi-1-metil-5-oxo-1,5-dihidro-imidazo[1,2-a]pirimidina-7-carboxílico.

10 **Ejemplo 18.3: Preparación de la 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 6-hidroxi-1-metil-5-oxo-1,5-dihidro-imidazo[1,2-a]pirimidina-7-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



15

Se adaptó el procedimiento descrito en el Ejemplo 18.2 para dar la 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 6-hidroxi-1-metil-5-oxo-1,5-dihidro-imidazo[1,2-a] pirimidina-7-carboxílico.

(300 MHz, DMSO)  $\delta$  3,67 (3H, s, N-CH<sub>3</sub>), 4,50 (2H, d, J = 6,3 Hz, -NH-CH<sub>2</sub>-), 7,32 (1H, dd, J = 2,1, 8,1 Hz, -(CH<sub>3</sub>)NCH-CH-N-), 7,58 (4H, m, ArH), 9,56 (1H, t, J = 6,3 Hz, -NHCH<sub>2</sub>-).

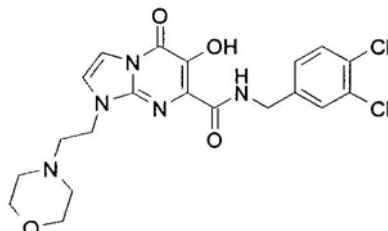
20

MS (ESI<sup>-</sup>)  $m/z$  365 (M[C<sup>35</sup>]-1)

**Ejemplo 18.4: Preparación de la 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 6-hidroxi-1-(2-morfolin-4-il-etil)-5-oxo-1,5-dihidro-imidazo[1,2-a]pirimidina-7-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

25



30

Utilizando el producto del Ejemplo 18.1.1.3 y por adaptación del procedimiento descrito en el Ejemplo 6, se preparó la 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 6-hidroxi-1-(2-morfolin-4-il-etil)-5-oxo-1,5-dihidro-imidazo[1,2-a]pirimidina-7-carboxílico.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  9,57 (1H, t, J = 6,6 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 7,67 (1H, d, J = 2,7 Hz, Ar-CH), 7,60 (3H, m, ArCH), 7,33 (1H, d, J = 8,4 Hz, Ar-CH), 4,53 (2H, d, J = 6,6 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 7,26 (2H, t, J = 5,4 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3,43 (4H t, J = 4,8 Hz, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 2,68 (2H, t, J = 5,4 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2,45 (4H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>).

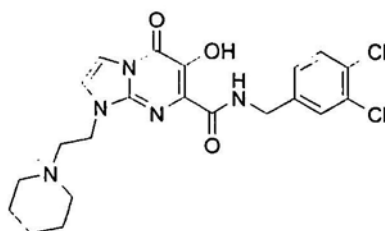
35

MS (ESI<sup>-</sup>)  $m/z$  464 (M[C<sup>35</sup>]-1)

**Ejemplo 18.5: Preparación de la 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 6-hidroxi-5-oxo-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5-dihidro-imidazo[1,2-a]pirimidina-7-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

40



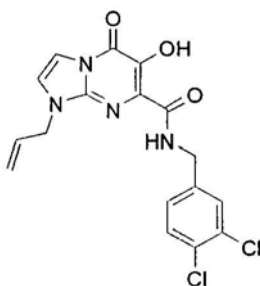
Se adaptó el procedimiento del Ejemplo 6 al producto del Ejemplo 18.1.2.2 para dar la 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 6-hidroxi-5-oxo-1-(2-piperidin1-il-etil)-1,5-dihidro-imidazo[1,2-a]pirimidina-7-carboxílico.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  11,43 (1H, s, OH), 9,55 (1H, bs, NH), 7,64-7,59 (4H, m, Ar-CH), 7,32 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz, Ar-CH), 4,51 (2H, d,  $J = 6,6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 4,23 (2H, t,  $J = 6,3$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2,62 (2H, t,  $J = 6,3$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2,41-2,38 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ), 1,23 (6H, m,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).

MS (ESI $^+$ )  $m/z$  464 ( $\text{M}[\text{Cl}^{35}]^+1$ ).

**Ejemplo 18.6: Preparación de la 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 1-alil-6-hidroxi-5-oxo-1,5-dihidro-imidazo[1,2-a]pirimidina-7-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



Se aplicó el procedimiento descrito en el Ejemplo 6 al producto del Ejemplo 18.1.1.4 para dar el producto deseado.

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  9,57 (1H, m,  $\text{NHCH}_2$ ), 7,66-7,57 (4H, m, Ar-CH), 7,33 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz, Ar-CH) 6,10-5,97 (1H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5,27 (1H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5,23 (1H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4,77 (2H, d,  $J = 5,4$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4,51 (2H, d,  $J = 6,6$  Hz,  $\text{NHCH}_2$ ).

MS (ESI $^+$ )  $m/z$  393 ( $\text{M}[\text{Cl}^{35}]^+1$ ).

**Ejemplo 19: Preparación de bencilamidas sustituidas del ácido 2-hidroxi-1-oxo-1H-9-oxa-4,9a-diaza-fluoreno-3-carboxílico**

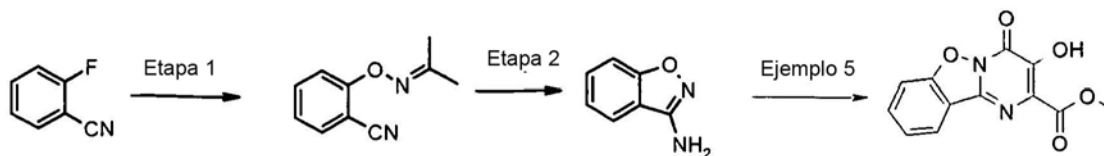
**Ejemplo 19.1: Preparación del éster metílico del ácido 2-hidroxi-1-oxo-1H-9-oxa-4,9a-diaza-fluoreno-3-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

Para la Etapa 1 y Etapa 2, se adaptó el procedimiento descrito en J. Heterocyclic Chem., 1989, 26, 1293 para dar 3-amino-benzoisoxazol. Se adaptó el procedimiento descrito en el Ejemplo 5 para dar el éster deseado.

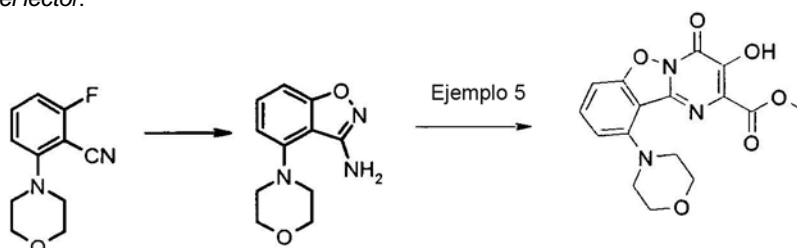
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  3,90 (s, 3H), 7,52-7,62 (m, 1H), 7,80-7,90 (m, 2H), 8,12 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 10,92 (s, 1H).

MS (ESI $^+$ )  $m/z$  283 ( $\text{M}+\text{Na}$ ).



**Ejemplo 19.2: Preparación del éster metílico del ácido 2-hidroxi-5-morfolin-4-il-1-oxo-1H-9-oxa-4,9a-diaza-fluoreno-3-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



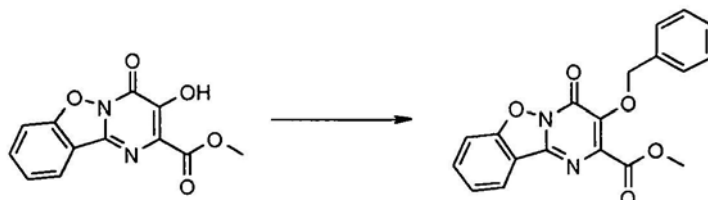
Por adaptación del procedimiento descrito en el Ejemplo 19.1 y usando 2-fluoro-6-morfolin-4-il-benzonitrilo como material de partida se preparó el éster deseado.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  3,24-3,45 (4H), 3,85 (t,  $J = 4,6$  Hz, 4H), 3,90 (s, 3H), 6,89 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,25 (d  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,68 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 10,78 (s, 1H)

### 5 Ejemplo 19.3: Preparación del éster metílico del ácido 2-benciloxi-1-oxo-1H-9-oxa-4,9a-diaza-fluoreno-3-carboxílico

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

10



Se enfrió (baño de hielo/agua) una disolución del producto del Ejemplo 19.1 (50 mg, 0,19 mmol) y alcohol bencilico (46 mg, 0,42 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). A esta disolución se añadió trifetilfosfina (111 mg, 0,423 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (85 mg, 0,42 mmol). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y tras 2 h, los volátiles se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo 1:1) para dar el compuesto deseado (53 mg, 79%) como un sólido blanco.

15

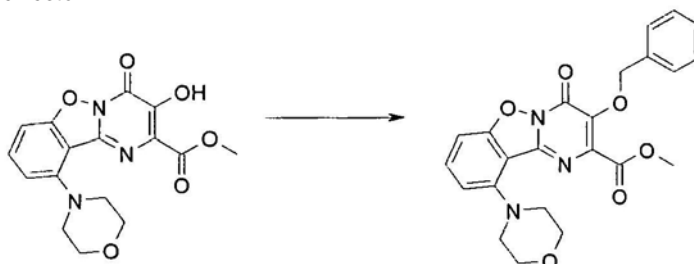
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3,82 (s, 3H), 5,23 (s, 2H), 7,31-7,52 (m, 5H), 7,57-7,67 (m, 1H), 7,93 (d,  $J = 3,2$  Hz, 2H), 8,18 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H)

20

### Ejemplo 19.4: Preparación del éster metílico del ácido 2-benciloxi-5-morfolin-4-il-1-oxo-1H-9-oxa-4,9a-diaza-fluoreno-3-carboxílico

[0264] Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

25



Se adaptó el procedimiento descrito en el Ejemplo 8.1, pero la reacción se llevó a cabo a  $70^\circ\text{C}$  usando DMF como disolvente, para dar el compuesto deseado.

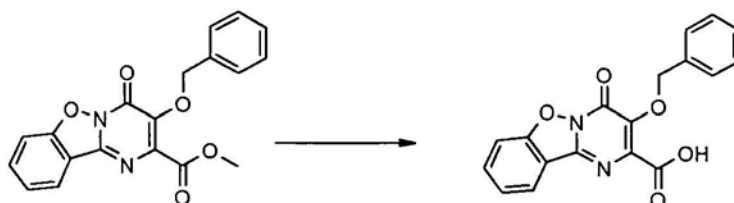
30

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3,33-3,40 (m, 4H), 3,77-3,86 (m, 7H), 5,21 (s, 2H), 6,93 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,29-7,50 (m, 6H), 7,75 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H).

### Ejemplo 19.5: Preparación del ácido 2-benciloxi-1-oxo-1H-9-oxa-4,9a-diaza-fluoreno-3-carboxílico

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

35



40

Mediante el producto del Ejemplo 19.3 y adaptando el procedimiento descrito en el en Ejemplo 8.2 se obtuvo el compuesto deseado.

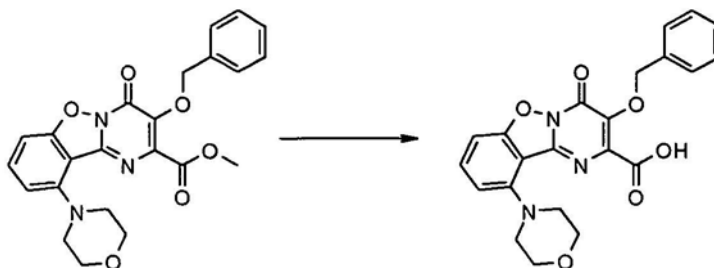
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  5,21 (s, 2H), 7,30-7,45 (m, 3H), 7,50 (d,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 7,56-7,69 (m, 1H), 7,93 (d  $J = 3,6$  Hz, 2H), 8,19 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 13,78-13,98 (brs, 1H).



**Ejemplo 19.6: Preparación del ácido 2-benciloxi-5-morfolin-4-il-1-oxo-1H-9-oxa-4,9a-diaza-fluoreno-3-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

5



10

Usando el producto del Ejemplo 19.4 y adaptando el procedimiento descrito en el Ejemplo 8.2 se obtuvo el compuesto deseado.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,34-3,41 (m, 4H), 3,78-3,86 (m, 4H), 5,20 (s, 2H), 6,93 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1H), 7,30-7,44 (m, 4H), 7,46-7,54 (m, 2H), 7,75 (t,  $J$  = 8,2 Hz, 1H), 13,58-13,79 (brs, 1H)

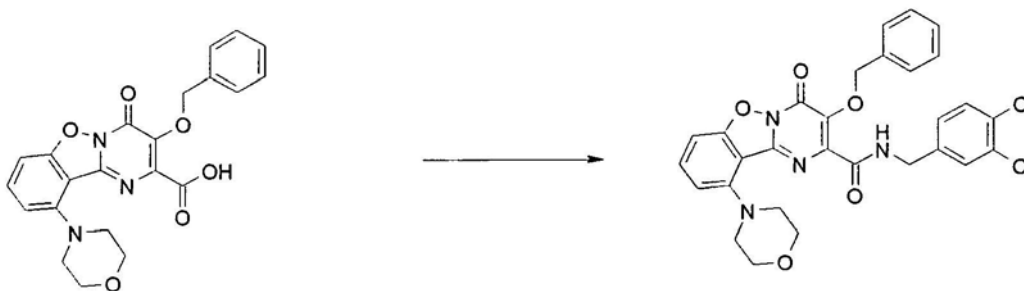
MS (ESI $^-$ )  $m/z$  420 (M-1)

15

**Ejemplo 19.7: Preparación de la 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 2-benciloxi-5-morfolin-4-il-1-oxo-1H-9-oxa-4,9a-diaza-fluoreno-3-carboxílico acid**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

20



25

Se añadió *N,N'*-diclohexilcarbodiimida (110 mg, 0,522 mmol) a una disolución agitada del producto procedente del Ejemplo 19.6 (200 mg, 0,475 mmol) en diclorometano (100 ml). Tras 30 min, se añadieron sucesivamente *N,N*-dimetilaminopiridina (6 mg, 0,05 mmol), 3,4-diclorobencilamina (92 mg, 0,52 mmol) y 1-hiroxibenzotriazol (70 mg, 0,52 mmol) sucesivamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y tras elaboración y extracción acuosa el producto bruto se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo 4:1) como eluyente para dar el producto deseado (120 mg 44 %) como un sólido amarillo.

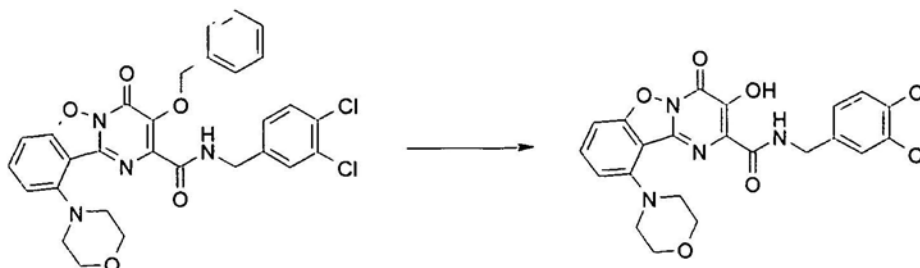
30

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,37-3,45 (m, 4H), 3,85-3,95 (m, 4H), 4,51 (d,  $J$  = 5,8 Hz, 2H), 5,43 (s, 2H), 6,84 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 1H), 7,06-7,16 (m, 2H), 7,28-7,36 (m, 3H), 7,37-7,49 (m, 4H), 7,55-7,71 (m, 2H).

**Ejemplo 19.8: Preparación de la 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 2-hidroxi-5-morfolin-4-il-1-oxo-1H-9-oxa-4,9a-diaza-fluoreno-3-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

35



40

5 Se añadió cloruro de hierro(III) (10 mg, 0,062 mmol) a una disolución agitada del producto procedente del Ejemplo 19.7 (12 mg, 0,021 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y a continuación se añadió gota a gota ácido clorhídrico acuoso (1,0 M) hasta que la disolución se volvió transparente. Los productos se extrajeron con acetato de etilo y la fase orgánica se secó y se concentró a vacío. El residuo se recrystalizó en una combinación de disolventes (hexano/acetato de etilo 10/1) para dar el compuesto deseado (8 mg, 80%) como un sólido gris.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ 12,28 (1H, s, OH), 8,62 (1H, m, NHCH<sub>2</sub>), 7,28 (3H, m, Ar-CH), 7,40 (1H, d, J = 8,7 Hz, Ar-CH), 7,30 (1H, d, J = 8,4 Hz, Ar-CH), 6,95 (1H, d, J = 8,1 Hz, Ar-CH), 4,62 (2H, d, J = 6,6 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 3,77 (4H, m, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 2,49 (4H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>).

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 487 (M[Cl<sup>35</sup>]-1)

10 **Ejemplo 19.9: Preparación de la 3,4-diclorobencilamida del ácido 2-hidroxi-1-oxo-1H-9-oxa-4,9a-diaza-fluoreno-3-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



Usando el producto del Ejemplo 19.5 y adaptando los procedimientos descritos Ejemplo 19.7 y Ejemplo 19.8 proporcionó el compuesto deseado.

20 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO) δ 4,55 (2H, d, J = 6,0 Hz, -NH-CH<sub>2</sub>-), 7,37 (1H, dd, J = 8,4, 2,1 Hz, ArH), 7,61 (3H, m, ArH), 7,87 (2H, m, ArH), 8,07 (1H, d, J = 7,5 Hz, ArH), 9,77 (1H, t, J = 6,0 Hz, O=C-NH-CH<sub>2</sub>), 12,79 (1H, s, OH).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 404 (M[Cl<sup>35</sup>]+1)

HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 96,2%/19,0 min

**Ejemplo 19.10: Preparación de la 4-fluoro-bencilamida del ácido 2-hidroxi-1-oxo-1H-9-oxa-4,9a-diaza-fluoreno-3-carboxílico**

25 Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



Usando el producto del Ejemplo 19.5 y adaptando los procedimientos descritos en el Ejemplo 19.7 y Ejemplo 19.8 se obtuvo el compuesto deseado.

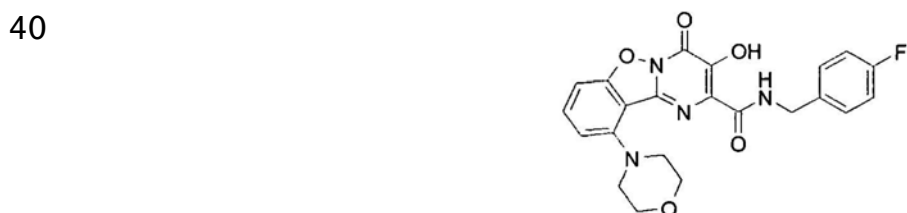
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO) δ 4,54 (2H, d, J = 6,9 Hz, -NH-CH<sub>2</sub>-), 7,17 (2H, t, J = 9,0, 2,4 Hz, ArH), 7,42 (2H, m, ArH), 7,60 (1H, m, ArH), 7,87 (1H, m, ArH), 8,06 (1H, d, J = 8,1 Hz, ArH), 9,72 (1H, t, J = 6,6 Hz, O=C-NH-CH<sub>2</sub>), 12,93 (1H, s, OH).

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 352 (M-1)

35 HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 93,1%/12,5 min

**Ejemplo 19.11: Preparación de la 4-fluoro-bencilamida del ácido 2-hidroxi-5-morfolin-4-il-1-oxo-1H-9-oxa-4,9a-diaza-fluoreno-3-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



Usando el producto del Ejemplo 19.6 y adaptando los procedimientos descritos en el Ejemplo 19.7 y Ejemplo 19.8, se obtuvo el compuesto deseado

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO) δ 3,29 (4H, s, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 3,71 (4H, s, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 4,60 (2H, dd, J = 6,0 Hz, -NHCH<sub>2</sub>-), 6,94 (1H, dd, J = 7,8 Hz, ArH), 7,21 (2H, t, J = 8,2 Hz, ArH), 7,29 (1H, dd, J = 8,4 Hz, ArH), 7,45 (2H, m, ArH), 7,70 (1H, dd, J = 8,4 Hz, ArH), 8,43 (1H, t, O=C-NH-CH<sub>2</sub>), 12,42 (1H, s, OH).

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 437 (M[Cl<sup>35</sup>]-1)

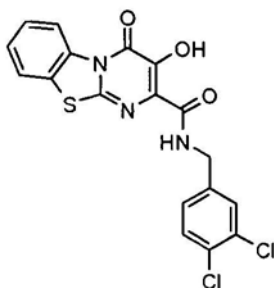
HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 91,0%/15,7 min

**Ejemplo 20: Preparación de bencilamidas sustituidas del ácido 3-hidroxi-4-oxo-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-2-carboxílico**

Se prepararon los siguientes compuestos adaptando los procedimientos descritos en el Ejemplo 4 y Ejemplo 6:

**Ejemplo 20.1: Preparación de la 3,4-diclorobencilamida del ácido 3-hidroxi-4-oxo-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-2-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



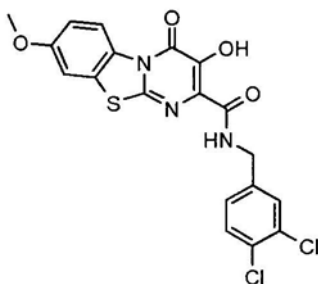
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ 12,35 (1H, s, OH), 9,82 (1H, t, J = 6,9 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 8,90 (1H, m, Ar-CH), 8,01 (1H, m, Ar-CH), 7,63-7,56 (4H, m, Ar-CH), 7,35 (1H, d, J = 7,8 Hz, Ar-CH), 4,48 (2H, d, J = 6,9 Hz, CH<sub>2</sub>NH).

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 418 (M[Cl<sup>35</sup>]-1)

HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 91%/18,8 min

**Ejemplo 20.2: Preparación de la 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-7-metoxi-4-oxo-4H-9-tia-1,4a-diaza-fluoreno-2-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



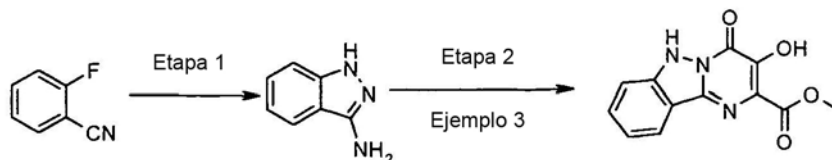
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ 12,30 (1H, s, OH), 9,75 (1H, t, J = 6,9 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 8,77 (1H, d, J = 9,3 Hz, Ar-CH) 7,63-7,59 (3H, m, Ar-CH), 7,33 (1H, d, J = 8,4 Hz, Ar-CH), 7,13 (1H, d, J = 9,3 Hz, Ar-CH), 4,46 (2H, d, J = 6,9 Hz, CH<sub>2</sub>NH) 3,83 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 95,3%/19,1 min

**Ejemplo 21: Preparación de bencilamidas sustituidas del ácido 3-hidroxi-4-oxo-4,6-dihidro-pirimido [1,2-b]indazol-2-carboxílico****Ejemplo 21.1: Preparación del éster metílico del ácido 3-hidroxi-4-oxo-4,6-dihidro-pirimido [1,2-b]indazol-2-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

5

**Etapa 1:**

10 Se mezclaron 2-fluorobenzonitrilo (605 mg, 5 mmol) e hidrato de hidrazina acuoso al 85% (352 mg, 6 mmol) con 1-butanol (3 ml). La mezcla se calentó a reflujo con agitación durante 5 h y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con diclorometano y la torta del filtro se secó a vacío para dar 3-aminobenzopirazol (293 mg, 44 %).

15 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ 5,26-5,36 (brs, 2H), 6,84-6,93 (m, 1H), 7,18-7,24 (m, 2H), 7,67 (dt, J = 8,1, 0,9 Hz 1H), 11,33 (s, 1H).

**Etapa 2:**

Se adaptó el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 al producto del Etapa 1 para dar el compuesto deseado.

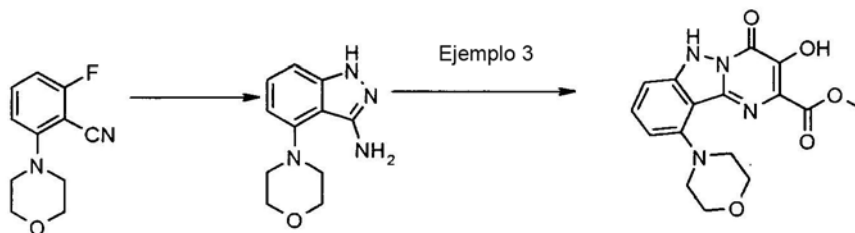
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ 3,91 (s, 3H), 7,33 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,48 (dt, J = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 7,7 Hz 1H), 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 10,25 (s, 1H), 13,10-13,80 (brs, 1H).

20 MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 258 (M-1)

**Ejemplo 21.2: Preparación del éster metílico del ácido 3-hidroxi-10-morfolin-4-il-4-oxo-4,6-dihidro-pirimido[1,2-b]indazol-2-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

25

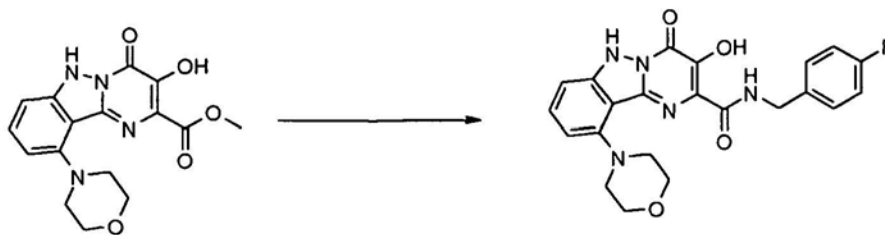


30 Por adaptación del procedimiento descrito en el Ejemplo 21.1 y usando 2-fluoro-6-morfolin-4-il-benzonitrilo como material de partida se preparó el éster deseado.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ 3,30 (m, 4H (oscurecido por el pico del agua)), 3,88 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 3,92 (s, 3H), 6,67 (d J = 7,9 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 10,15 (s, 1H), 13,20-13,55 (brs, 1H) MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 343 (M-1)

**Ejemplo 21.3: Preparación de la 4-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-10-morfolin-4-il-4-oxo-4,6-dihidro-pirimido [1,2-b]indazol-2-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



5

10

El producto del Ejemplo 21.2 (172 mg, 0,5 mmol), metóxido de sodio (54 mg, 1,0 mmol) y 4-fluorobencilamina (1,87 mg, 1,5 mmol) en metanol (15 ml) se combinaron y calentaron con agitación a reflujo durante toda la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y el sólido resultante se recogió por filtración y se disolvió en diclorometano (30 ml). La disolución se lavó con ácido clorhídrico acuoso (2,0 M), agua, se secó y se concentró a vacío para dar el compuesto deseado (84 mg, 38,4).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ 13,61 (1H, s, NH), 11,97 (1H, s, OH), 8,45 (1H, t, J = 6,0 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 7,56 (1H, t, J = 6,0 Hz, Ar-CH), 7,45 (2H, dd, J = 9,0, 8,0 Hz, Ar-CH), 7,20 (2H, dd, J = 9,0, 9,0, Hz, Ar-CH), 7,00 (1H, d, J = 8,1 Hz, Ar-CH), 6,71 (1H, d, J = 7,8 Hz, Ar-CH), 4,61 (2H, d, J = 6,0 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 3,69 (4H, m, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 3,15 (4H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>).

15

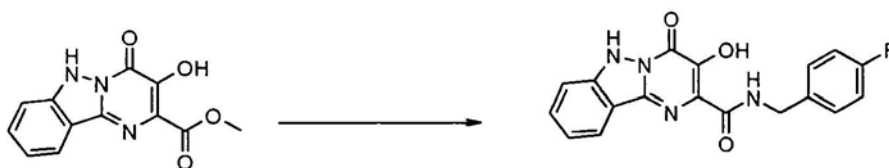
MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 436 (M-1)

HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 98,9%/13,6 min

**Ejemplo 21.4: Preparación de la 4-fluorobencilamida del ácido 3-hidroxi-4-oxo-4,6-dihidro-pirrido [1,2-b]indazol-2-carboxílico**

20

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



25

Por adaptación del procedimiento descrito en el Ejemplo 21.3 se preparó el compuesto deseado.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 4,55 (2H, d, J = 6,6 Hz, -NH-CH<sub>2</sub>-), 7,18 (2H, m, ArH), 7,42 (4H, m, ArH), 7,70 (1H, t, J = 7,2,7,8 Hz, ArH), 8,09 (1H, d, J = 7,8 Hz, ArH), 9,67 (1H, t, J = 6,6 Hz, O=C-NH-CH<sub>2</sub>), 12,40 (1H, s, OH).

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 351 (M-1)

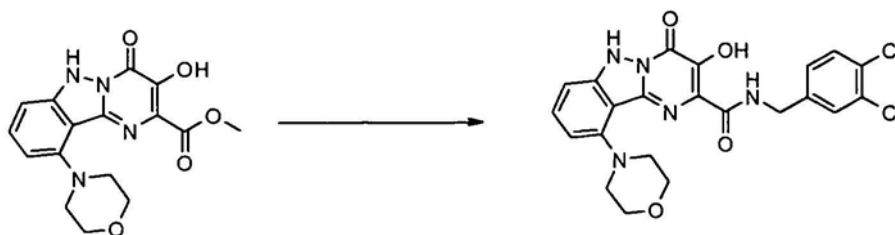
HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 96,4%/13,9 min

30

**Ejemplo 21.5: Preparación de 3-hidroxi-10-morfolin-4-il-4-oxo-4,6-dihidro-pirrido [1,2-b]indazol-2-carboxílico acid 3,4-dicloro-bencilamida del ácido**

35

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



Por adaptación del procedimiento descrito en el Ejemplo 21.3 se preparó el compuesto deseado.

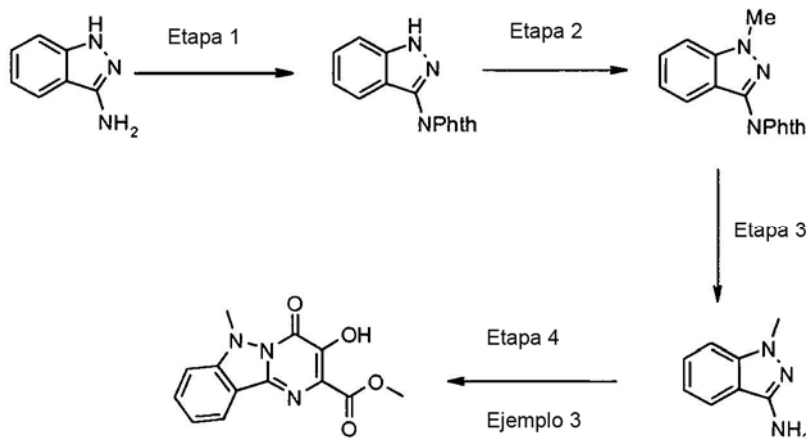
40

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 3,19 (4H, s, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 3,75 (4H, s, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 4,63 (2H, d, J = 6,3 Hz, -NHCH<sub>2</sub>-), 6,70 (1H, dd, J = 7,8 Hz, ArH), 7,00 (1H, dd, J = 8,4 Hz, ArH), 7,41 (1H, dd, J = 6,9, 2,1 Hz, ArH), 7,56 (1H, t, J = 8,2 Hz, ArH), 7,66 (2H, m, ArH), 8,59 (1H, t, J = 5,7 Hz, O=C-NH-CH<sub>2</sub>), 11,81 (1H, s, OH).

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  486 (M[Cl<sup>35</sup>]-1) HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 94,3%/15,8 min

**Ejemplo 21.6: Preparación de 3-hidroxi-6-metil-4-oxo-4,6-dihidro-pirrido [1,2-b]indazol-2-carboxílico éster metílico del ácido**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



**Etapa 1:**

3-Aminobenzopirazol (266 mg, 2 mmol) and anhidrido ftálico (296 mg, 2 mmol) se mezclaron y calentaron a 170° C durante 30 min. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente tras lo cual se añadió metanol (10 ml) y a continuación la mezcla se sonicó durante 2 min. El sólido se recogió por filtración y se lavó con metanol para dar el producto deseado (352 mg, 67%).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO) δ 7,13-7,20 (m, 1H), 7,40-7,48 (m, 1H), 7,60-7,66 (m, 1H), 7,70 (dd,  $J = 8,2, 0,8$  Hz, 1H), 7,94-8,07 (m, 4H), 13,44 (s, 1H).

**Etapa 2:**

Se añadió gota a gota yodometano (1,41 g, 10 mmol) a temperatura ambiente a una disolución agitada del producto procedente del Etapa 1 (2,63 g, 10 mmol) and carbonato de potasio (2,76 g, 20 mmol) en DMF (50 ml). Tras 3 h la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua/hielo (300 ml) and se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron and se evaporaron bajo presión reducida and el residuo resultante se recrystalizó en acetato de etilo para dar el compuesto deseado (2,27 g, 82%).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO) δ 4,12 (s, 3H), 7,19 (ddd,  $J = 8,0, 7,0, 0,8$  Hz, 1H), 7,49 (ddd,  $J = 8,6, 6,9, 1,1$  Hz, 1H), 7,71 (dt,  $J = 8,0, 1,1$  Hz, 1H), 7,73 (dt,  $J = 8,8, 0,9$  Hz, 1H), 7,94-8,06 (m, 4H).

**Etapa 3:**

El producto del Etapa 2 (277 mg, 1 mmol) se suspendió en una mezcla de metanol (15 ml) and hidrato de hidrazina acuosa al 85% (588 mg, 10 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h and a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (40 ml) and la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron and se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (diclorometano/metanol 10:1) para dar el compuesto deseado (105 mg, 72 %).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 3,71 (s, 3H), 5,39 (s, 2H) 6,85-6,93 (m, 1H), 7,21-7,33 (m, 2H), 7,66 (dt,  $J = 8,0, 1,0$  Hz, 1H).

**Etapa 4:**

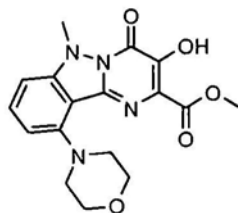
Se adaptó el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 al producto del Etapa 3 para dar el compuesto deseado.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO) δ 3,87 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 7,35-7,47 (m, 1H), 7,76 (d,  $J = 3,5$  Hz, 2H), 8,04 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 10,35 (s, 1H).

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  296 (M+23)

**Ejemplo 21.7: Preparación del éster metílico del ácido 3-hidroxi-6-metil-10-morfolin-4-il-4-oxo-4,6-dihidro-pirrido [1,2-b]indazol-2-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



5

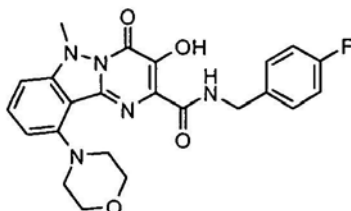
Usando 4-morfolin-4-il-1H-indazol-3-ilamina y adaptando el procedimiento descrito en el Ejemplo 21.6, se preparó el compuesto deseado.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  3,30 (4H, oscurecido por el pico del agua), 3,82 (s, 3H), 3,84-3,93 (m, 7H), 6,79 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,23 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,61 (t,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 10,24 (s, 1H) MS (ESI $^+$ )  $m/z$  381 (M+23)

10

**Ejemplo 21.8: Preparación de la 4-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-6-metil-10-morfolin-4-il-4-oxo-4,6-dihidropirimido [1,2-b]indazol-2-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



15

Por adaptación del procedimiento descrito en el Ejemplo 21.3 se preparó el compuesto deseado.

20

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  3,15 (4H, s, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$ ), 3,66 (4H, s, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$ ), 4,62 (2H, d,  $J = 6,0$  Hz, - $\text{NHCH}_2\text{-}$ ), 6,70 (1H, dd,  $J = 7,8$  Hz, ArH), 7,21 (3H, m, ArH), 7,45 (2H, m, ArH), 7,62 (1H, t,  $J = 8,1$  Hz, ArH), 8,39 (1H, t,  $J = 6,3$  Hz, O=C-NH- $\text{CH}_2\text{-}$ ), 12,02 (1H, s, OH).

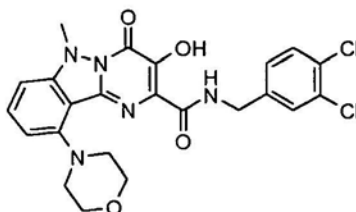
MS (ESI $^-$ )  $m/z$  450 (M-1)

HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 99,7%/12,6 min

25

**Ejemplo 21.9: Preparación de la 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-6-metil-10-morfolin-4-il-4-oxo-4,6-dihidropirimido [1,2-b]indazol-2-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



30

Por adaptación del procedimiento descrito en el Ejemplo 21.3 se preparó el compuesto deseado.

35

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  3,23 (4H, bs, - $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O-}$ ), 3,73 (4H, bs, - $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O-}$ ), 3,82 (3H, s, - $\text{NCH}_3$ ), 4,63 (2H, d,  $J = 6,6$  Hz, -(O=C)NH $\text{CH}_2\text{-}$ ), 6,84 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz, ArH), 7,27 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz, ArH), 7,39 (2H, dd,  $J = 2,4, 8,0$  Hz, ArH), 7,65 (3H, m, ArH), 9,73 (1H, t,  $J = 6,6$  Hz, -(O=C)NH $\text{CH}_2\text{-}$ ), 11,87 (1H, s, OH).

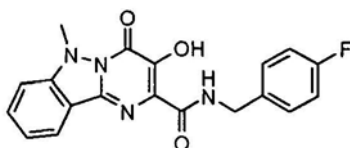
MS (ESI $^-$ )  $m/z$  524 (M[ $\text{Cl}^{35}$ ] $^+$ Na)

HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 96,0%/14,2 min

40

**Ejemplo 21.10: Preparación de la 4-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-6-metil-4-oxo-4,6-dihidropirimido [1,2-b]indazol-2-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



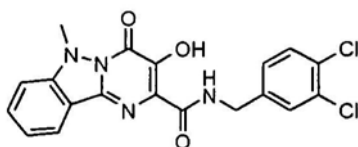
5 Por adaptación del procedimiento descrito en el Ejemplo 21.3 se preparó el compuesto deseado.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  3,84 (3H, s, - $\text{NCH}_3$ ), 4,55 (2H, d,  $J = 6,0$  Hz,  $-(\text{O}=\text{C})\text{NHCH}_2-$ ), 7,18 (2H, m, ArH), 7,47 (3H, m, ArH), 7,76 (2H, dd,  $J = 1,5, 9,1$  Hz, ArH), 8,06 (1H, dd,  $J = 0,9, 8,5$  Hz, ArH), 9,68 (1H, bt,  $-(\text{O}=\text{C})\text{NHCH}_2-$ ), 12,47 (1H, bs, OH).

MS (ESI $^-$ )  $m/z$  365 (M-1) HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 85,0%/12,8 min

10 **Ejemplo 21.11: Preparación de la 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-6-metil-4-oxo-4,6-dihidro-pirimido [1,2-b]indazol-2-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



15

Por adaptación del procedimiento descrito en el Ejemplo 21.3 se preparó el compuesto deseado.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  3,84 (3H, s, - $\text{NCH}_3$ ), 4,56 (2H, d,  $J = 6,6$  Hz,  $-(\text{O}=\text{C})\text{NHCH}_2-$ ), 7,37 (2H, dd,  $J = 2,1, 8,4$  Hz, ArH), 7,47 (1H, m, ArH), 7,62 (2H, m, ArH), 7,77 (2H, d,  $J = 3,6$  Hz, ArH), 8,06 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz, ArH), 9,73 (1H, bs -  $(\text{O}=\text{C})\text{NHCH}_2-$ ), 12,34 (1H, bs, OH).

20

MS (ESI $^-$ )  $m/z$  415 (M[ $\text{Cl}^{35}$ ]-1), 417 (M[ $\text{Cl}^{37}$ ]-1)

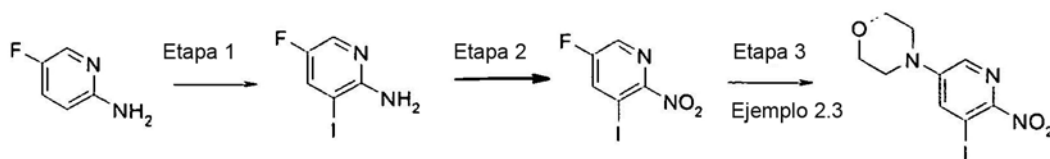
HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 88,0%/14,4 min

25 **Ejemplo 22: Preparación de bencilamidas disustituidas del ácido 3-hidroxi-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

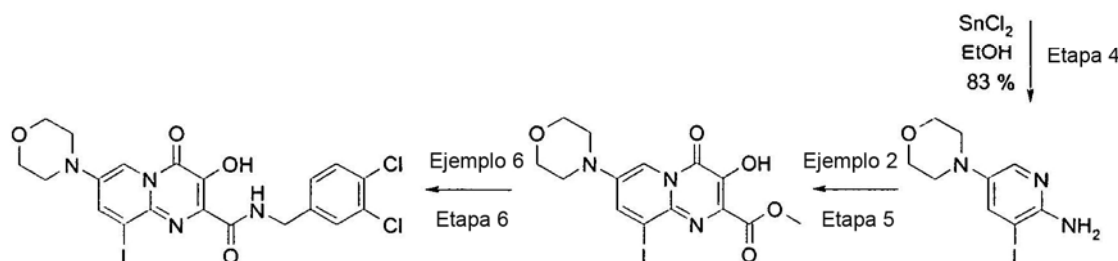
25 **Ejemplo 22.1: Preparación de la 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-9-yodo-7-morfolin-4-il-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

30



35



**Etapa 1:**

40

Se añadió peryodato de sodio (1,53 g, 7,16 mmol) a una disolución agitada de 5-fluoro-2-aminopiridina (2,0 g, 17,9 mmol) en ácido sulfúrico acuoso (2,0 M, 30 ml) y la reacción se calentó a 100 °C. Una disolución de yoduro de sodio (2,68 g 17,9



5 mmol) en agua (10 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción. Tras finalizar la adición, la mezcla se sometió a reflujo durante 1 h y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota una disolución de bicarbonato de sodio saturado para ajustar el pH -7,0 y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa de bisulfito sódico, salmuera, se secaron y se concentraron a vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo 4:1) para dar el compuesto deseado (2,56 g, 60%).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,70-5,03 (brs, 2H), 7,69 (dd,  $J = 7,2, 2,1$  Hz, 1H), 7,93 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H)

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  239 (M+1)

#### Etapa 2:

10 El producto del Etapa 1 (400 mg, 1,68 mmol) se disolvió en ácido sulfuro concentrado (2 ml) y se enfrió a  $-10$  °C. A esta disolución agitada se añadió gota a gota una mezcla de peróxido de hidrógeno al 30% (2,3 g, 20,2 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (4,2 ml). La mezcla se mantuvo a  $-10$  °C durante 30 min, tras lo cual se calentó hasta  $8$  °C y se agitó a esta temperatura durante toda la noche. La mezcla se vertió sobre agua/hielo (50 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa de bisulfito sódico, salmuera, se secaron y se concentraron a vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo 5:1) para dar el producto deseado (36 mg, 8,0%).

15  $\text{RMN } ^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,13 (dd,  $J = 6,9, 2,3$  Hz, 1H), 8,35 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H).

#### Etapa 3:

Por adaptación del procedimiento descrito en el Ejemplo 2,3, se obtuvo el compuesto deseado

20  $\text{RMN } ^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,36 (t,  $J = 4,9$  Hz, 4H), 3,88 (t,  $J = 4,8$  Hz, 4H), 7,69 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 8,06 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H).

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  358 (M+23)

#### Etapa 4:

25 El producto del Etapa 3 (607 mg, 1,8 mmol) se disolvió en etanol anhidro (50 ml) bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ . Se añadieron sucesivamente cloruro de estaño(IV) acuoso (2,75 g, 14,5 mmol) y 2-3 gotas de agua. La mezcla se mantuvo a reflujo durante toda la noche, tras lo cual se concentró a vacío. El residuo se mezcló con agua y se añadió disolución de hidróxido de sodio acuoso (0,2 M) para ajustar el pH  $\sim 11$ . La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron a vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo 1:2) para dar el producto deseado (489 mg, 89 %).

30  $\text{RMN } ^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,94-3,03 (m, 4H), 3,77-3,87 (m, 4H), 4,50-4,76 (brs, 2H), 7,56 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,78 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H)

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  306 (M+1).

#### Etapa 5:

Se adaptó el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 al producto del Etapa 4 para dar el compuesto deseado.

35  $\text{RMN } ^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3,14-3,22 (m, 4H), 3,70-3,81 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 8,00 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 8,47 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 10,31 (s, 1H)

#### Etapa 6:

Se adaptó el procedimiento descrito en el Ejemplo 6 al producto del Etapa 5 para dar el compuesto deseado.

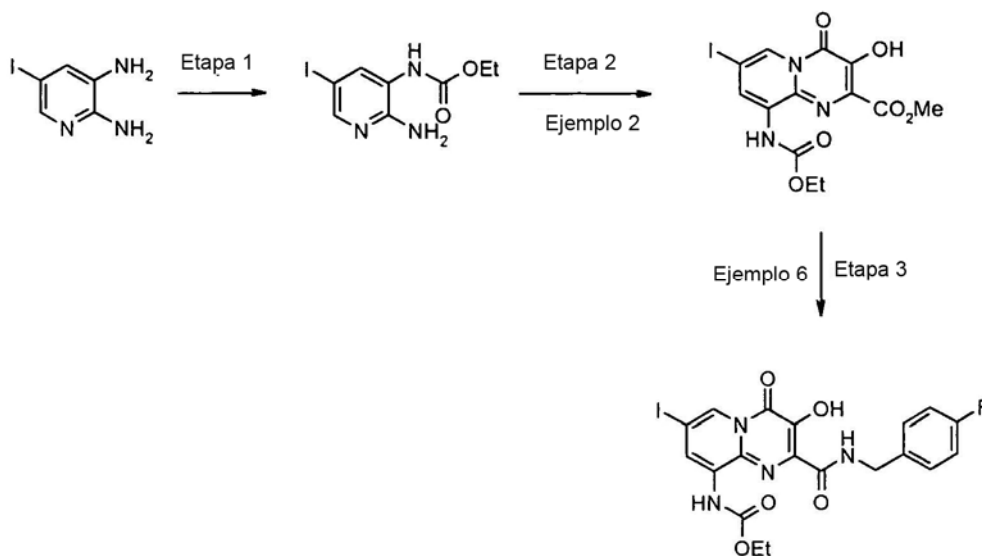
40  $\text{RMN } ^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3,14-3,21 (m, 4H), 3,72-3,81 (m, 4H), 4,62 (d,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 7,39 (dd,  $J = 8,3, 1,8$  Hz, 1H), 7,61-7,67 (m, 2H), 8,01 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 8,50 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 8,95 (t,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 11,82 (s, 1H).

MS (ESI<sup>-</sup>)  $m/z$  573 ( $[\text{Cl}^{35}]$ -1)

HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 92,7 %/12,4 min

#### Ejemplo 22.2: Preparación del éster etílico del ácido [2-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-3-hidroxi-7-yodo-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-9-il]-carbámico

45 Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

**Etapa 1:**

Se enfrió 2,3-diamino-5-yodopiridina (2,35 g, 10 mmol) en piridina (15 ml) en un baño de hielo. A la anterior disolución agitada se añadió cloroformiato de etilo (1,08 g, 10 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 0° C durante 15 min y a continuación a temperatura ambiente durante 3 h, tras lo cual se diluyó con agua (30 ml) y acetato de etilo (30 ml). La fase orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró a vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna (diclorometano) para dar el compuesto deseado (2,52 g, 82%).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 4,12 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 6,05 (s, 2H), 7,87 (d, J = 2,1 Hz, 1H) 7,92 (s, 1H), 8,78 (s, 1H).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 308 (M+1)

**Etapa 2:**

Se adaptó el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 para dar el producto deseado.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,23 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 8,19 (d, J = 1,7 Hz, 1H) 8,56 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H) 10,66 (s, 1H) MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 456 (M+23).

**Etapa 3:**

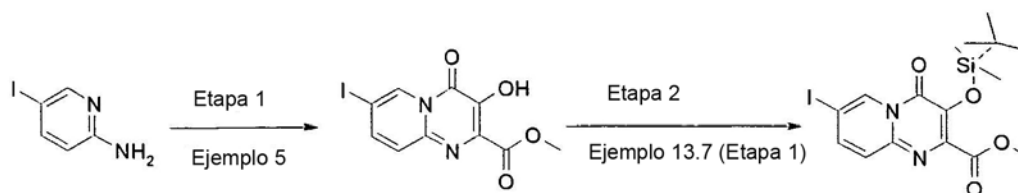
Se adaptó el procedimiento descrito en el Ejemplo 6 para dar el producto deseado.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 4,26 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,62 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,20 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 7,38 (dd, J = 8,8, 5,4 Hz, 2H), 8,39 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,99 (s, 1H), 10,47 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 12,66 (s, 1H)

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 525 (M-1) HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 90,4 %

**Ejemplo 23: Preparación de ácidos y amidas sustituidas del ácido 7-bencil-3-hidroxi-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico****Ejemplo 23.1: Preparación del éster metílico del ácido 3-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-7-yodo-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

[0303] Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



**Etapas 1:**

Partiendo de la 2-amino-5-yodopiridina y adaptando el procedimiento descrito en el Ejemplo 5 se obtuvo el éster deseado.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,85 (s, 3H), 7,37 (d, J = 9,1 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 7,79 (dd, J = 9,3, 2,1 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 8,86 (d, J = 2,1 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 8,50 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 10,46 (s, 1H, OH).

5 MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 347 (M+1)

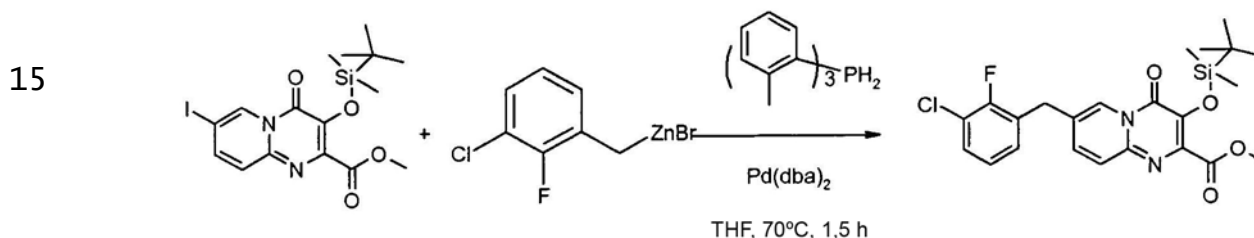
**Etapas 2:**

Por adaptación del procedimiento descrito en el Ejemplo 13.7 (Etapas 1) se obtuvo el compuesto de sililo deseado

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ 0,25 (s, 6H), 0,93 (s, 9H), 3,85 (s, 3H), 7,44 (dd, J = 9,2, 0,8 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 9,3, 1,9 Hz, 1H), 8,97 (dd, J = 1,9, 0,8 Hz, 1H)

10 **Ejemplo 23.2: Preparación del éster metílico del ácido 3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-7-(3-cloro-2-fluoro-bencil)-4-oxo-4H-pirido [1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

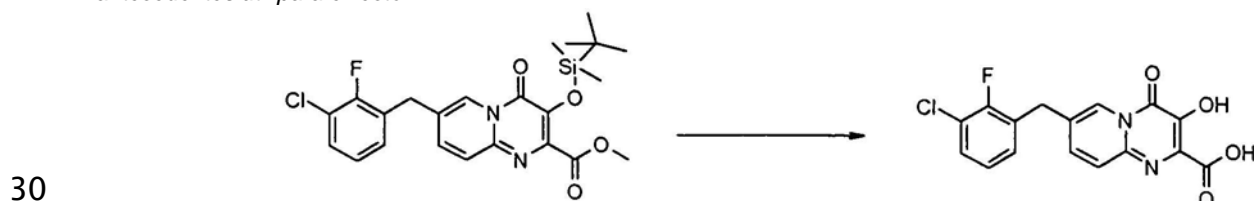


20 Se preparó el compuesto deseado por adaptación del procedimiento descrito en el documento WO2004046115, excepto que se utilizó tri-*o*-tolil fosfano se utilizó en lugar de tri-furan-2-il-fosfano .

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,33 (s, 6H), 1,00 (s, 9H), 3,97 (s, 3H), 4,03 (s, 2H), 7,01-7,14 (m, 2H), 7,29-7,43 (m, 2H) 7,61 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 1,3 Hz, 1H).

25 **Ejemplo 23.3: Preparación del ácido 7-(3-cloro-2-fluoro-bencil)-3-hidroxi-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



Se añadió hidróxido de sodio acuoso (0,5 M, 1,1 ml) a una disolución agitada del producto procedente del Ejemplo 23.2 (22 mg 0,046 mmol) en metanol (5 ml). La mezcla se agitó a 50° C durante 24 h. A continuación se añadió gota a gota ácido clorhídrico acuoso (1,0 M) para ajustar el pH a 3~4. El metanol se evaporó bajo presión reducida y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó a vacío para dar el compuesto deseado como un sólido marrón (13 mg, 81%).

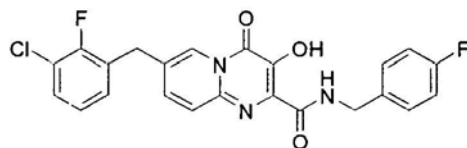
35 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ 8,73 (1H, s, Ar-CH), 7,78 (1H, d, J = 9,3 Hz, Ar-CH), 7,72 (1H, d, J = 9,3 Hz, Ar-CH), 7,49 (1H, dd, J = 7,5, 6,6 Hz, Ar-CH), 7,35 (1H, dd, J = 7,5, 5,7 Hz, Ar-CH), 7,20 (1H, dd, J = 7,8, 7,2 Hz, Ar-CH), 4,18 (2H, s, CH<sub>2</sub>Ar).

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 347 (M [CL<sup>35</sup>]-1)

HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 96,1%/13,2 min

40 **Ejemplo 23.4: Preparación de la 4-fluoro-bencilamida del ácido 7-(3-Cloro-2-fluoro-bencil)-3-hidroxi-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



5 Usando el producto del Ejemplo 23.3, 4-fluorobencilamina y por adaptación del procedimiento descrito en el Ejemplo 6 se obtuvo el compuesto deseado.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 4,13 (2H, s, Cl,F-Ph-CH<sub>2</sub>-), 4,48 (2H, d, J = 6,3 Hz, -(O=C)NHCH<sub>2</sub>-), 7,17 (4H, m, ArH) 7,39 (3H, m, ArH), 7,50 (3H, m, ArH), 9,64 (1H, s, ArH), 9,68 (1H, t, J = 6,0 Hz, (O=C)NHCH<sub>2</sub>-), 12,21 (1H, s, OH)

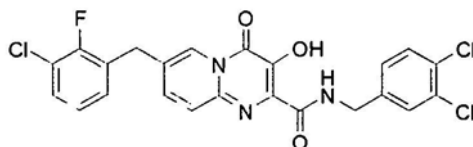
MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 454 (M[Cl<sup>35</sup>]-1)

10 HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 94,0%/18,1 min

**Ejemplo 23.5: Preparación de la 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 7-(3-Cloro-2-fluoro-bencil)-3-hidroxi-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.

15



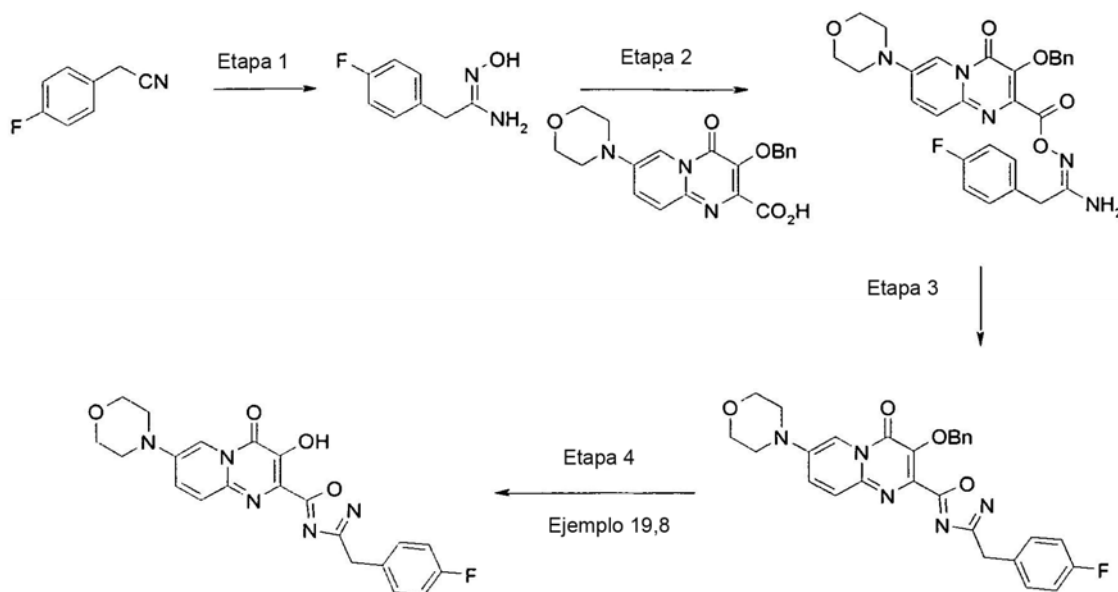
20 Usando el producto del Ejemplo 23.3, 3,4-diclorobencilamina y por adaptación del procedimiento descrito en el Ejemplo 6 se obtuvo el compuesto deseado.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO) δ 4,13 (2H, s, Cl,F-Ph-CH<sub>2</sub>-), 4,49 (2H, d, J = 6,0 Hz, -(O=C)NHCH<sub>2</sub>-), 7,17 (4H, t, J = 6,9 Hz, ArH), 7,32 (2H, m, ArH), 7,59 (7H, m, ArH), 8,65 (1H, s, ArH), 9,74 (1H, t, J = 6,6 Hz, (O=C)NHCH<sub>2</sub>-), 12,081H, s, OH).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 506 (M[Cl<sup>35</sup>]+1)

HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 99,0%/18,0 min

25 **Ejemplo 24.1: Preparación de la 2-[3-(4-fluoro-bencil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-hidroxi-7-morfolin-4-il-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**



30

35

40

**Etapla 1:**

Se siguió el procedimiento descrito en J. Med. Chem. **1999**, 42 (20), 4088-4098.

**Etapla 2:**

5 Usando el producto del Ejemplo 2,3 y adaptando los procedimientos de los Ejemplos 8.1 y 8.2, se preparó el ácido 3-benciloxi-7-morfolin-4-il-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico. Este compuesto (159 mg) se combinó con el producto de la Etapa 1 (300 mg, 0,79 mmol), trifetilfosfano (619 mg) y trietilamina (0,3 ml) en acetonitrilo (30 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió gota a gota tetracloruro de carbono (0,4 ml) y la mezcla se agitó durante 11 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con salmuera, se secó y evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo 1:4) y se obtuvo el compuesto deseado como un sólido amarillo (280 mg 67 %).

10 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ 3,18-3,29 (m, 4H), 3,40 (s, 2H), 3,74-3,86 (m, 4H), 5,17 (s, 2H), 6,29-6,72 (m, 2H) 7,11 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,24-7,46 (m, 7H), 7,71 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 9,8, 2,4 Hz 1H), 8,22 (d, J = 2,3 Hz, 1H)

**Etapla 3:**

15 Una disolución del producto del Etapa 2 260 mg 0,49 mmol en tolueno (30 ml) se calentó hasta reflujo durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo 1:4) dio el compuesto deseado como un sólido amarillo (183 mg, 73%)

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ 3,27 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,80 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 4,22 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 7,17 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,25-7,44 (m, 7H), 7,76 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 9,8, 2,6 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,4 Hz, 1H)

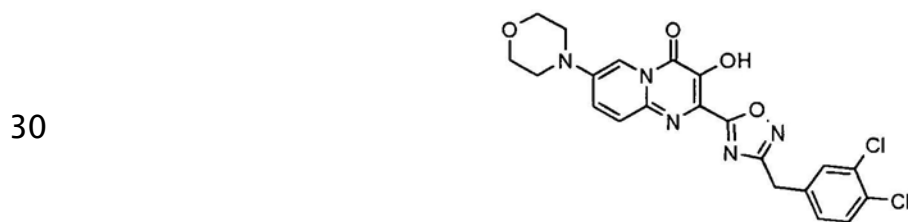
**Etapla 4:**

20 Se adaptó el procedimiento descrito en el Ejemplo 19.8 para dar el compuesto deseado.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ 10,67 (1H, s, OH), 7,97 (1H, s, Ar-CH), 7,84 (1H, d, J = 7,8 Hz, Ar-CH), 7,62 (1H, d, J = 9,0 Hz, Ar-CH), 7,42 (1H, d, J = 8,4 Hz, Ar-CH), 7,39 (1H, d, J = 8,7 Hz, Ar-CH), 7,19 (1H, d, J = 8,4 Hz, Ar-CH), 7,16 (1H, d, J = 9,0 Hz, Ar-CH), 4,23 (2H, s, ArCH<sub>2</sub>), 3,78 (4H, m, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 3,20 (4H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>).

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 424 (M+1)

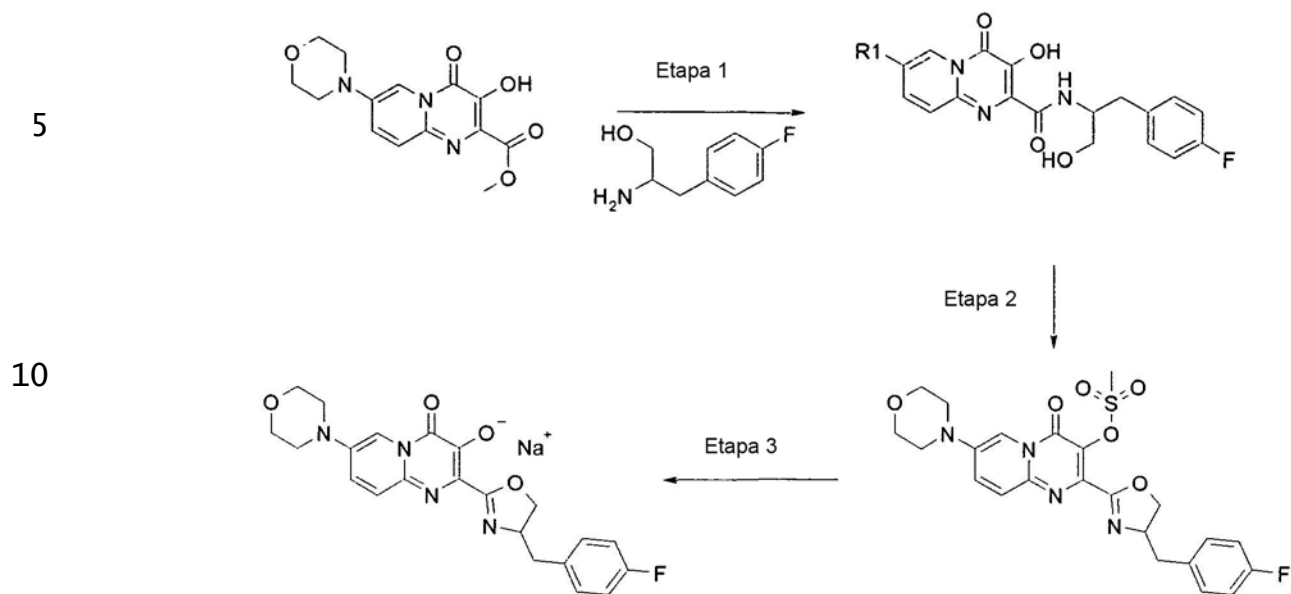
25 HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 91,7%/12,0 min

**Ejemplo 24.2: Preparación de la 2-[3-(3,4-dicloro-bencil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-hidroxi-7-morfolin-4-il-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**

Partiendo del 3,4-diclorobencilnitrilo y adaptando el procedimiento descrito en el Ejemplo 24.1, se obtuvo el compuesto deseado.

35 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ 10,71 (1H, s, OH), 7,98 (1H, s, Ar-CH), 7,85 (1H, d, J = 9,6 Hz, Ar-CH), 7,66 (3H, m, Ar-CH), 7,36 (1H, d, J = 8,1 Hz, Ar-CH), 4,24 (2H, s, ArCH<sub>2</sub>), 3,78 (4H, m, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 3,22 (4H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>).

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 474 (M[Cl<sub>3</sub>+1])

**Ejemplo 25.1: Preparación de la 2-[4-(4-fluoro-bencil)-4,5-dihidro-oxazol-2-il]-3-hidroxi-7-morfolin-4-il-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona; sal sódica****Etapa 1:**

Una mezcla agitada del producto del Ejemplo 2,3 (305 mg, 1 mmol) y 2-amino-3-(4-fluoro-fenil)-propan1-ol (169 mg, 1 mmol) en etanol (15 ml) se calentó a reflujo durante 2 d. El disolvente se evaporó a vacío para dar un producto bruto que se usó directamente en la siguiente Etapa.

**Etapa 2:**

Se añadieron cloruro de metanosulfonilo (228 mg, 2,0 mmol) y trietilamina (0,5 ml, 3,59 mmol) a una mezcla agitada del producto del Etapa 2 en diclorometano (50 ml). Tras 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y la fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante la cromatografía instantánea (hexano/acetato de etilo 1:5) para dar el compuesto deseado (250 mg, 50% dos etapas).

25

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,82 (dd, *J* = 13,8, 6,7 Hz, 1H), 2,97 (dd, *J* = 14,0 Hz, 6,8 Hz, 1H), 3,25-3,31 (m, 4H), 3,50 (s, 3H), 3,76-3,85 (m, 4H), 4,01-4,13 (m, 1H), 4,40-4,48 (m, 1H), 4,50-4,63 (m, 1H), 7,12 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,37 (dd, *J* = 8,6, 5,7 Hz, 2H), 7,82 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 9,7, 2,6 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H)

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 503 (M+1)

**Etapa 3:**

El producto del Etapa 3 (228 mg) e hidróxido de sodio sólido (40 mg, 1 mmol) se mezclaron en metanol (25 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se añadió agua/hielo (100 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con agua fría para dar el compuesto deseado como una sal de sodio (170 mg, 76 %).

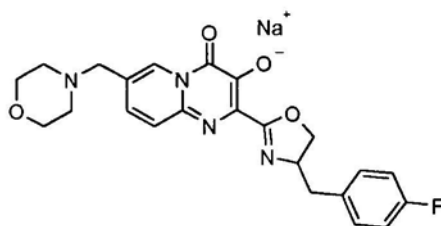
35

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO) δ 3,07 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-Ph-F), 3,24 (4H, m, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-), 3,85 (4H, m, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-) 4,54 (1H, m, cyclic-NCHCH<sub>2</sub>O-), 7,00 (2H, t, *J* = 9,0 Hz, ArH), 7,30 (2H, m, ArH), 7,64 (1H, d, *J* = 10,0 Hz, ArH), 7,80 (1H dd, *J* = 2,7, 9,9 Hz, ArH), 8,13 (1H, d, *J* = 2,4 Hz, ArH).

MS (ESI<sup>-</sup>) *m/z* 423 (M-Na-1) HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 87,0%/17,7 min

**Ejemplo 25.2: Preparación de 2-[4-(4-fluoro-bencil)-4,5-dihidro-oxazol-2-il]-3-hidroxi-7-morfolin-4-ilmetil-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona; sal sódica**

40



Usando el producto del Ejemplo 13.7 (Etapa 4) y adaptando el procedimiento descrito en el Ejemplo 25.1 se obtuvo el compuesto deseado.

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  461 (M-Na+1)

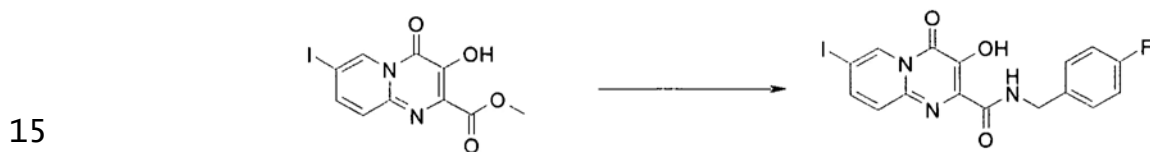
HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 85,4%/11,4 min

5 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ 8,55 (1H, s, Ar-CH), 7,42 (3H, m, Ar-CH), 6,89 (2H, m, Ar-CH), 6,75 (1H, m, Ar-CH) 4,27 (2H, m, OCH<sub>2</sub>CH [N]), 3,72 (4H, m, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 3,59 (2H, s, Ar-CH<sub>2</sub>), 3,25 (1H, m, OCH<sub>2</sub>CH [N]), 2,51 (4H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>)

**Ejemplo 26.1: Preparación de la 4-fluoro-bencilamida del ácido 7-(1,1-dioxo-isotiazolidin-2-il)-3-hidroxi-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

10 **Ejemplo 26.1.1: Preparación de la 4-fluorobencilamida del ácido 3-hidroxi-7-yodo-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



Se adaptó el procedimiento descrito en el Ejemplo 6 al producto del Ejemplo 23.1 (Etapa 1) para dar el compuesto deseado.

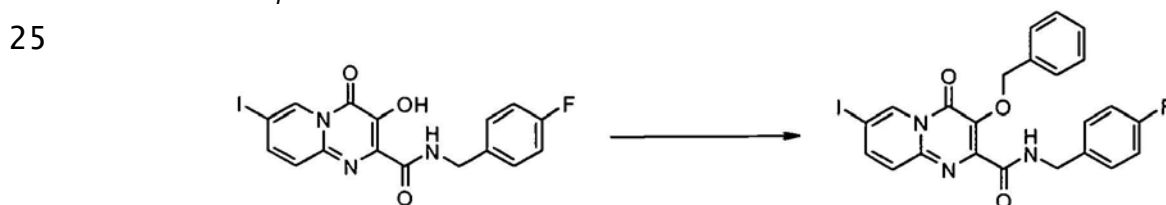
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ 4,59 (2H, d,  $J = 6,9$  Hz, NHCH<sub>2</sub>), 7,15 (2H, m, ArH), 7,29 (1H, d,  $J = 9,4$  Hz, H9), 7,38 (2H, dd,  $J = 8,3, 5,9$  Hz, ArH), 7,81 (1H, dd,  $J = 9,4, 1,7$  Hz, H8), 9,71 (1H, t,  $J = 6,9$  Hz, NHCH<sub>2</sub>), 12,33 (1H, s, OH),

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  440 (M+1).

20 HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 97,5%/15,5 min

**Ejemplo 26.1.2: Preparación de la 4-fluoro-bencilamida del ácido 3-benciloxi-7-yodo-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



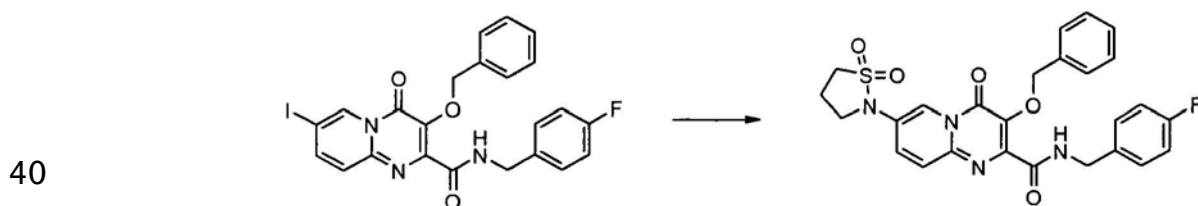
Se adaptó el procedimiento descrito en el Ejemplo 18.1 para dar el producto deseado.

30 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO) 4,41 (2H, d,  $J = 6,2$  Hz, NHCH<sub>2</sub>), 5,12 (2H, s, ArCH<sub>2</sub>O), 7,04 (2H, t,  $J = 9,1$  Hz, ArH) 7,32-7,39 (7H, m, ArH), 7,50 (1H, dd,  $J = 0,6, 9,3$  Hz, H9), 8,06 (1H, dd,  $J = 2,1, 9,3$  Hz, H8), 9,01-9,13 (2H, m, H6 y NHCH<sub>2</sub>)

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  530 (M+1)

**Ejemplo 26.1.3: Preparación de la 4-fluoro-bencilamida del ácido 3-benciloxi-7-(1,1-dioxo-isotiazolidin-2-il)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

35 Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



El producto del Ejemplo 26.1.2 (100 mg, 0,189 mmol), isotiazolidina 1,1-dióxido (46 mg, 0,378 mmol), yoduro de cobre(I) (4 mg, 0,019 mmol), *N,N*-dimetiletil diamina (3 mg, 0,039 mmol) y carbonato de potasio (55 mg, 0,378 mmol) se mezclaron en DMF (4,0 ml) y se calentaron hasta 80 °C. Tras 2 h, la TLC indicó que se había completado la reacción. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió sobre ácido clorhídrico acuoso (1,0 M, 40 ml). El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con agua, se secó y se sometió a cromatografía en columna (diclorometano/ metanol 50:1) para dar el producto deseado (93 mg, 95%).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO) δ 3,64 (2H, t, *J* = 7,3 Hz, cíclico-(SO<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3,89 (2H, t, *J* = 6,5 Hz, cíclico-(SO<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-), 4,43 (2H, d, *J* = 5,9 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 5,14 (2H, s, CH<sub>2</sub>O) 7,06 (2H, t, *J* = 9,0 Hz, ArH), 7,32-7,48 (7H, m, ArH), 7,84 (1H, d, *J* = 9,9 Hz, ArH), 8,00 (1H, dd, *J* = 2,8, 9,7 Hz, ArH), 8,61 (1H, d, *J* = 2,6 Hz, ArH), 9,07 (1H, t *J* = 6,2 Hz, NHCH<sub>2</sub>).

**Ejemplo 26.1.4: Preparación de la 4-fluoro-bencilamida del ácido 7-(1,1-Dioxo-isotiazolidin-2-il)-3-hidroxi-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



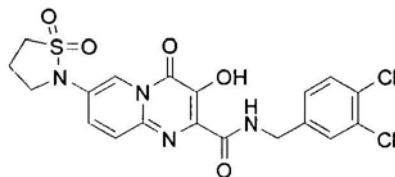
Se adaptó el procedimiento descrito en el Ejemplo 19.8 para dar el compuesto deseado

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO) δ 3,62 (2H, t, *J* = 7,2 Hz, cíclico-(SO<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-), 3,84 (2H, t, *J* = 6,6 Hz, cíclico-(SO<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-), 4,50 (2H, d, *J* = 6,3 Hz, -(O=C)NHCH<sub>2</sub>-), 7,16 (2H, t, *J* = 8,7 Hz, ArH), 7,41 (2H, m, ArH), 7,64 (1H, d, *J* = 9,6 Hz, ArH), 7,83 (1H, dd, *J* = 2,7, 9,9 Hz, ArH), 8,35 (1H, d, *J* = 1,8 Hz, ArH), 9,74 (1H, bt, -(O=C)NHCH<sub>2</sub>-) 12,28 (1H, s, OH).

MS (API+) *m/z* 455 (M+Na)

**Ejemplo 26.2: Preparación de la 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 7-(1,1-dioxo-isotiazolidin-2-il)-3-hidroxi-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



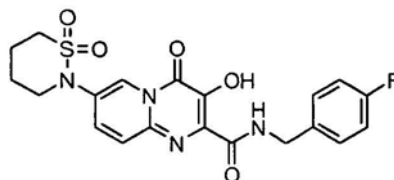
Se adaptó el procedimiento descrito en el Ejemplo 26.1 para dar el compuesto deseado.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO) δ 3,62 (2H, t, *J* = 7,8 Hz, cíclico-(SO<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-), 3,84 (2H, t, *J* = 6,3 Hz, cíclico-(SO<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-), 4,52 (2H, d, *J* = 6,3 Hz, -(O=C)NHCH<sub>2</sub>-), 7,36 (1H, dd, *J* = 2,1, 8,1 Hz, ArH), 7,62 (3H, m, ArH) 7,84 (1H, dd, *J* = 2,1, 9,9 Hz, ArH), 8,36 (1H, d, *J* = 2,4 Hz, ArH), 9,78 (1H, bt, -(O=C)NHCH<sub>2</sub>-), 12,14 (1H, s, OH).

MS (ESI) *m/z* 481 (M[Cl<sup>35</sup>]-1)

**Ejemplo 26.3: Preparación de la 4-fluoro-bencilamida del ácido 7-(1,1-dioxo-[1,2]tiazinan-2-il)-3-hidroxi-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.





Se adaptó el procedimiento descrito en el Ejemplo 26.1 para dar el compuesto deseado.

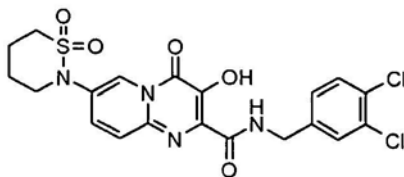
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ 12,32 (1H, s, OH), 9,72 (1H, t, J = 6,3 Hz, NH), 8,60 (1H, s, Ar-CH), 7,71 (1H, d, J = 9,6 Hz, Ar-CH), 7,56 (1H, d, J = 9,6 Hz, Ar-CH), 7,43 (2H, m, Ar-CH), 7,18 (1H, d, J = 8,7 Hz, Ar-CH), 7,15 (1H, d, J = 8,7 Hz, Ar-CH), 4,51 (2H, d, J = 6,3 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 3,77 (2H, m, CH<sub>2</sub>N), 3,42 (2H, m, CH<sub>2</sub>S), 2,18 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 1,86 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 447 (M+1)

HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 96,1%/12,0 min

**Ejemplo 26.4: Preparación de la 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 7-(1,1-Dioxo-[1,2]tiazinan-2-il)-3-hidroxi-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico acid**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



Se siguió el procedimiento descrito en el Ejemplo 26.1 para dar el compuesto deseado.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO) δ 1,84 (2H, bm, cíclico-(SO<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-), 2,18 (2H, bm, cíclico-(SO<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-), 3,40 (2H, bm, cíclico-(SO<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-), 3,74 (2H, bm, cíclico-(SO<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-), 4,50 (2H, d, J = 6,6 Hz, -(O=C)NHCH<sub>2</sub>-), 7,50 (1H, dd, J = 1,8, 8,2 Hz, ArH), 7,58 (3H, m ArH), 7,69 (1H, dd, J = 2,4, 9,9 Hz, ArH), 8,58 (1H, d, J = 1,8 Hz, ArH), 9,76 (1H, t, J = 6,9 Hz, -(O=C)NHCH<sub>2</sub>-), 12,16 (1H, s, OH).

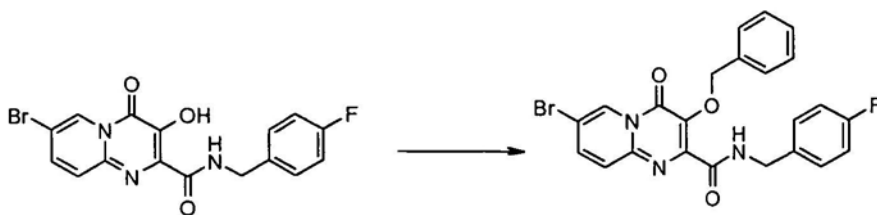
MS (API<sup>+</sup>) m/z 497 (M[Cl<sup>35</sup>]<sup>+</sup>)

HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 92,0%/13,2 min

**Ejemplo 26.5: Preparación de la 4-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-4-oxo-7-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

**Ejemplo 26.5.1: Preparación de la 4-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-4-oxo-7-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



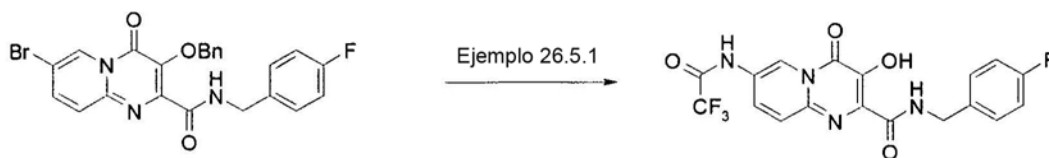
El producto del Ejemplo 6 se hizo reaccionar en las condiciones descritas en el Ejemplo 8.1 para dar el producto deseado.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO) 4,43 (2H, d, J = 6,0 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 5,15 (2H, s, CH<sub>2</sub>O), 7,06 (2H, t, J = 8,8 Hz, ArH), 7,28-7,51 (7H, m, ArH), 7,69 (1H, d, J = 9,5 Hz, H9), 8,02 (1H, dd, J = 1,7, 9,6 Hz, H8), 9,02 (1H, d, J = 1,5 Hz, H6), 9,09 (1H, t, J = 5,9 Hz, NHCH<sub>2</sub>).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 482 (M [Br<sup>79</sup>]<sup>+</sup>), 484 (M [Br<sup>81</sup>]<sup>+</sup>)

**Ejemplo 26.5.2: Preparación de la 4-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-4-oxo-7-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



- 5 El producto del Ejemplo 26.5.1 se hizo reaccionar en las condiciones descritas en el Ejemplo 26.1.3 usando trifluoroacetamida para dar el compuesto deseado (22 mg, 31 %)

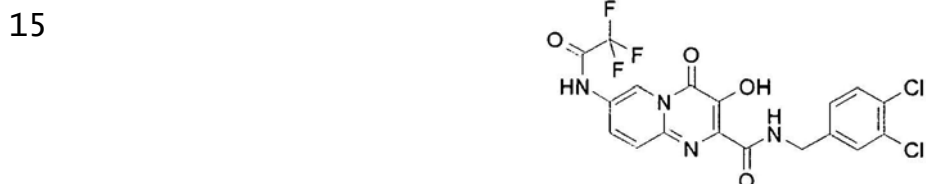
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  4,49 (2H, d,  $J = 6,0$  Hz,  $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ ), 7,15 (2H, m, ArH), 7,42 (2H, m, ArH), 7,57 (1H, d  $J = 9,6$  Hz, ArH), 7,83 (1H, d,  $J = 9,6$  Hz, ArH), 9,36 (1H, dd,  $J = 1,8$  Hz, ArH), 9,72 (1H, bt,  $\text{O}=\text{C}-\text{NH}-\text{CH}_2$ ), 11,96 (1H, s, OH)

MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  423 (M-1)

- 10 HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 96,7%/12,4 min

**Ejemplo 26.6: Preparación de la 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-4-oxo-7-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



Se adaptó el procedimiento descrito en el Ejemplo 26.5 para dar el compuesto deseado.

- 20 RMN  $^1\text{H}$  ((300 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  4,49 (2H, bd,  $J = 6,6$  Hz,  $-(\text{C}=\text{O})\text{NHCH}_2-$ ), 7,34 (1H, m, ArH), 7,60 (3H, m, ArH), 7,89 (1H, dd,  $J = 2,4, 9,9$  Hz, ArH), 9,37 (1H, d,  $J = 2,1$  Hz, ArH), 9,75 (1H, bt,  $-(\text{O}=\text{C})\text{NHCH}_2-$ ), 12,14 (1H, s, OH).

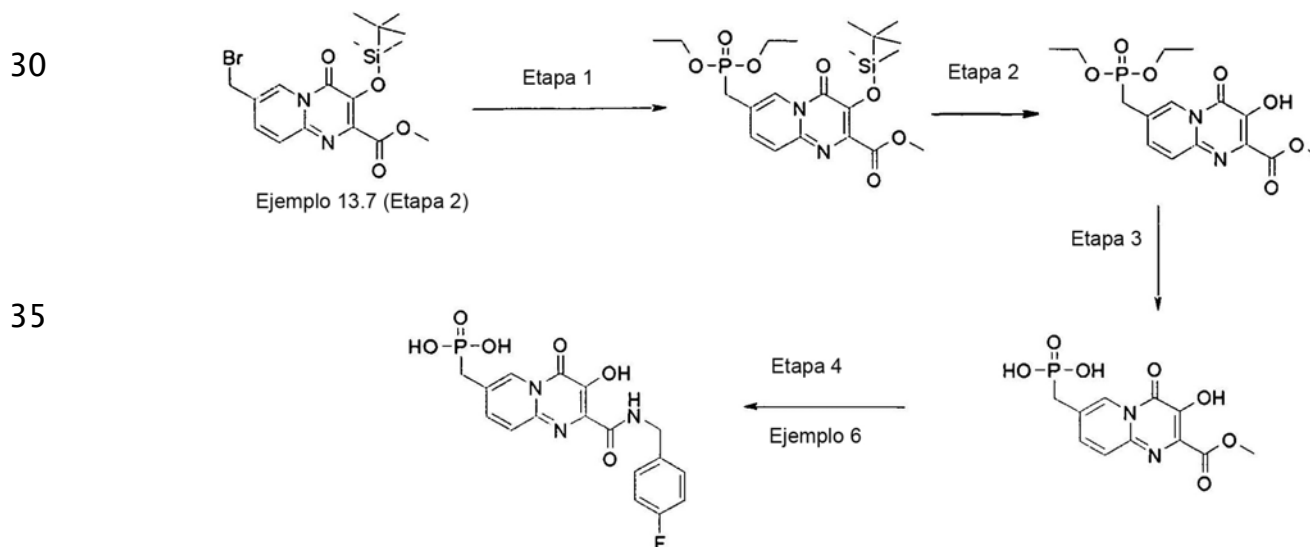
MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  423 (M-1)

MS ( $\text{ESI}^-$ )  $m/z$  473 ( $[\text{M}[\text{Cl}^{35}]_2]^-$ )

HPLC<sub>procedimiento 7</sub> 82,0%/13,7 min

- 25 **Ejemplo 27.1: Preparación del ácido [2-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-3-hidroxi-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il-metil]-fosfónico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



**Etapas 1: (usando el producto del Ejemplo 13.7 (Etapas 2))**

A una disolución agitada del producto procedente del Ejemplo 13.7 (Etapas 2) (347 mg, 0,81 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió fosfito de trietilo (268 mg, 1,62 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h, tras lo cual se concentró hasta sequedad a vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna (diclorometano/metanol 30:1) para dar el compuesto deseado (373 mg, 95%).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,33 (s, 6H), 0,99 (s, 9H), 1,30 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 3,15 (d, J = 21,4 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,04-4,16 (m, 4H), 7,55-7,68 (m, 2H), 8,75 (d, J = 3,0 Hz, 1H) MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 507 (M+23)

**Etapas 2:**

Una mezcla del producto del Etapas 1 (115 mg, 0,24 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (5 mg, 0,024 mmol) en metanol (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La disolución se concentró a vacío para dar cuantitativamente el producto bruto que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

**Etapas 3:**

El producto bruto procedente de la Etapas 2 se disolvió en acetonitrilo (4 ml) y la disolución agitada se enfrió (baño de hielo/agua). Se añadió gota a gota yoduro de trimetilsililo (191 mg, 0,97 mmol) y tras 2 h, la disolución se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se detuvo rápidamente con metanol y a continuación se concentró a vacío. Al residuo resultante se añadió acetonitrilo (4 ml) y la mezcla se sonizó durante 5 min. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con acetonitrilo y se secó a vacío para dar el producto deseado (62 mg, 87%).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 3,36 (d, solapado, 2H), 4,08 (s, 3H), 7,94 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 8,95 (s, 1H) MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 313 (M-1)

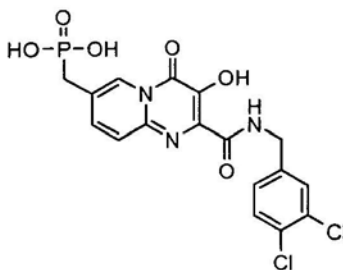
**Etapas 4:**

Se adaptó el procedimiento descrito en el Ejemplo 6 para dar el compuesto objetivo.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO) δ 3,07 (2H, d, J = 20,7 Hz, -PCH<sub>2</sub>Ph-), 4,49 (2H, d, J = 5,7 Hz, -(O=C)NHCH<sub>2</sub>-), 7,15 (2H, m, ArH), 7,50 (4H, m, H7, H8 y 2 x ArH), 8,58 (1H, s, H6), 9,74 (1H, bs, -(O=C)NHCH<sub>2</sub>-), 12,15 (1H, bs, OH) MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 406 (M-1)

**Ejemplo 27.2: Preparación del ácido [2-(3,4-dicloro-bencilcarbamoyl)-3-hidroxi-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-ilmetil]-fosfónico**

Aunque el siguiente ejemplo no está incluido en el alcance de las reivindicaciones, se introduce como información de antecedentes útil para el lector.



Se adaptó el procedimiento descrito en el Ejemplo 27.1 para dar el compuesto deseado.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO) δ 2,97 (2H, d, J = 21,3 Hz, PCH<sub>2</sub>), 4,49 (1H, d, J = 5,4 Hz, CH<sub>2</sub>NH), 7,49 (5H, m, H8, H9 y 2 x ArH), 8,58 (1H, bs, H6), 9,75 (1H, bs, CH<sub>2</sub>NH), 11,8 (1H, bs, OH) MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 456 (M[Cl<sup>35</sup>]-1)

**Ejemplo 28 Pruebas biológicas**

Se puede probar la actividad biológica de los compuestos de la presente invención utilizando las siguientes técnicas:

**Ejemplo 28.1 Prueba combinada de procesamiento 3'/transferencia de cadenas:**

Se podría utilizar un procedimiento de prueba combinada de procesamiento 3'/transferencia de cadenas similar al publicado (Ovenden y col. *Phytochemistry*. 2004 Dic; 65(24):3255-9.) La prueba puede adaptarse a un formato de placa de 96 pocillos. En resumen, 400ng del compuesto a ensayar se incuban con ADN sustrato 30nM, que consiste en una secuencia de oligonucleótidos LTR U5 hibridada marcada con digoxigenina (DIG; 5'-ACTGCTAGAGATTTTCCACACTGACTAAAAGGGTC-DIG-3') o biotina (5'-Bio-GACCCCTTTTAGTCAGTGTGGAAAATCTCTAGCAGT-3') de forma que cada sustrato tenga una etiqueta DIG o Bio en las cadenas opuestas. Las reacciones se llevan a cabo durante 2 h a 37°C, los productos generados como resultado del

procesamiento 3' y la actividad de transferencia de cadenas se unieron a placas de estreptavidina y se detectaron mediante anticuerpo contra DIG conjugado con fosfatasa alcalina y sustrato de fosfato de p-nitrofenilo.

#### Ejemplo 28.2 Prueba específica de transferencia de cadenas:

5 La prueba específica de transferencia de cadenas tiene un formato similar al de la de prueba combinada de procesamiento 3'/transferencia de cadenas excepto en que utiliza un sustrato biotinilado que representa un extremo LTR preprocesado (5'-Bio-GACCCCTTTTAGTCAGTGTGGAAAATCTCTAGCA-3').

Los oligonucleótidos 5'-biotina-GACCCCTTTTAGTCAGTGTGGAAAATCTCTAGCA-3' y 5'-ACTGCTAGAGATTTTCCACACTGACTAAAAGGGTC-Dig-3' se hibridaron en Tris-Cl 10 mM pH 8,0, NaCl 100 mM, EDTA 2 mM a una concentración final de 30uM.

10 Cada reacción (40ul) contiene sustrato de ADN 30 nm y 400 ng de integrasa en un tampón de reacción que contiene Tris-Cl 20 mM pH 7,5, NaCl 25 mM, MnCl<sub>2</sub> 5 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, B-ME 5 mM, 50 µg/ml de BSA, Tween-20 al 0,05% (v/v).

Los compuestos se añadieron a DMSO a 1/10 del volumen final de reacción.

Las reacciones se incubaron a 37°C durante 2 h seguido por la adición de 60µl de tampón de ajuste que contenía Tris-Cl 33 mM pH 7,5, NaCl 664 mM, EDTA 16,6 mM, 0,166 mg/ml de ADN de esperma de salmón sonicado.

15 A continuación, las muestras se transfirieron a placas revestidas con estreptavidina y los productos de las reacciones enzimáticas se dejaron unir durante 1 h a temperatura ambiente.

A continuación, las placas se lavaron 3 x 5 min con NaOH 30 mM, NaCl 200 mM, EDTA 1 mM y a continuación 3 x 5 min con lavado 2: Tris-Cl 10 mM pH 8,0, EDTA 6 mM, BSA exenta de nucleasa 0,1 mg/ml.

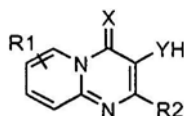
20 Se añadió anti-digoxigenina-fosfatasa Fab (Roche, 0,1 U/ml), se diluyó 1/2000 en tampón de lavado 2 y se añadió a continuación a cada pocillo y las placas se incubaron durante 1 h a 37°C.

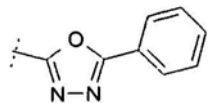
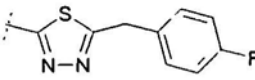
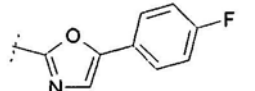
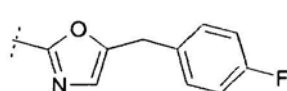
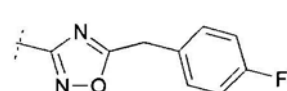
A continuación, las placas se lavaron 3 veces con TBS-Tween-20 (0,1 %) y a continuación dos veces con TBS y se añadieron 100ul de sustrato (1 mg/ml de p-nitrofenilfosfato en Tris 0,1M, pH 9,8) y las placas se incubaron hasta que apareció color suficiente.

#### Ejemplo 28.3 Inhibición de la replicación del VIH

25 Las células se sembraron en placas de microvaloración de 96 pocillos a 50.000 células por 50 µl por pocillo en RF-10 que contenía 2 µg/ml de polibreno (RF-10/2). Los compuestos se prepararon a una concentración 4 x final en RF-10/2, y se añadieron 30 µl a los pocillos. Se añadieron virus (40 µl en RF-10/2 que contenía 1600 ufp) a cada pocillo o bien 40 µl de RF-10/2 para los controles negativos y para ensayar la citotoxicidad del compuesto. Tras 24 h, se añadieron 90 µl adicionales de medio o medio que contenía 1 x compuesto a cada pocillo. 4 días después de la infección, se retiraron 100 µl de medio de cada pocillo y se sustituyeron por 100 µl de medio fresco con o sin compuesto. Cuarenta y ocho horas después, los sobrenadantes se cosecharon y se determinaron los niveles de p24 extracelular. Los sobrenadantes se diluyeron 1 en 10.000 y se ensayaron los niveles de p24 usando el kit de ensayo Vironostika p24. Se calculó la CE<sub>50</sub> como la concentración necesaria para inhibirla producción de p24 en VIH hasta el 50% de los controles no de fármaco.

35



X	Y	R1	R2	Cl <sub>50</sub>	CE <sub>50</sub>	CC <sub>50</sub> (μM)	
○	○	7-Br	CONHCH <sub>2</sub> (4F-Ph)	++	+++	+	*
○	○	7-Me	CONHCH <sub>2</sub> (4F-Ph)	++		NT	*
○	○	7-Me	CONHCH <sub>2</sub> (3,4-CIPh)	+++	+++	+	*
○	○	7-Me	CONHCH <sub>2</sub> (3,4-CIPh)	NT	+++	+	*
○	○	7-Me	CONHCH <sub>2</sub> (4F-Ph)	NT	+++	+	*
○	○	7-Me		+	NT	NT	
○	○	7-Me		+++	NT	NT	
○	○	7-Me		+	NT	NT	
○	○	7-Me		+++	NT	NT	
○	○	7-Me		+++	NT	NT	
N/A no aplicable NT no ensayado. +++ indica valor entre 0,001 mM y 1 mM ++ indica valor entre 1 mM y 10mM + indica valor mayor de 1mM Los ejemplos marcados con "*" no forman parte de la invención							

#### Ejemplo 28.4 Comparación de la actividad contra la integrasa de VIH natural y mutante (Q148K)

##### Ejemplo 28.4.1 Prueba de transferencia de cadena:

5 Se podría utilizar un procedimiento de prueba combinada de procesamiento 3'/transferencia de cadenas similar al publicado (Ovenden y col. *Phytochemistry*. 2004 Dic; 65(24):3255-9.) La prueba puede adaptarse a un formato de placa de 96 pocillos. En resumen, 400 ng del compuesto a ensayar se incuban con ADN sustrato 30 nM. El ADN sustrato está diseñado para imitar los extremos del ADN de VIH que han experimentado procesamiento 3' y que consiste en una secuencia de oligonucleótidos LTR U5 hibridada marcada con digoxigenina (DIG; 5'-ACTGCTAGAGATTTCCACACTGACTAAAAGGGTC-DIG-3') o biotina (5'-Bio-GACCCTTTTAGTCAGTGTGGAAAATCTCTAGCAGT-3') de forma que cada sustrato tenga una etiqueta DIG o Bio en las cadenas opuestas. Las reacciones se llevan a cabo durante 2 h a 37°C, los productos generados como resultado del procesamiento 3' y la actividad de transferencia de cadenas se unieron a placas de estreptavidina y se detectaron mediante anticuerpo contra DIG conjugado con fosfatasa alcalina y sustrato de fosfato de p-nitrofenilo.

15 La Figura 1 representa como ejemplo, los resultados de la prueba de transferencia de cadena procedentes de compuestos seleccionados contra integrasa natural y la integrasa que contiene la mutación Q148K.

##### Ejemplo 28.4.2 Enzimas mutantes:

20 Se mutó la integrasa de VIH en un vector lanzadera (pGEM) que contenía la mayoría de las secuencias *gag* y *pol* de VIH-1 usando mutagénesis sitiodirigida para generar las secuencias de integrasa publicadas indicando que conferían resistencia a los inhibidores de integrasa publicados. Entre estos se incluyen pero no se limitan a, mutaciones como Q148K. La región de codificación de la integrasa se sometió posteriormente a PCR y se clonó en un vector de expresión bacteriana. La

introducción específica de la mutación o mutaciones deseadas se confirmó por análisis de secuencia. Las proteínas se expresaron, purificaron y usaron en ensayos de transferencia de cadena.

5 En toda esta memoria descriptiva, se entenderá que la palabra "comprende", o variaciones tales como "comprenden" o "comprendiendo", implican la inclusión de un elemento, número entero o etapa, o grupo de elementos, números enteros o etapas especificados, pero no la exclusión de cualquier otro elemento, número entero o etapa, o grupo de elementos, números enteros o etapas. Todas las publicaciones mencionadas en esta memoria descriptiva se incorporan al presente documento por referencia. Cualquier discusión sobre documentos, actos, materiales, dispositivos, artículos o similares incluidas en la presente memoria descriptiva son únicamente a efecto de proporcionar un contexto para la presente invención. No debe tomarse como una admisión de que cualquiera o todos estos materiales forman parte de la base de la técnica anterior o que estos materiales formarían parte del conocimiento generalizado en el campo relevante de la presente invención así existieran en Australia o en cualquier otra parte antes de la fecha de prioridad de cada una de las reivindicaciones de esta solicitud.

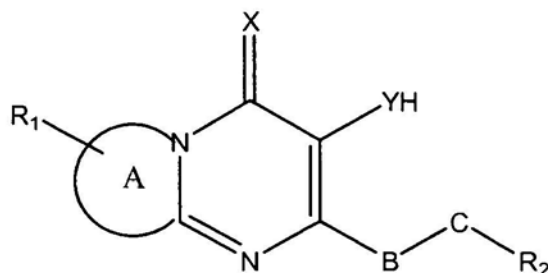
10 Las personas expertas en la técnica apreciarán que se pueden realizar numerosas variaciones y/o modificaciones en la invención tal como se demuestra en las realizaciones específicas sin separarse el alcance de la invención según se ha descrito de forma amplia. Las presentes realizaciones, sin embargo, deben considerarse en todos sus aspectos como ilustrativas y no restrictivas.

#### 15 Referencias

- Tisler, M. y Zupet, R., *Organic Preparations and Procedures International*, 22(4), 1990, 532-534. Vompe A.F. y Turitsyna N.F., *J. Gen. Chem. of the USSR*, 1957, 27, 3318-3325.
- 20 Martinez-Barrasa V., Delgado F., Burgos C., Garcia-Navio J.L., Izquierdo M.L. y Alvarez-Builla J., *Tetrahedron*, 00, 56, 2481-2490.
- Carceller R., Garcia-Navio J.L., Izquierdo M.L., Alvarez-Builla J., Fajardo M., Gomez-Sal P. y Gago F., *Tetrahedron*, 1994, 50(17), 4995-5012.
- 25 Burgos C., Delgado F., Garcia-Navio J.L., Izquierdo M.L. y Alvarez-Builla J., *Tetrahedron*, 1995, 51(31), 8649-8654. de la Rosa R., Martinez-Barrasa V., Burgos C. y Alvarez-Builla J., *Tet. Let.*, 2000, 41, 5837-5840. Behrman E.J., Kiser R.L., Garas W.F., Behrman E.C. y Pitt B.M., *J. Chem. Res. (M)*, 1995, 1051-1063.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I o un hidrato, sal o profármaco del mismo en el que:



I

A es un resto aromático o heteroaromático monocíclico o bicíclico fusionado con el anillo que contiene nitrógeno;

X se selecciona entre el grupo que consiste en O y S;

Y se selecciona entre el grupo que consiste en O y S;

15 R<sub>1</sub> tiene 0-3 sustituyentes cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en CN, alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub>PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, -O-alquilo C<sub>1-10</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-10</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, halo, NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, alquilarilo, alquilheteroarilo, arilo, heteroarilo, -O-alquilarilo, SO<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>;

20 R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, CO<sub>2</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, C(O) alquil C<sub>1-4</sub> alquilo C<sub>1-10</sub>, C<sub>1-10</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -NH(CO)(CO)NH alquilo C<sub>1-4</sub>, o R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tomados conjuntamente con el nitrógeno unido forman un anillo heterocíclico de 5-7 miembros que contiene de cero a dos heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O o S, en el que S puede estar en el estado de oxidación S, S(O) o S(O)<sub>2</sub> y en el que dicho anillo heterocíclico se sustituye opcionalmente en los átomos de carbono o nitrógeno con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, arilo, C(O) alquilo C<sub>1-4</sub>, SO<sub>2</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, SO<sub>2</sub>H, alquilo C<sub>1-4</sub>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>; alquiloC<sub>1-4</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;

25 R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-4</sub> o R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> y junto con el nitrógeno unido forman un anillo heterocíclico de 5-7 miembros que contiene de cero a dos heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O o S, en el que S puede estar en el estado de oxidación S, S(O) o S(O)<sub>2</sub> y en el que dicho anillo heterocíclico se sustituye opcionalmente en los átomos de carbono o nitrógeno con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo y alquilo C<sub>1-4</sub>;

30 cuando R<sub>1</sub> es alquilarilo u -O-alquilarilo, el grupo arilo de dicho sustituyente alquilarilo se sustituye opcionalmente con un sustituyente seleccionado entre alquilo C<sub>1-10</sub>, -O-alquilo C<sub>1-10</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-10</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, halo, NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, alquilarilo, -O-alquilarilo, SO<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>

B está ausente o es -C(O)-;

C está ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -NH- y -NH-NH-C(O)-;

R<sub>2</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en heteroarilo y heterociclilo;

35 y en el que dicho profármaco comprende (i) un compuesto en el que un resto aminoácido, o una cadena de polipéptido o dos o más restos aminoácidos se unen covalentemente a un grupo amino, hidroxilo o de ácido carboxílico del compuesto de fórmula I, los restos de aminoácido incluyen los 20 aminoácidos naturales habitualmente designados por un símbolo de tres letras e incluye también, 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvlina, betaalanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona (ii) un compuesto en el que un carbonato, carbamato, amida o éster de alquilo se une covalentemente a un grupo amino, hidroxilo, o de ácido carboxílico del compuesto de fórmula I mediante la cadena secundaria del profármaco que contiene el carbono carbonilo, o (iii) un compuesto que comprende un derivado de fosfato de un compuesto de fórmula I unido mediante un enlace fósforo-oxígeno a un hidroxilo libre de los compuestos de fórmula I;

45 y en el que además cada grupo alquilo, cicloalquilo, alquilarilo, arilo, heterociclilo, o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo C<sub>1-3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo C<sub>6</sub>, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C<sub>1-3</sub>OH, alquilarilo, OH, O alquilo C<sub>1-3</sub>O, halo, CN, NO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub> alquilo C<sub>1-3</sub>, CONH<sub>2</sub>, CONH (alquilo C<sub>1-3</sub>), CON (alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, trifluorometilo, NH<sub>2</sub>, NH (alquilo C<sub>1-3</sub>) o N (alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub> y cada sustituyente alquilo, cicloalquilo, alquilarilo, arilo heterociclilo, o heteroarilo opcional puede estar también opcionalmente sustituido.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R<sub>2</sub> es heteroarilo.

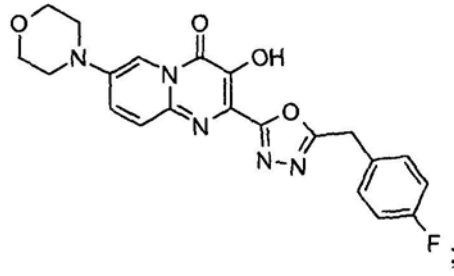
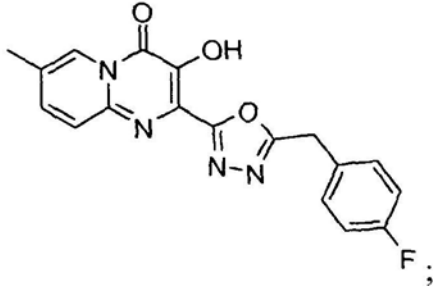
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en el que R<sub>2</sub> está sustituido con arilo o alquilarilo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en el que R<sub>2</sub> está sustituido con alquilarilo.

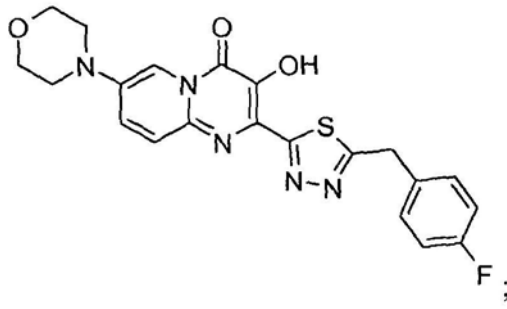
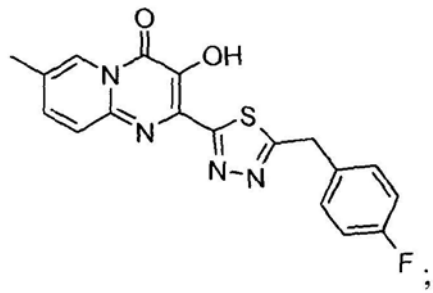
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 en el que dicho alquilarilo es bencilo

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 en el que dicho compuesto tiene la estructura:

5

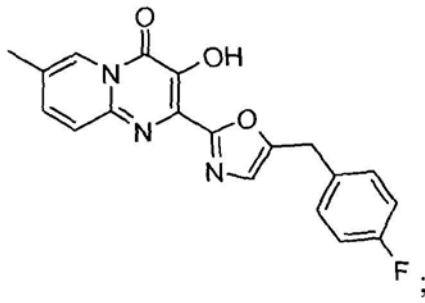
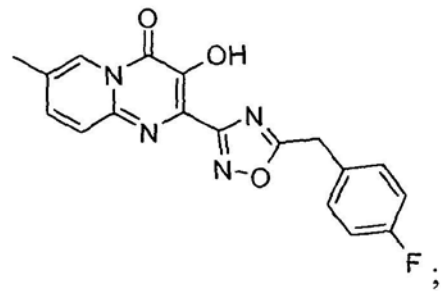


10



15

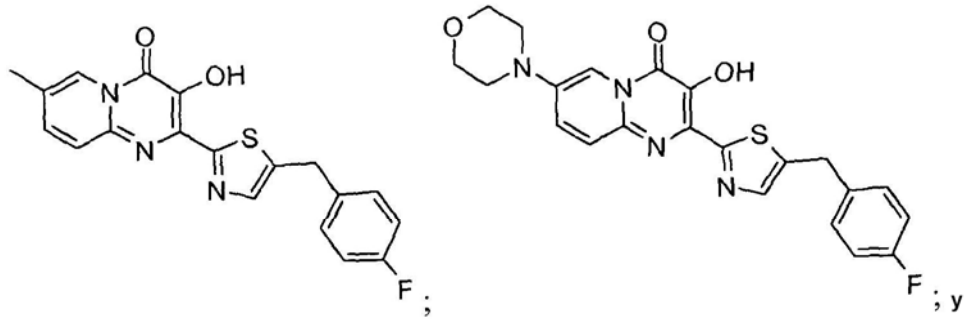
20



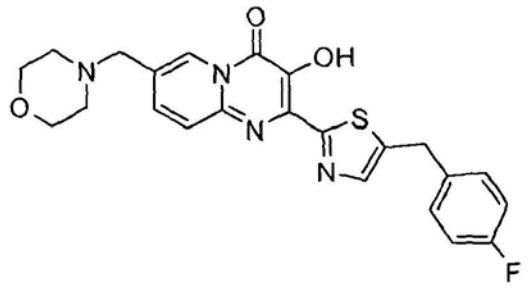
25



5



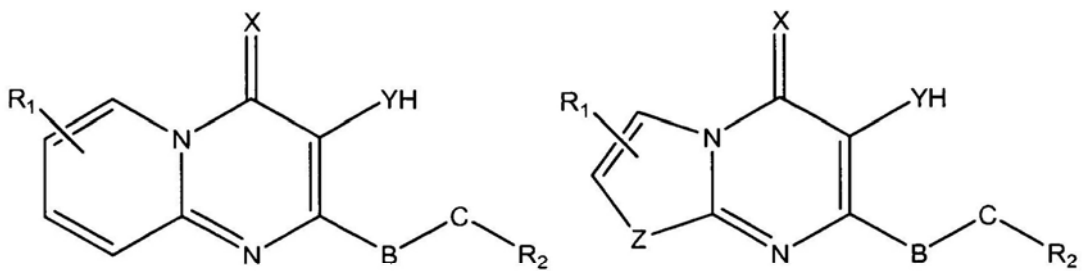
10



15

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que el compuesto de fórmula I se selecciona entre el grupo que consiste en los compuestos de fórmulas II, III, IV, V y VI:

20

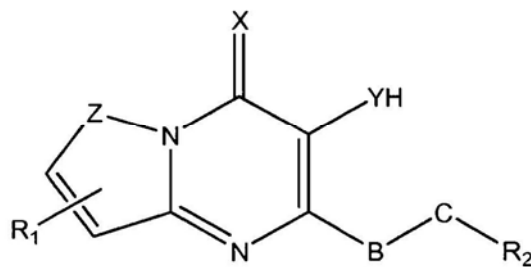


II

III

25

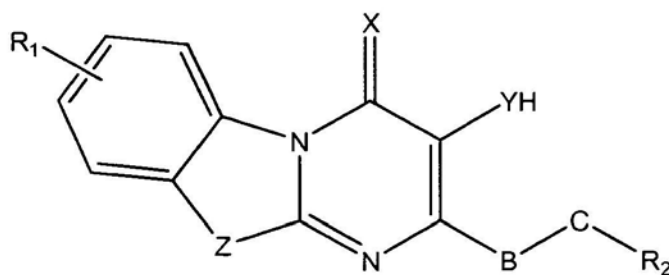
30



IV

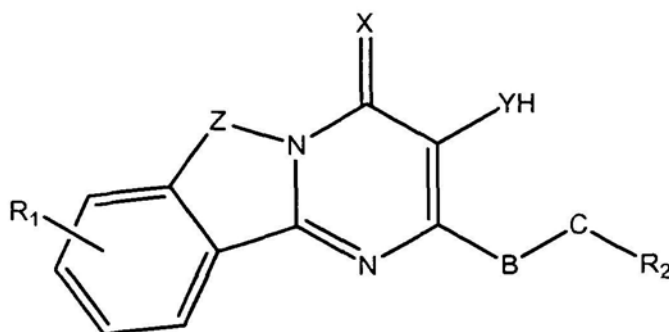
35

5



V

10



VI

20

en las que Z es O, S o NR<sub>8</sub>, en la que R<sub>8</sub> es H, alquilo<sub>C1-10</sub>, alquilo<sub>C1-10</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, alquilarilo, alquilheteroarilo, arilo y heteroarilo.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> es morfolina.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que el heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en tetrazol, triazol, pirazol, imidazol, oxazol, oxadiazol, tiazol, tiadiazol.

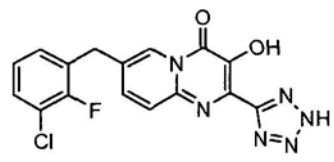
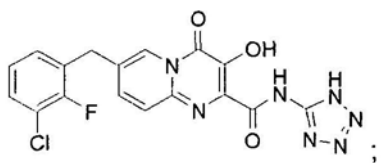
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que B está ausente.

25

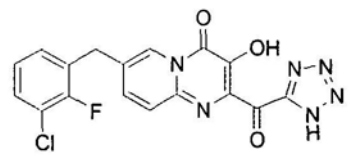
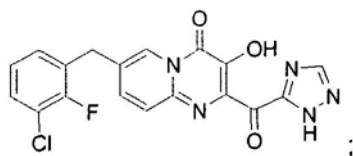
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que C está ausente.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que dicho compuesto tiene la estructura:

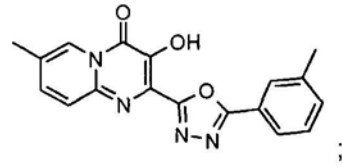
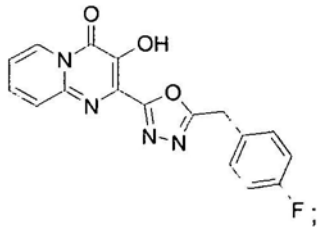
30



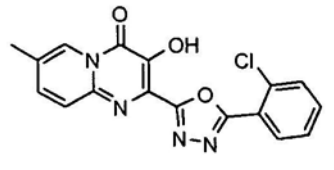
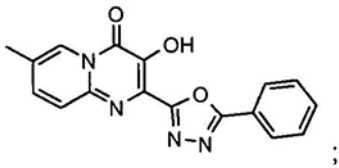
35



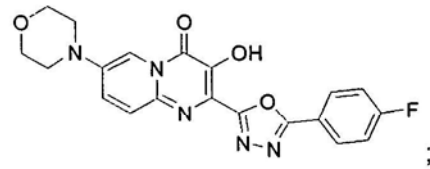
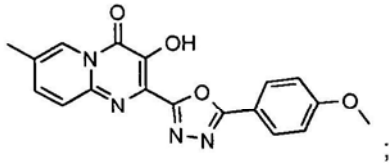
5



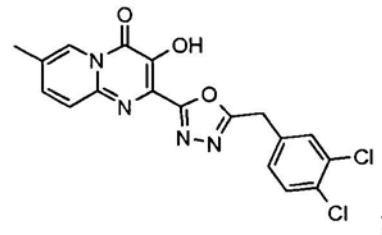
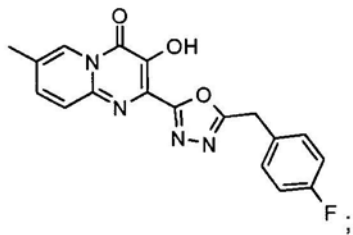
10



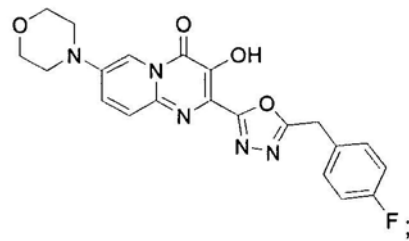
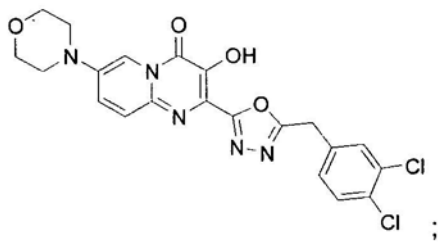
15



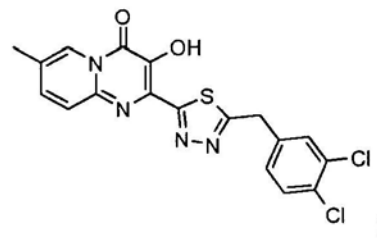
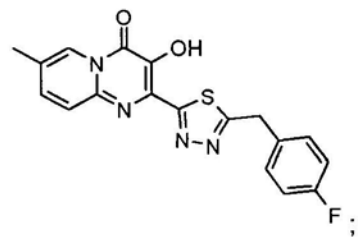
20



25

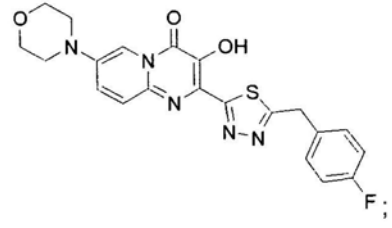
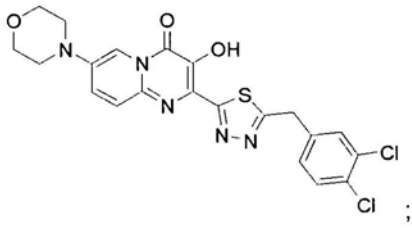


30

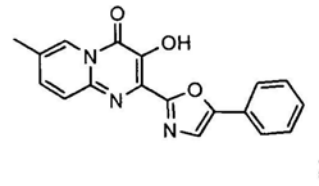
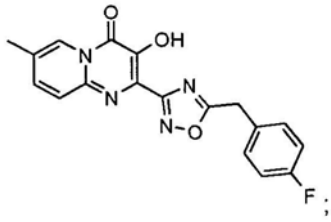


35

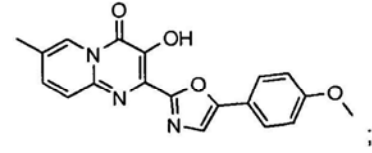
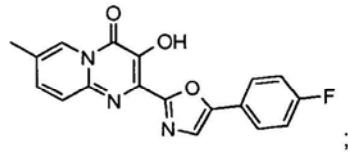
5



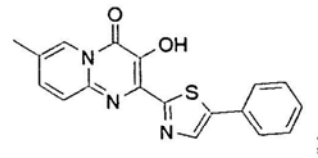
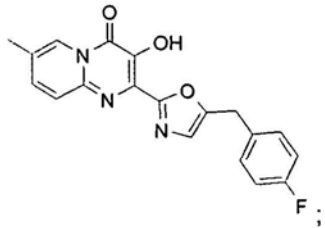
10



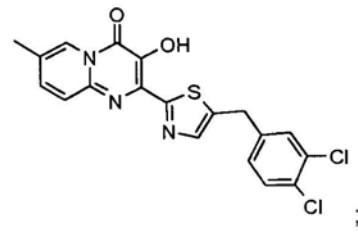
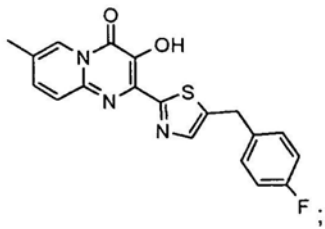
15



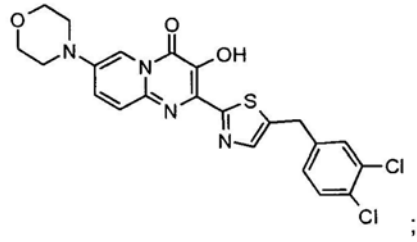
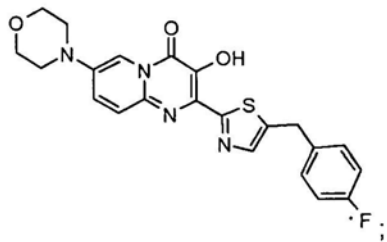
20



25

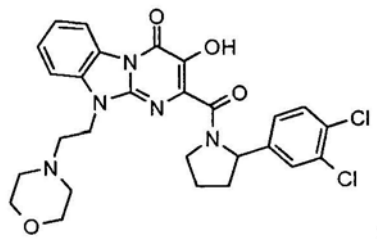
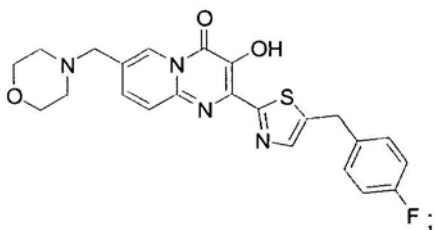


30

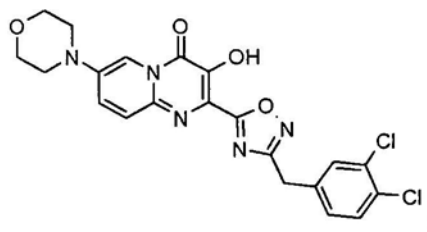
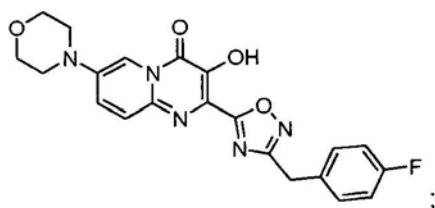


35

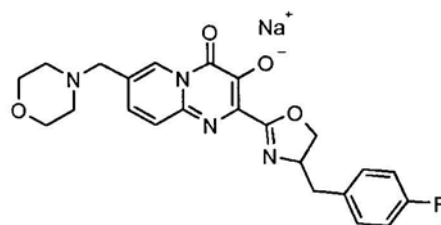
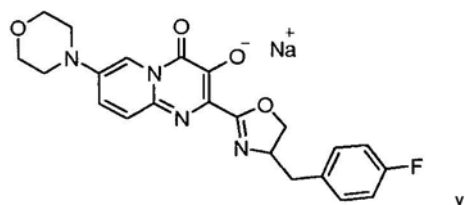
5



10



15



20

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal o profármaco del mismo para uso en el tratamiento o profilaxis de una infección vírica en un sujeto.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 para uso en el tratamiento o profilaxis de una infección por VIH o VIS.

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

25

16. La composición farmacéutica de la reivindicación 15 que comprende además otro principio activo terapéutico que se utiliza habitualmente en el tratamiento de las dolencias patológicas indicadas en la reivindicación 13 o la reivindicación 14.

FIGURA 1

Resultados del ensayo de transferencia de cadenas

		18/06/2007 Ensayo 1		20/06/2007 Ensayo 2		Promedio	SD
		IC50 (uM)	%@100uM	IC50 (uM)	%@100uM		
P1	AVX15504	0.5	86	1	94	0.73	0.31
Natural	AVX15504	0.42	89	1	95		
	AVX15507	0.5	90	0.5	95	0.53	0.18
	AVX15507	0.68	90	0.40	95		
	AVX15567	0.10	94	0.2	96	0.15	0.05
	AVX15567	0.11	93	0.1	96		
	AVX15670	5	93	0.9	88	2.55	1.94
	AVX16670	3.2	94	1.1	89		
	AVX14713	0.065	94	0.10	92	0.10	0.04
	AVX14713	0.07	93	0.11	93		
	AM839	4	97	1.0	97	1.07	1.43
	AM839	1.0	99	0.66	97		
P2	AVX15504	1.4	77	6	74	3.63	2.22
Q148K	AVX15504	2.1	75	6	75		
	AVX15507	0.1	84	0.8	84	0.44	0.34
	AVX15507	0.22	82	0.85	87		
	AVX15567	0.009	85	0.08	88	0.04	0.03
	AVX15567	0.01	87	0.08	88		
	AVX15670	4.3	69	23	60	19.95	10.80
	AVX15670	4.3	70	23	59		
	AVX14713	0.1	90	1	88	0.50	0.42
	AVX14713	0.2	90	0.89	87		
	AM839	10	72	39	53	17.00	14.09
	AM839	8	76	13	77		
	AVX14713	60	84	20	88		
	AVX14713	290	68	400	70		