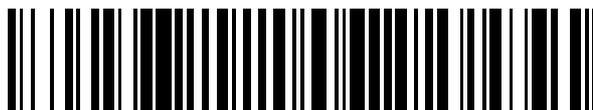


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 418 855**

51 Int. Cl.:

**C07D 491/04** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2006 E 06829427 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2013 EP 1966217**

54 Título: **Nuevos derivados de fuopirimidina acíclicos sustituidos y su uso para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares**

30 Prioridad:

**21.12.2005 DE 102005061170**

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

**16.08.2013**

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH  
(100.0%)  
Alfred-Nobel-Strasse 10  
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**LAMPE, THOMAS;  
BECKER, EVA-MARIA;  
KAST, RAIMUND;  
BECK, HARTMUT;  
JESKE, MARIO;  
SCHUHMACHER, JOACHIM;  
STOLL, FRIEDRIKE;  
KLEIN, MARTINA;  
AKBABA, METIN;  
KNORR, ANDREAS;  
STASCH, JOHANNES-PETER;  
BÄRFACKER, LARS;  
HILLISCH, ALEXANDER;  
KARIG, GUNTER;  
MEININGHAUS, MARK;  
SCHLEMMER, KARL-HEINZ y  
SCHOHE-LOOP, RUDOLF**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 418 855 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Nuevos derivados de furopirimidina acíclicos sustituidos y su uso para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares

5

La presente solicitud se refiere a nuevos derivados de furopirimidina acíclicos sustituidos, a procedimientos para su preparación y a su uso para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, así como a su uso para la fabricación de medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, especialmente para el tratamiento y/o

10

prevención de enfermedades cardiovasculares. La prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) pertenece a la clase de las prostaglandinas bioactivas, que son derivados de ácido araquidónico. La PGI<sub>2</sub> es el producto principal del metabolismo del ácido araquidónico en células endoteliales y tiene características potentes vasodilatadoras y antiagregantes. La PGI<sub>2</sub> es antagonista fisiológico del tromboxano A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>), un fuerte vasoconstrictor y estimulante de la agregación de trombocitos, y contribuye por tanto al

15

mantenimiento de la homeostasis vascular. La reducción del nivel de PGI<sub>2</sub> es probablemente responsable parcial del desarrollo de distintas enfermedades cardiovasculares [Dusting, G.J. y col., *Pharmac. Ther.* 1990, 48: 323-344; Vane, J. y col., *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2003, 26: 571-578]. Después de la liberación de ácido araquidónico a partir de fosfolípidos mediante las fosfolipasas A<sub>2</sub>, se sintetiza PGI<sub>2</sub> mediante ciclooxigenasas y a continuación mediante PGI<sub>2</sub>-sintasa. La PGI<sub>2</sub> no se almacena, sino que después de la síntesis se libera inmediatamente, con lo que despliega sus efectos localmente. La PGI<sub>2</sub> es una molécula inestable, que se transforma rápidamente (de vida media de aproximadamente 3 minutos) y de forma no enzimática en un metabolito inactivo, 6-ceto-prostaglandina-F1alfa [Dusting, G.J. y col., *Pharmac. Ther.* 1990, 48: 323-344].

20

Los efectos biológicos de la PGI<sub>2</sub> se materializan mediante la unión a un receptor unido a membrana, el denominado receptor de prostaciclina o IP [Narumiya, S. y col., *Physiol. Rev.* 1999, 79: 1193-1226]. El receptor IP pertenece a los receptores acoplados a proteína G, que se caracterizan por siete dominios transmembrana. Además del receptor IP humano, se han clonado también los receptores de prostaciclina de rata y ratón [Vane, J. y col., *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2003, 26: 571-578]. En las células de músculo liso, la activación del receptor IP conduce a la estimulación de adenilato ciclasa, que cataliza la formación de AMPc a partir de ATP. La elevación de la concentración de AMPc intracelular es responsable de la vasodilatación inducida por prostaciclina, así como de la inhibición de la agregación plaquetaria. Además de las propiedades vasoactivas, se han descrito para PGI<sub>2</sub> también efectos antiproliferativos [Schroer, K. y col., *Agents Actions Suppl.* 1997, 48: 63-91; Kothapalli, D. y col., *Mol. Pharmacol.* 2003, 64: 249-258; Planchon, P. y col., *Life Sci.* 1995, 57: 1233-1240] y efectos antiarterioscleróticos [Rudic, R.D. y col., *Circ. Res.* 2005, 96: 1240-1247; Egan K.M. y col., *Science* 2004, 114: 784-794]. Además, se inhibe la formación de metástasis mediante PGI<sub>2</sub> [Schneider, M.R. y col., *Cancer Metastasis Rev.* 1994, 13: 349-64]. No está claro si estos efectos se materializan mediante la estimulación de la formación de AMPc o mediante una activación mediada por el receptor IP de otras rutas de transducción de señal a las células diana respectivas [Wise, H. y col. *TIPS* 1996, 17: 17-21] como, por ejemplo, la cascada de fosfoinositidas, así como canales de potasio.

25

30

35

40

Aunque los efectos de PGI<sub>2</sub> son en conjunto de utilidad terapéutica, el uso clínico de PGI<sub>2</sub> está fuertemente limitado por su inestabilidad química y metabólica. Si bien han podido ponerse a disposición análogos más estables de PGI<sub>2</sub> como, por ejemplo iloprost [Badesch, D.B. y col., *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004, 43: 56S-61S] y treprostinilo [Chattaraj, S.C., *Curr. Opin. Invest. Drugs* 2002, 3: 582-586], sin embargo la duración de la acción de estos compuestos es todavía muy corta. También, las sustancias pueden administrarse al paciente sólo mediante vías de administración complicadas como, por ejemplo, mediante infusión prolongada, subcutánea o mediante varias inhalaciones. Estas vías de administración pueden conducir además a efectos secundarios adicionales como, por ejemplo, infecciones o dolores en el sitio de inyección. El uso del hasta ahora único derivado de PGI<sub>2</sub> disponible oralmente para pacientes, beraprost [Barst, R.J. y col., *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003, 41: 2119-2125], está limitado de nuevo por su corta duración de acción.

45

50

Los compuestos descritos en la presente solicitud son, comparados con la PGI<sub>2</sub>, activadores no prostanoideos del receptor IP química y metabólicamente estables que imitan el efecto biológico de la PGI<sub>2</sub> y, por tanto, pueden usarse para el tratamiento de enfermedades, especialmente de enfermedades cardiovasculares.

55

En los documentos DE 1 817 146, EP 1 018 514, EP 1 132 093, WO 02/092603, WO 03/022852, WO 2005/092896, WO 2005/121149 y WO 2006/004658, se describen distintos derivados de 4-oxi-, 4-tio- y/o 4-aminofuro[2,3-d]pirimidina y su uso para el tratamiento de enfermedades. El documento WO 03/018589, da a conocer 4-aminofuropirimidinas como inhibidores de adenosina quinasa para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. Se publica la producción de determinados derivados de 4-aminofuropirimidina en *Chemica Scripta* 1986, 26 (2): 337-342, *Yakugaku Zasshi* 1969, 89 (10): 1434-1439, así como en *Yakugaku Zasshi* 1977, 97 (9): 1022-1033. Se reivindican en el documento WO 00/75145 compuestos con una estructura nuclear de heteroarilo bicíclico como inhibidores de la adhesión celular.

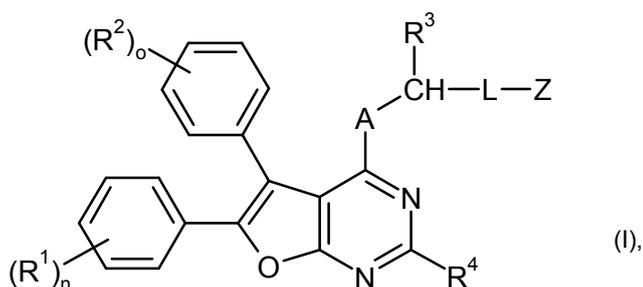
60

Los compuestos reivindicados en el marco de la presente solicitud se caracterizan en comparación con los compuestos del estado de la técnica por una estructura nuclear de 5,6-difenilfuro[2,3-d]pirimidina que está unida a través de la posición 4 a una distancia espacial determinada con una funcionalidad ácido carboxílico o similar a ácido carboxílico.

65

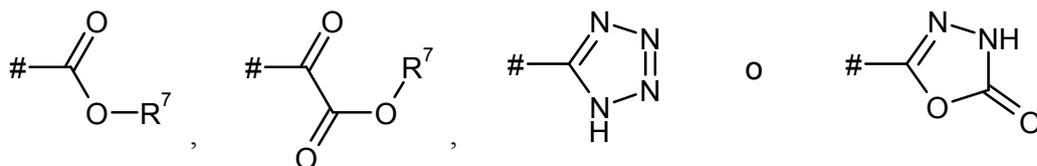
70

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I)



en la que

- 5 A  $R^3$  representa O, S o N- $R^5$ , en la que  $R^5$  significa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> o cicloalqueno C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>,
- L representa alcano C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-diilo o alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-diilo, que pueden estar sustituidos una o dos veces con flúor, o un grupo de fórmula \*-L<sup>1</sup>-Q-L<sup>2</sup>, en la que
- 10 \* significa el punto de unión con el grupo CHR<sup>3</sup>,  
 L<sup>1</sup> significa alcano C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-diilo, que puede estar sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 L<sup>2</sup> significa un enlace o alcano C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-diilo, que puede estar sustituido una o dos veces con flúor, y  
 Q significa O o N- $R^6$ , en la que  
 R<sup>6</sup> significa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>,
- 15 Z representa un grupo de la fórmula



en las que

- 20 #<sub>7</sub> significa el punto de unión con el grupo L y  
 R<sup>7</sup> significa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,
- R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan independientemente entre sí un sustituyente seleccionado del grupo de halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalqueno C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-tio, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, monoalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-amino, dialquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-amino y acil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-amino, y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> pueden estar sustituidos respectivamente con ciano, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-tio, amino, monoalquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino o dialquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino,
- 30 o dos restos R<sup>1</sup> y/o R<sup>2</sup>, unidos a átomos de carbono adyacentes del anillo fenilo respectivo, forman conjuntamente un grupo de fórmula -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CHF-O-, -O-CF<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O- o -O-CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-O-,
- 35 n y o representan independientemente entre sí el número 0, 1, 2 ó 3, y en el caso de que R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> aparezca más de una vez, sus significados pueden ser iguales o diferentes en cada caso,
- R<sup>3</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que puede estar sustituido con hidroxilo o amino,
- 40 y
- R<sup>4</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o ciclopropilo,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

- 45 Son compuestos según la invención los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos abarcados en la fórmula (I) de las fórmulas citadas a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, así como los compuestos citados a continuación como ejemplos de realización abarcados por la fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, a condición de que los compuestos citados a continuación abarcados por
- 50 la fórmula (I) no sean ya sales, solvatos y solvatos de las sales.

Los compuestos según la invención pueden existir dependiendo de su estructura en formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros). La invención abarca por tanto los enantiómeros o diastereómeros y sus mezclas respectivas. A partir de dichas mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros pueden aislarse los componentes estereoisoméricos individuales de modo conocido.

55

En caso de que los compuestos según la invención puedan estar presentes en formas tautoméricas, la presente invención abarca todas las formas tautoméricas.

Como sales, son preferentes en el marco de la presente invención sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención. Están también abarcadas sales que no son adecuadas por sí mismas para aplicaciones farmacéuticas, pero que pueden usarse, por ejemplo, para el aislamiento o purificación de los compuestos según la invención.

Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos según la invención abarcan sales de adición de ácido de ácidos inorgánicos, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo, sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico y ácido benzoico.

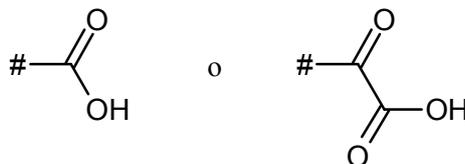
Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención abarcan también sales de bases convencionales como, por ejemplo y preferentemente, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de calcio y magnesio) y sales de amonio, derivadas de amoniaco o aminas orgánicas de 1 a 16 átomos de C como, por ejemplo y preferentemente, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trisetanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, *N*-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y *N*-metilpiperidina.

Como solvatos se denominan en el marco de la invención aquellas formas de los compuestos según la invención que forman un complejo en estado sólido o líquido mediante coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma especial de solvatos en los que la coordinación se realiza con agua. Son preferentes como solvatos en el ámbito de la presente invención los hidratos.

Además, la presente invención abarca también profármacos de los compuestos según la invención. El término "profármacos" abarca compuestos que pueden ser biológicamente activos o inactivos por sí mismos, pero que durante su tiempo de residencia en el cuerpo reaccionan hasta compuestos según la invención (por ejemplo, metabólica o hidrolíticamente).

La presente invención abarca los compuestos de fórmula (I) en la que

Z representa un grupo de fórmulas



y también derivados éster hidrolizables de estos compuestos. Entre estos comprende ésteres que pueden hidrolizarse en medios fisiológicos, en las condiciones de los ensayos biológicos descritos en lo que sigue, especialmente *in vivo*, por vías enzimática o química a los ácidos carboxílicos libres, como los compuestos biológicamente activos principales. Como dichos ésteres, se prefieren ésteres de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en los que el grupo alquilo puede ser de cadena lineal o ramificada. Son especialmente preferentes éster metílico o etílico (véanse también las correspondientes definiciones del resto R').

En el ámbito de la presente invención, los sustituyentes tienen el siguiente significado, a menos que se especifique otra cosa:

Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> representan en el marco de la invención un resto alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 6, 1 a 5, 1 a 4 ó 1 a 3 átomos de carbono. Es preferente un resto alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4, de forma especialmente preferente 1 a 3, átomos de carbono. Se citan, por ejemplo y preferentemente: metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, 1-etilpropilo, *n*-pentilo y *n*-hexilo.

Alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> y alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> representan en el marco de la invención un resto alquilo de cadena lineal o ramificada de 2 a 6 ó 2 a 5 átomos de carbono y uno o dos dobles enlaces. Se citan, por ejemplo y preferentemente: vinilo, alilo, isopropenilo y *n*-but-2-en-1-ilo.

Alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> representa en el marco de la invención un resto alquilo de cadena lineal o ramificada de 2 a 4 átomos de carbono y un triple enlace. Se prefiere un resto alquinilo de cadena lineal de 2 a 4 átomos de carbono. Se citan, por ejemplo y preferentemente: etinilo, *n*-prop-1-in-1-ilo, *n*-prop-2-in-1-ilo, *n*-but-2-in-1-ilo y *n*-but-3-in-1-ilo.

Alcano C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-diilo, alcano C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-diilo, alcano C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-diilo y alcano C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-diilo representan en el marco de la invención un resto alquilo divalente de cadena lineal o ramificada de 1 a 7, 1 a 5, 1 a 3 ó 3 a 7 átomos de carbono. Se prefiere un resto alcanodiilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 5, 1 a 3 ó 3 a 7 átomos de carbono. Se citan, por ejemplo y preferentemente: metileno, 1,2-etileno, etano-1,1-diilo, 1,3-propileno, propano-1,1-diilo, propano-1,2-diilo, propano-2,2-diilo, 1,4-butileno, butano-1,2-diilo, butano-1,3-diilo, butano-2,3-diilo, pentano-1,5-diilo, pentano-2,4-diilo, 3-metilpentano-2,4-diilo y hexano-1,6-diilo.

Alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-diilo y alqueno C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-diilo representan en el marco de la invención un resto alquenilo divalente de cadena lineal o ramificada de 2 a 7 ó 3 a 7 átomos de carbono y hasta 3 dobles enlaces. Se prefiere un resto alqueniilo de cadena lineal o ramificada de 3 a 7 átomos de carbono y un doble enlace. Se citan, por ejemplo y

preferentemente: eteno-1,1-diilo, eteno-1,2-diilo, propeno-1,1-diilo, propeno-1,2-diilo, propeno-1,3-diilo, but-1-eno-1,4-diilo, but-1-eno-1,3-diilo, but-2-eno-1,4-diilo, buta-1,3-dieno-1,4-diilo, pent-2-en-1,5-diilo, hex-3-en-1,6-diilo y hexa-2,4-dien-1,6-diilo.

5 Alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> representan en el marco de la invención un resto alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono. Se citan, por ejemplo y preferentemente: metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, *terc*-butoxi, n-pentoxi y n-hexoxi.

10 Alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-tio y alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-tio representan en el marco de la invención un resto alquiltio de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto alquiltio de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono. Se citan, por ejemplo y preferentemente: metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, *terc*-butiltio, n-pentiltio y n-hexiltio.

15 Acil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> [alcanoílo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>], acil C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> [alcanoílo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>] y acil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> [alcanoílo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>] representan en el marco de la invención un resto alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 6, 1 a 5 ó 1 a 4 átomos de carbono, que en la posición 1 porta un átomo de oxígeno unido por doble enlace y que está unido por la posición 1. Se prefiere un resto acilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono. Se citan, por ejemplo y preferentemente: formilo, acetilo, propionilo, n-butililo, isobutililo y pivaloílo.

20 Monoalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-amino y monoalquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino representan en el marco de la invención un grupo amino con un sustituyente alquilo de cadena lineal o ramificada que presenta 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto monoalquilamino de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono. Se citan, por ejemplo y preferentemente: metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino y *terc*-butilamino.

25 Di-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-amino y di-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino representan en el marco de la invención un grupo amino con dos sustituyentes alquilo de cadena lineal o ramificada idénticos o diferentes que presentan respectivamente 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono. Se prefieren restos dialquilamino de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono respectivamente. Se citan, por ejemplo y preferentemente: *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N*-n-propilamino, *N*-isopropil-*N*-n-propilamino, *N-terc*-butil-*N*-metilamino, *N*-etil-*N*-n-pentilamino y *N*-n-hexil-*N*-metilamino.

30 Acil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-amino y acil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino representan en el marco de la invención un grupo amino con un sustituyente acilo de cadena lineal o ramificada que presenta 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono y está unido a través del grupo carbonilo. Se prefiere un resto acilamino de 1 a 4 átomos de carbono. Se citan, por ejemplo y preferentemente: formamido, acetamido, propionamido, n-butiramido y pivaloilamido.

35 Cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> representan en el marco de la invención un grupo cicloalquilo monocíclico saturado de 3 a 7 ó 3 a 6 átomos de carbono. Se prefiere un resto cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono. Se citan, por ejemplo y preferentemente: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

40 Cicloalquenilo C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub> y cicloalquenilo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> representan en el marco de la invención un grupo cicloalquilo monocíclico de 4 a 7 ó 4 a 6 átomos de carbono y un doble enlace. Se prefiere un resto cicloalquenilo de 4 a 6 átomos de carbono. Se citan, por ejemplo y preferentemente: ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo.

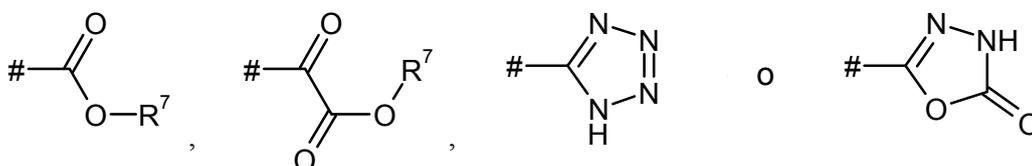
45 Halógeno incluye en el marco de la invención flúor, cloro, bromo y yodo. Se prefieren cloro o flúor.

Si los restos en los compuestos según la invención están sustituidos, a menos que se especifique otra cosa, los restos pueden estar sustituidos una o varias veces. En el marco de la presente invención, es válido que para todos los restos que aparecen varias veces su significado es independiente entre sí. Se prefiere una sustitución con uno, dos o tres sustituyentes idénticos o diferentes. Se prefiere muy especialmente la sustitución con un sustituyente.

Se prefieren en el marco de la presente invención compuestos de fórmula (I) en la que

55 A representa O, S o N-R<sup>5</sup>, en la que  
 R<sup>5</sup> significa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> o cicloalquenilo C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>,  
 L representa alcano C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-diilo o alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-diilo, que pueden estar sustituidos una o dos veces  
 con flúor, o representa un grupo de fórmula \*-L<sup>1</sup>-Q-L<sup>2</sup>\*, en la que  
 \* significa el punto de unión con el grupo CHR<sup>3</sup>,  
 60 L<sup>1</sup> significa alcano C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-diilo,  
 L<sup>2</sup> significa un enlace o alcano C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-diilo, que puede estar sustituido una o dos veces con flúor, y  
 Q significa O o N-R<sup>6</sup>, en la que  
 R<sup>6</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>,

65 Z representa un grupo de la fórmula



en las que

#<sup>7</sup> significa el punto de unión con el grupo L y  
R<sup>7</sup> significa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

5 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan independientemente entre sí un sustituyente seleccionado del grupo de halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalqueno C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-tio, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, monoalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-amino, dialquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-amino y acil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-amino,  
10 y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> pueden estar sustituidos cada uno a su vez con hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, amino, monoalquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino o dialquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino,

o  
dos restos R<sup>1</sup> y/o R<sup>2</sup> unidos a átomos de carbono adyacentes del anillo fenilo respectivo forman conjuntamente un grupo de fórmulas -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CHF-O-, -O-CF<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O- o -O-CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-O-,

15 n y o representan independientemente entre sí el número 0, 1, 2 ó 3, y en el caso de que R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> aparezcan más de una vez, sus significados pueden ser respectivamente idénticos o diferentes en cada caso,

20 R<sup>3</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que puede estar sustituido con hidroxilo o amino,

y

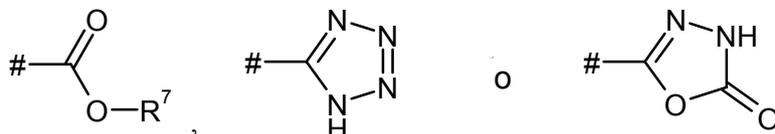
R<sup>4</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o ciclopropilo,

25 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Son especialmente preferentes en el marco de la presente invención los compuestos de fórmula (I) en la que

30 A representa O o N-R<sup>5</sup>, en la que  
R<sup>5</sup> significa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>,  
L representa alcano C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-diilo o alqueno C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-diilo, que pueden estar sustituidos una o dos veces con flúor, o un grupo de fórmula \*-L<sup>1</sup>-Q-L<sup>2</sup>, en la que,  
\* significa el punto de unión con el grupo CHR<sup>3</sup>,  
35 L<sup>1</sup> significa alcano C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-diilo,  
L<sup>2</sup> significa alcano C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-diilo que puede estar sustituido una o dos veces con flúor, y  
Q significa O o N-R<sup>6</sup>, en la que  
R<sup>6</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o ciclopropilo,

40 Z representa un grupo de la fórmula



en las que

45 # significa el punto de unión con el grupo L  
y  
R<sup>7</sup> significa hidrógeno, metilo o etilo,

50 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan independientemente entre sí un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalqueno C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-tio, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, amino, monoalquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino, dialquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino y acil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino

55 o  
dos restos R<sup>1</sup> y/o R<sup>2</sup> unidos a átomos de carbono adyacentes del anillo fenilo respectivo forman conjuntamente un grupo de fórmula -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CHF-O- o -O-CF<sub>2</sub>-O-,

n y o representan independientemente entre sí el número 0, 1 2 ó 3, y en el caso de que R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> aparezcan más de una vez, sus significados pueden ser idénticos o diferentes en cada caso,

60 R<sup>3</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, que puede estar sustituido con hidroxilo o amino

y

65 R<sup>4</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Son muy especialmente preferentes en el marco de la presente invención compuestos de fórmula (I) en la que

70

A representa O o NH,  
 L representa alcano C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-diilo, alqueno C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-diilo o un grupo de fórmula \*-L<sup>1</sup>-O-L<sup>2</sup>, en la que  
 \* significa el punto de unión con el grupo CHR<sup>3</sup> y  
 L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> significan independientemente entre sí alcano C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-diilo,

5

Z representa un grupo de la fórmula



10 en las que

#<sub>7</sub> significa el punto de unión con el grupo L y  
 R<sup>7</sup> significa hidrógeno, metilo o etilo,

15 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan independientemente entre sí un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquenilo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-tio, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, amino, monoalquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino, dialquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino y acil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino

20 dos restos R<sup>1</sup> y/o R<sup>2</sup> unidos a átomos de carbono adyacentes del anillo fenilo respectivo forman conjuntamente un grupo de fórmula -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CHF-O- o -O-CF<sub>2</sub>-O-,

n y o representan independientemente entre sí el número 0, 1 ó 2, y en el caso de que R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> aparezcan dos veces, sus significados pueden ser en cada caso idénticos o diferentes en cada caso,

25 R<sup>3</sup> representa hidrógeno, metilo o etilo

y

30 R<sup>4</sup> representa hidrógeno,

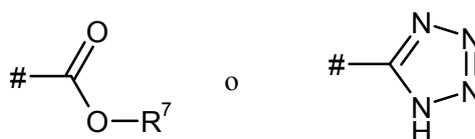
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

35 Son muy especialmente preferentes en el marco de la presente invención compuestos de fórmula (I) en la que

A representa O o NH,  
 L representa un grupo de fórmula \*-L<sup>1</sup>-N(CH<sub>3</sub>)-L<sup>2</sup>, en la que  
 \* significa el punto de unión con el grupo CHR<sup>3</sup> y  
 L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> significan independientemente entre sí alcano C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-diilo,

40

Z representa un grupo de la fórmula



45 en las que

#<sub>7</sub> significa el punto de unión con el grupo L y  
 R<sup>7</sup> significa hidrógeno, metilo o etilo,

50 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan independientemente entre sí un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquenilo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-tio, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, amino, monoalquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino, dialquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino y acil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino

55 dos restos R<sup>1</sup> y/o R<sup>2</sup> unidos a átomos de carbono adyacentes del anillo fenilo respectivo forman conjuntamente un grupo de fórmula -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CHF-O- o -O-CF<sub>2</sub>-O-,

n y o representan independientemente entre sí el número 0, 1 ó 2, y el caso en que R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> aparezcan dos veces, sus significados en cada caso pueden ser idénticos o diferentes en cada caso,

60

R<sup>3</sup> representa hidrógeno, metilo o etilo

y

65

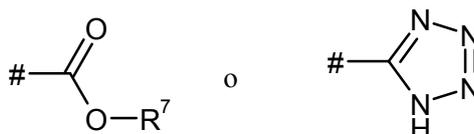
R<sup>4</sup> representa hidrógeno,  
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

5 Ante todo, se prefieren en el marco de la presente invención compuestos de fórmula (I) en la que

A representa O o NH,

10 L representa alcano C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-diilo, alqueno C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-diilo o un grupo de fórmula \*-L<sup>1</sup>-Q-L<sup>2</sup>, en la que  
\* significa el punto de unión con el grupo CHR<sup>3</sup>,  
L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> significan independientemente entre sí alcano C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-diilo y  
Q significa O o N(CH<sub>3</sub>),

15 Z representa un grupo de la fórmula



en las que

20 #<sub>7</sub> representa el punto de unión con el grupo L y  
R<sup>7</sup> representa hidrógeno, metilo o etilo,

R<sup>1</sup> representa un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, metilo, etilo, vinilo, trifluorometilo y metoxi,

25 R<sup>2</sup> representa un sustituyente seleccionado del grupo que comprende flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, n-propilo, vinilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, metiltio, etiltio, amino, metilamino y etilamino,

n y o representan independientemente entre sí el número 0, 1 ó 2,  
30 y en el caso de que R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> aparezcan dos veces, sus significados en cada caso pueden ser idénticos o diferentes,

R<sup>3</sup> representa hidrógeno, metilo o etilo

35 y

R<sup>4</sup> representa hidrógeno,  
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

40 Son de especial importancia en el marco de la presente invención los compuestos de fórmula (I) en la que

A representa O,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

45 Son también de especial importancia en el marco de la presente invención los compuestos de fórmula (I) en la que

L representa un grupo de fórmula \*-L<sup>1</sup>-Q-L<sup>2</sup>, en la que  
50 \* significa el punto de unión con el grupo CHR<sup>3</sup>,  
L<sup>1</sup> significa alcano C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-diilo,  
L<sup>2</sup> significa un enlace o alcano C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-diilo, que puede estar sustituido una o dos veces con flúor, y  
Q significa O o N-R<sup>6</sup>, en la que  
R<sup>6</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>,

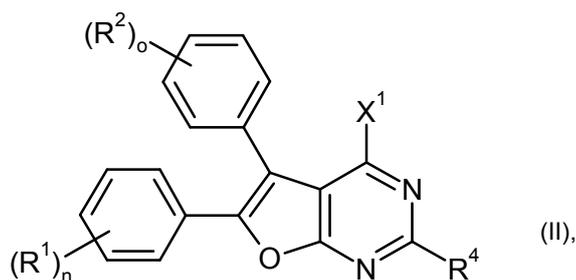
55 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Las definiciones de restos dadas en particular en las combinaciones o combinaciones preferentes de restos respectivas, se sustituyen también independientemente de las combinaciones de restos dadas respectivas por cualquier definición de restos de otras combinaciones.

60 Se prefieren muy especialmente combinaciones de dos o más de los intervalos preferentes anteriormente citados.

Es un objeto adicional de la invención un procedimiento para la preparación de los compuestos según la invención de fórmula (I), caracterizado porque

65 [A] se hacen reaccionar compuestos de fórmula (II)



en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, n y o tienen respectivamente los significados dados anteriormente

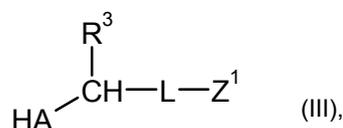
5

y

X<sup>1</sup> representa un grupo saliente como, por ejemplo, halógeno, especialmente cloro,

en presencia de una base, eventualmente en un disolvente inerte, con un compuesto de fórmula (III)

10



en la que A, L y R<sup>3</sup> tienen respectivamente los significados dados anteriormente

15

y

Z<sup>1</sup> representa ciano o un grupo de fórmula -[C(O)]<sub>y</sub>-COOR<sup>7A</sup>, en la que

y significa el número 0 ó 1

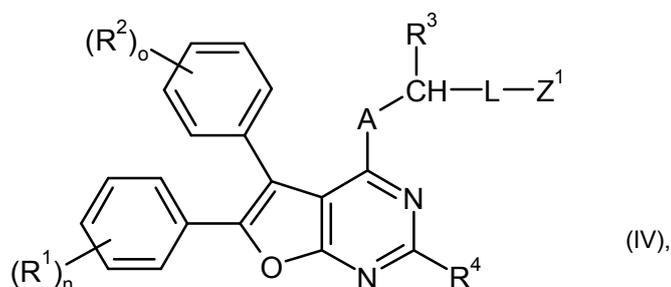
20

y

R<sup>7A</sup> significa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

25

dando compuestos de fórmula (IV)

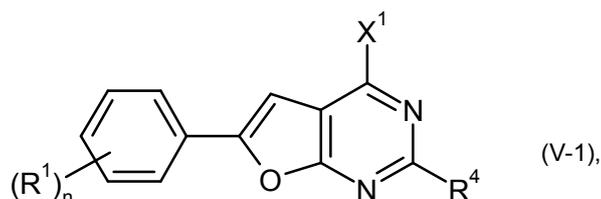


en la que A, L, Z<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, n y o tienen respectivamente los significados dados anteriormente,

30

o

[B] se hacen reaccionar compuestos de fórmula (V-1)

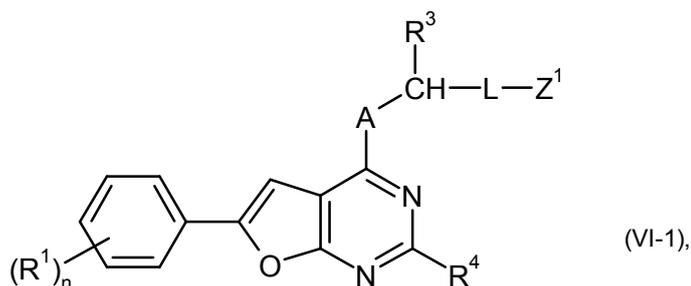


35

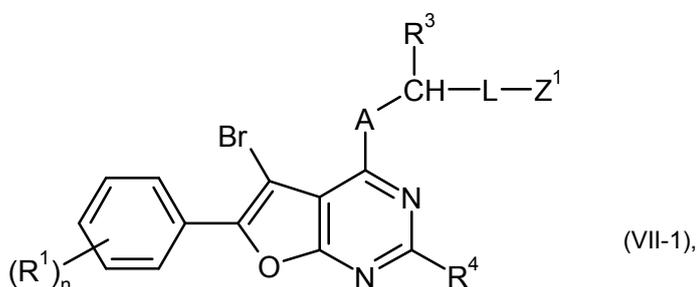
en la que R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, X<sup>1</sup> y n tienen respectivamente los significados dados anteriormente,

en presencia de una base, dado el caso en un disolvente inerte, con un compuesto de fórmula (III) dando compuestos de fórmula (VI-1)

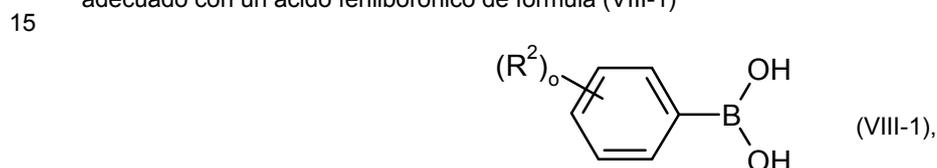
40



5 en la que A, L, Z<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y n tienen respectivamente los significados dados anteriormente,  
y después, se broman en un disolvente inerte, por ejemplo con *N*-bromosuccinimida, dando compuestos de fórmula (VII-1)

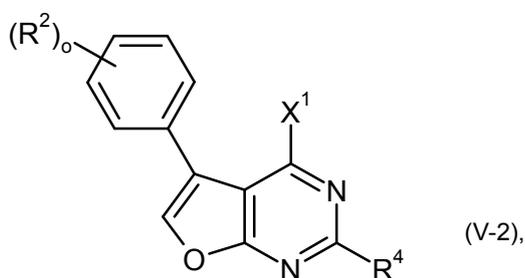


10 en la que A, L, Z<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y n tienen respectivamente los significados dados anteriormente,  
y a continuación se acoplan estos en un disolvente inerte en presencia de una base y un catalizador de paladio adecuado con un ácido fenilborónico de fórmula (VIII-1)

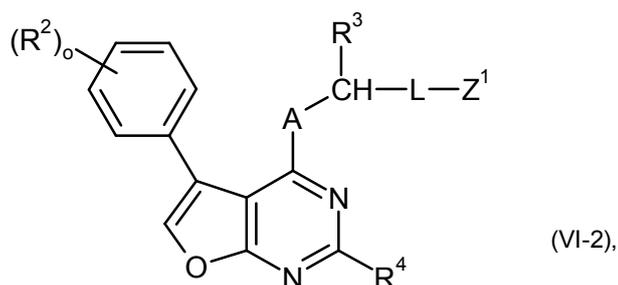


20 en la que R<sup>2</sup> y o tienen los significados dados anteriormente,  
dando compuestos de fórmula (IV)

o  
25 [C] se hacen reaccionar compuestos de fórmula (V-2)

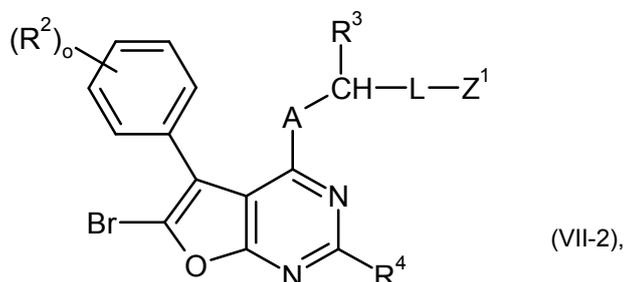


30 en la que R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, X<sup>1</sup> y o tienen respectivamente los significados dados anteriormente,  
en presencia de una base, dado el caso en un disolvente inerte, con un compuesto de fórmula (III) dando compuestos de fórmula (VI-2)



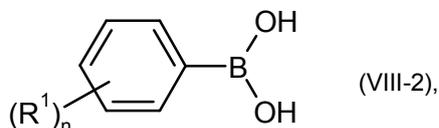
en la que A, L, Z<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y o tienen respectivamente los significados dados anteriormente,

5 y después se broman en un disolvente inerte, por ejemplo con *N*-bromosuccinimida, dando compuestos de fórmula (VII-2)



10 en la que A, L, Z<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y o tienen respectivamente los significados dados anteriormente,

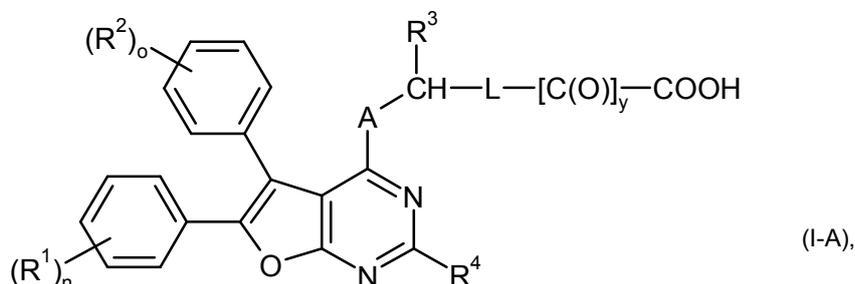
y a continuación se acoplan estos en un disolvente inerte en presencia de una base y un catalizador de paladio adecuado con un ácido fenilborónico de fórmula (VIII-2)



15 en la que R<sup>1</sup> y n tienen los significados dados anteriormente,

dando compuestos de fórmula (IV),

20 y los compuestos resultantes en cada caso de fórmula (IV) se transforman después mediante hidrólisis del grupo éster o ciano Z<sup>1</sup> en los ácidos carboxílicos de fórmula (I-A)



25 en la que A, L, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, n, o e y tienen respectivamente los significados dados anteriormente,

y se hacen reaccionar estos dado el caso con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos hasta sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

30 Son disolventes inertes para las etapas del procedimiento (II) + (III) → (IV), (V-1) + (III) → (VI-1) y (V-2) + (III) → (VI-2), por ejemplo, éteres como dietiléter, metil-*tert*-butiléter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, hidrocarburos halogenados como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano, tricloroetano, tetracloroetano, tricloroetileno, clorobenceno o clorotolueno, u otros disolventes como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropileno urea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP) o acetonitrilo. Es igualmente

posible usar mezclas de los disolventes citados. Se usan preferentemente tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o mezclas de estos.

5 Dado el caso, pueden llevarse a cabo las etapas del procedimiento (II) + (III) → (IV), (V-1) + (III) → (VI-1) y (V-2) + (III) → (VI-2) también sin disolvente.

10 Como bases para las etapas del procedimiento (II) + (III) → (IV), (V-1) + (III) → (VI-1) y (V-2) + (III) → (VI-2) son adecuadas bases inorgánicas u orgánicas convencionales. Pertenecen a ellas preferentemente hidróxidos alcalinos como, por ejemplo, hidróxido de litio, sodio o potasio, carbonatos alcalinos o alcalinotérreos como carbonato de litio, sodio, potasio, calcio o cesio, alcoholatos alcalinos como *tert*-butilato de sodio o potasio, hidruros alcalinos como hidruro de sodio o potasio, amiduros como amiduro de bis(trimetilsilil)amiduro de litio o potasio o diisopropilamiduro de litio, compuestos organometálicos como butil-litio o fenil-litio, o aminas orgánicas como trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metiletilpiperidina, *N,N*-diisopropiletilamina o piridina.

15 En caso de reacción con derivados de alcohol [A en (III) = O], son también apropiadas bases de fosfaceno (denominadas "bases de Schwesinger") como, por ejemplo, P2-*tert*-Bu o P4-*tert*-Bu [véase, por ejemplo, R. Schwesinger, H. Schlemper, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 26, 1167 (1987); T. Pietzonka, D. Seebach, Chem. Ber. 124, 1837 (1991)].

20 Para la reacción con derivados de amina [A en (III) = N], se usan preferentemente como base aminas terciarias como, especialmente, *N,N*-diisopropiletilamina. Dado el caso, sin embargo, estas reacciones pueden realizarse también usando un exceso del componente amino (III) sin adición de una base auxiliar. Para reacción con derivados de alcohol [A en (III) = O], se prefieren carbonato de potasio o cesio o las bases de fosfaceno P2-*tert*-Bu y P4-*tert*-Bu.

25 Las etapas del procedimiento (II) + (III) → (IV), (V-1) + (III) → (VI-1) y (V-2) + (III) → (VI-2) pueden llevarse a cabo ventajosamente dado el caso con adición de un éter corona.

30 En una variante de procedimiento, las reacciones (II) + (III) → (IV), (V-1) + (III) → (VI-1) y (V-2) + (III) → (VI-2) se pueden llevar a cabo en una mezcla bifásica compuesta por una solución acuosa de hidróxido alcalino como base y uno de los hidrocarburos o hidrocarburos halogenados anteriormente citados como disolvente adicional, usando un catalizador de transferencia de fase como hidrogenosulfato de tetrabutilamonio o bromuro de tetrabutilamonio.

35 Las etapas del procedimiento (II) + (III) → (IV), (V-1) + (III) → (VI-1) y (V-2) + (III) → (VI-2) se realizan haciendo reaccionar derivados de amina [A en (III) = N] en general en un intervalo de temperatura de +50 °C a +150 °C. En la reacción con derivados de alcohol [A en (III) = O], se llevan a cabo las reacciones en general en un intervalo de temperatura de -20 °C a +120 °C, preferentemente a de 0 °C a +60 °C.

40 La bromación en las etapas del procedimiento (VI-1) → (VII-1) o (VI-2) → (VII-2) se lleva a cabo preferentemente en un hidrocarburo halogenado como disolvente, especialmente en tetraclorometano, en un intervalo de temperatura de +50 °C a +100 °C. Como agente de bromación, son adecuados bromo elemental, así como especialmente *N*-bromosuccinimida (NBS), dado el caso con adición de  $\alpha,\alpha'$ -azobis(isobutironitrilo) (AIBN) como iniciador.

45 Los disolventes inertes para las etapas (VII-1) + (VIII-1) → (IV) y (VII-2) + (VIII-2) → (IV) son, por ejemplo, alcoholes como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol o *tert*-butanol, éteres como dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo o también agua. Es igualmente posible usar mezclas de los disolventes citados. Es preferente una mezcla de dimetilsulfóxido y agua.

50 Son adecuadas como bases para las etapas del procedimiento (VII-1) + (VIII-1) → (IV) y (VII-2) + (VIII-2) → (IV) bases inorgánicas convencionales. Pertenecen a ellas, especialmente, hidróxidos alcalinos como, por ejemplo, hidróxido de litio, sodio o potasio, hidrogenocarbonatos alcalinos como hidrogenocarbonato de sodio o potasio, carbonatos alcalinos o alcalinotérreos como carbonato de litio, sodio, potasio, calcio o cesio, o hidrogenofosfatos alcalinos como hidrogenofosfato de disodio o dicalcio. Se usan preferentemente carbonato de sodio o potasio.

55 Son adecuados como catalizador de paladio para las etapas del procedimiento (VII-1) + (VIII-1) → (IV) y (VII-2) + (VIII-2) → (IV) ["acoplamiento de Suzuki"], por ejemplo, paladio sobre carbón activo, acetato de paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), cloruro de bis(acetonitrilo)paladio (II) y complejo [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio y (II)-diclorometano [véase, por ejemplo, J. Hassan y col., Chem. Rev. 102, 1359-1469 (2002)].

60 Las reacciones (VII-1) + (VIII-1) → (IV) y (VII-2) + (VIII-2) → (IV) se llevan a cabo en general en un intervalo de temperatura de +20 °C a +150 °C, preferentemente a +50 °C a +100 °C.

65 La hidrólisis del grupo éster o nitrilo Z<sup>1</sup> en la etapa del procedimiento (IV) → (I-A) se realiza según procedimientos convencionales, tratando el éster o nitrilo con ácidos o bases en disolventes inertes, transformándose en último lugar las sales formadas inicialmente mediante tratamiento con ácido en los ácidos carboxílicos libres. En el caso de éster *tert*-butílico, la escisión de éster se realiza con ácidos.

70 Son adecuados como disolventes inertes para estas reacciones agua o los disolventes orgánicos convencionales para la escisión de éster. Pertenecen a ellos, preferentemente, alcoholes como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol o *tert*-butanol, o éteres como dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano o glicoldimetiléter, u otros disolventes como acetona, diclorometano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido. Es igualmente posible usar mezclas de los disolventes citados. En el caso de una hidrólisis básica de éster, se usan preferentemente mezclas de agua con dioxano, tetrahidrofurano, metanol y/o etanol, en la hidrólisis de nitrilo preferentemente agua y/o *n*-propanol. En

75

el caso de reacción con ácido trifluoroacético, se usa preferentemente diclorometano y en el caso de reacción con ácido clorhídrico, preferentemente tetrahidrofurano, dietiléter, dioxano o agua.

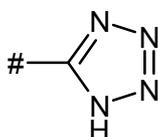
5 Son adecuadas como bases las bases inorgánicas convencionales. Pertenecen a ellas, preferentemente, hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos como, por ejemplo, hidróxido de sodio, litio, potasio o bario, o carbonatos alcalinos o alcalinotérreos como carbonato de sodio, potasio o calcio. Son especialmente preferentes hidróxido de sodio o litio.

10 Son adecuados como ácidos para la escisión de éster en general, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido trifluorometanosulfónico o sus mezclas, con adición de agua. Son preferentes ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético en el caso de éster *terc*-butílico, y ácido clorhídrico en el caso de éster metílico.

15 La escisión de éster se realiza en general en un intervalo de temperatura de 0 °C a +100 °C, preferentemente a +0 °C a +50 °C. La hidrólisis de nitrilo se lleva a cabo en general en un intervalo de temperatura de +50 °C a +150 °C, preferentemente a +80 °C a +120 °C.

Las reacciones citadas pueden llevarse a cabo a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo, de 50 a 500 kPa). En general, se trabaja en cada caso a presión normal.

20 Los compuestos según la invención de fórmula (I) en la que Z representa un grupo de fórmula



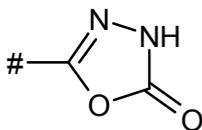
25 pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula (IV), en la que Z<sup>1</sup> representa ciano, en un disolvente inerte con una azida alcalina en presencia de cloruro de amonio o con trimetilsilazida en presencia de un catalizador.

30 Los disolventes inertes para esta reacción son, por ejemplo, éteres como dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo u otros disolventes como dimetilsulfóxido, dimetilformamida, *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU) o *N*-metilpirrolidona (NMP). Es igualmente posible usar mezclas de los disolventes citados. Preferentemente se usa tolueno.

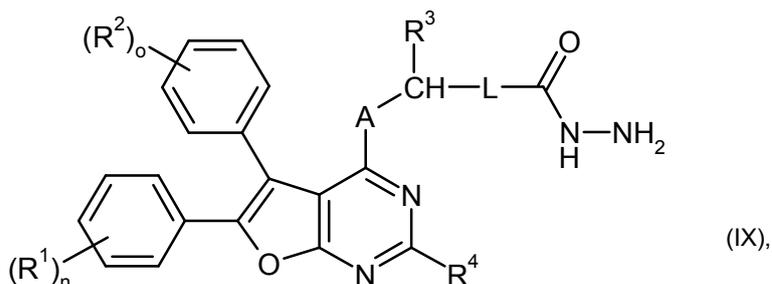
35 Como reactivo azida es especialmente adecuada la azida de sodio en presencia de cloruro de amonio o trimetilsilazida. La última reacción puede llevarse a cabo ventajosamente en presencia de un catalizador. Para ello, son adecuados especialmente compuestos como óxido de di-*n*-butilestaño, trimetilaluminio o bromuro de cinc. Se prefiere usar trimetilsilazida en combinación con óxido de di-*n*-butilestaño.

40 La reacción se lleva a cabo en general en un intervalo de temperatura de +50 °C a +150 °C, preferentemente a +60 °C a +110 °C. La reacción puede llevarse a cabo a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo, 50 a 500 kPa). En general, se trabaja a presión normal.

Los compuestos según la invención de fórmula (I) en la que Z representa un grupo de fórmula



45 pueden prepararse convirtiendo en primer lugar compuestos de fórmula (IV), en la que Z<sup>1</sup> representa metoxi- o etoxicarbonilo, en un disolvente inerte con hidrazina, en compuestos de fórmula (IX)

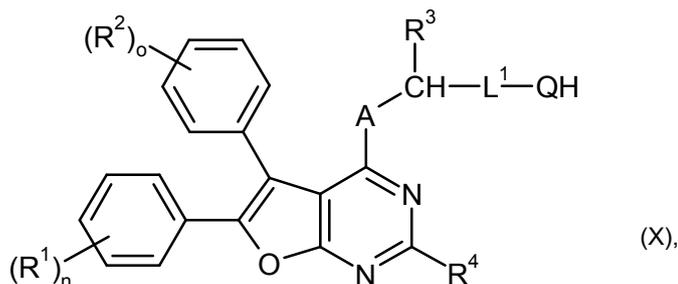


50 en la que A, L, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, n y o tienen respectivamente los significados dados anteriormente, y haciéndolos reaccionar después en un disolvente inerte con fosgeno o un equivalente de fosgeno como, por

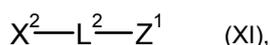
ejemplo, *N,N'*-carbonildiimidazol.

Son especialmente adecuados como disolventes inertes para la primera etapa de esta secuencia de reacciones alcoholes como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o *tert*-butanol, o éteres como dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter. Es igualmente posible usar mezclas de estos disolventes. Se prefiere usar una mezcla de metanol y tetrahidrofurano. La segunda etapa de reacción se lleva a cabo preferentemente en un éter, especialmente en tetrahidrofurano. Las reacciones se realizan en un intervalo de temperatura de 0 °C a +70 °C a presión normal.

Los compuestos según la invención de fórmula (I) en la que L representa un grupo de fórmula \*-L<sup>1</sup>-Q-L<sup>2</sup>, en la que L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup> y Q tienen el significado dado anteriormente, pueden prepararse como alternativa también transformando compuestos de fórmula (X)



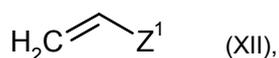
en la que A, L<sup>1</sup>, Q, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, n y o tienen respectivamente los significados dados anteriormente, en presencia de una base, eventualmente en un disolvente inerte, con un compuesto de fórmula (XI)



en la que L<sup>2</sup> y Z<sup>1</sup> tienen los significados dados anteriormente

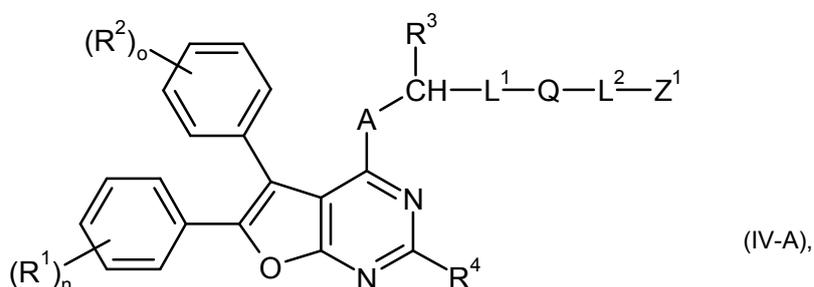
y

X<sup>2</sup> representa un grupo saliente como, por ejemplo, halógeno, mesilato o tosilato, o en el caso de que L<sup>2</sup> represente -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, con un compuesto de fórmula (XII)



en la que Z<sup>1</sup> tiene el significado dado anteriormente,

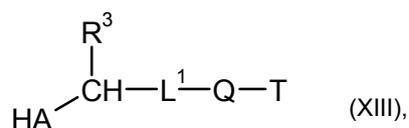
en compuestos de fórmula (IV-A)



en la que A, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, Q, Z<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, n y o tienen respectivamente los significados dados anteriormente,

y se hacen reaccionar estos después correspondientemente a los procedimientos descritos anteriormente.

Los compuestos de fórmula (X) pueden obtenerse a partir de un compuesto de fórmula (II), (V-1) o (V-2) mediante reacción catalizada con base con un compuesto de fórmula (XIII)



en la que A, L<sup>1</sup>, Q y R<sup>3</sup> tienen respectivamente los significados dados anteriormente

5 y

T representa hidrógeno o un grupo protector de O o N temporal,

10 así como la correspondiente reacción adicional análoga a las variantes de procedimiento descritas anteriormente [B] o [C], y en el caso de la secuencia de reacción (V-1) o (V-2) → (IV-A), puede variarse también la sucesión de las etapas de procedimiento individuales en caso conveniente, (véanse también los esquemas de reacción 2-8 siguientes).

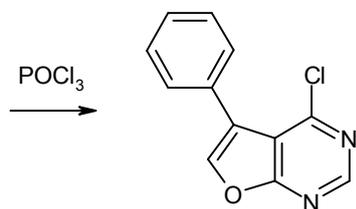
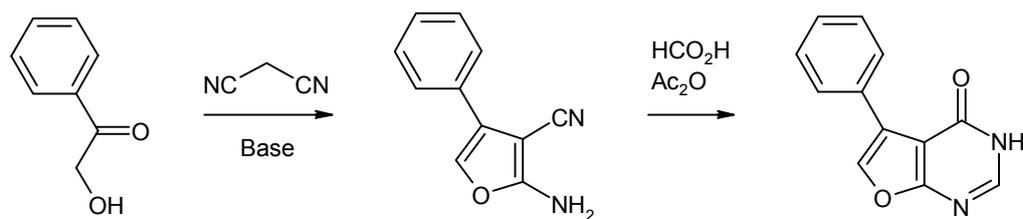
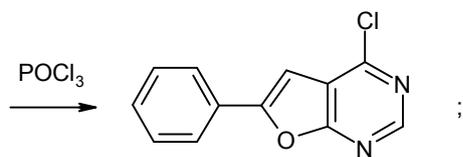
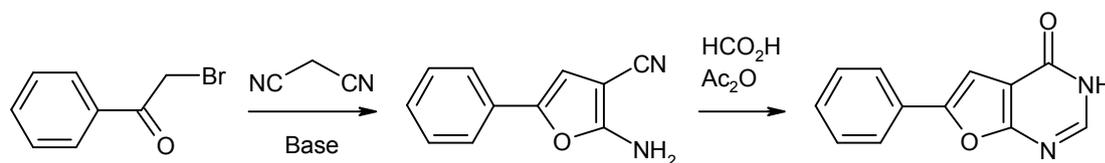
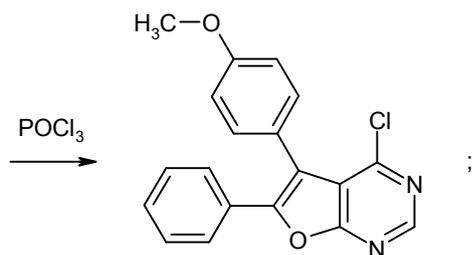
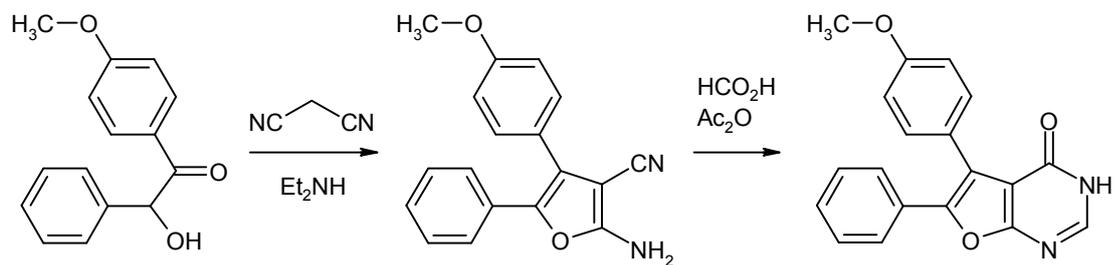
15 De modo análogo, para las etapas del procedimiento (X) + (XI) o (XII) → (IV-A) y (II) + (XIII) → (X), se usan los parámetros de reacción descritos para las reacciones (II) + (III) → (IV), (V-1) + (III) → (VI-1) o (V-2) + (III) → (VI-2), como disolventes, bases y temperaturas de reacción.

20 Los compuestos de fórmulas (II), (III), (V-1), (VIII-1), (V-2), (VIII-2), (XI), (XII) y (XIII) están disponibles comercialmente, son conocidos por la literatura o pueden prepararse por analogía con procedimientos conocidos de la literatura (véase, por ejemplo, el documento WO 03/018589; véase también el esquema de reacción 1).

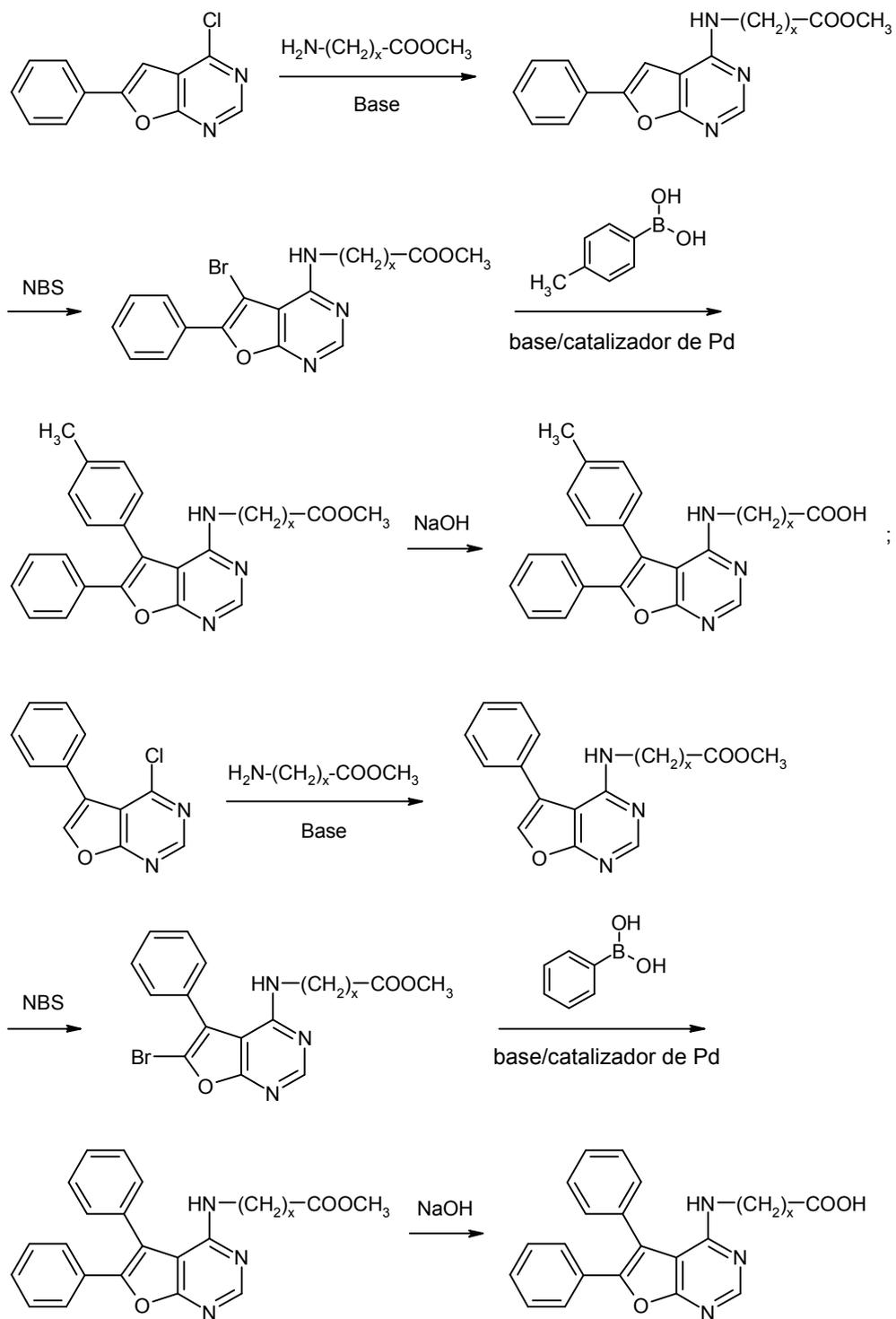
La preparación de los compuestos según la invención puede ilustrarse mediante los siguientes esquemas de síntesis:

25

Esquema 1

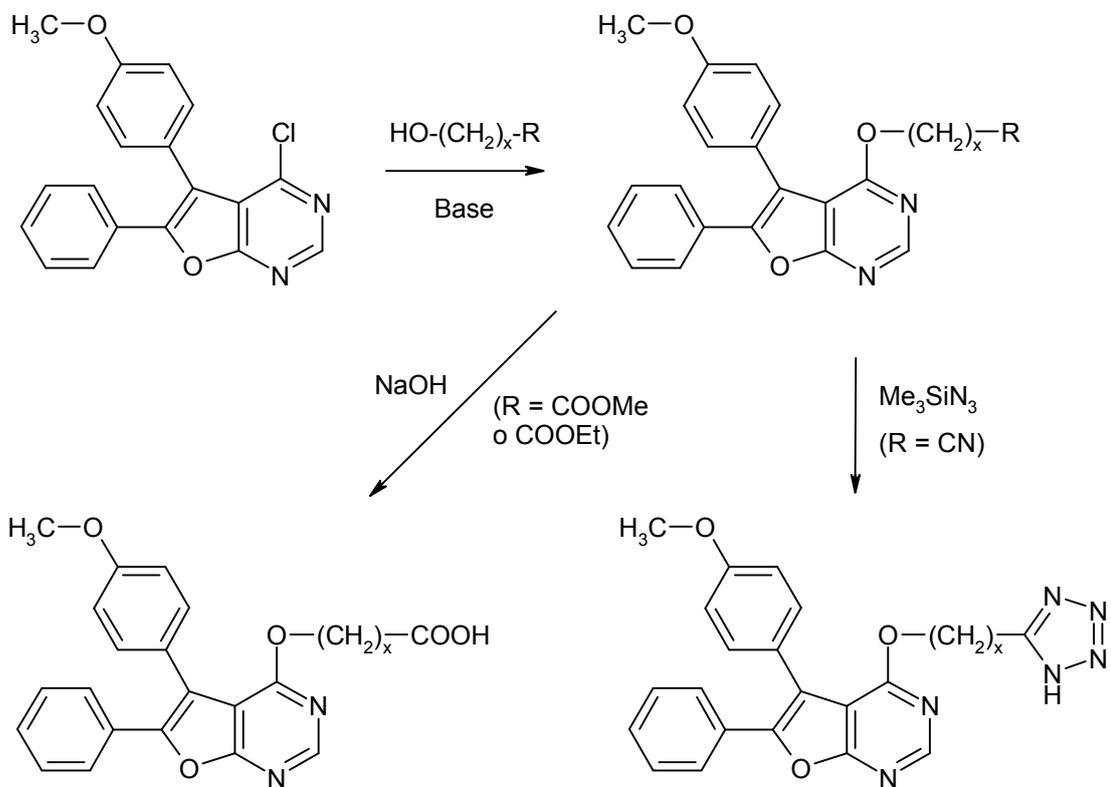


Esquema 2



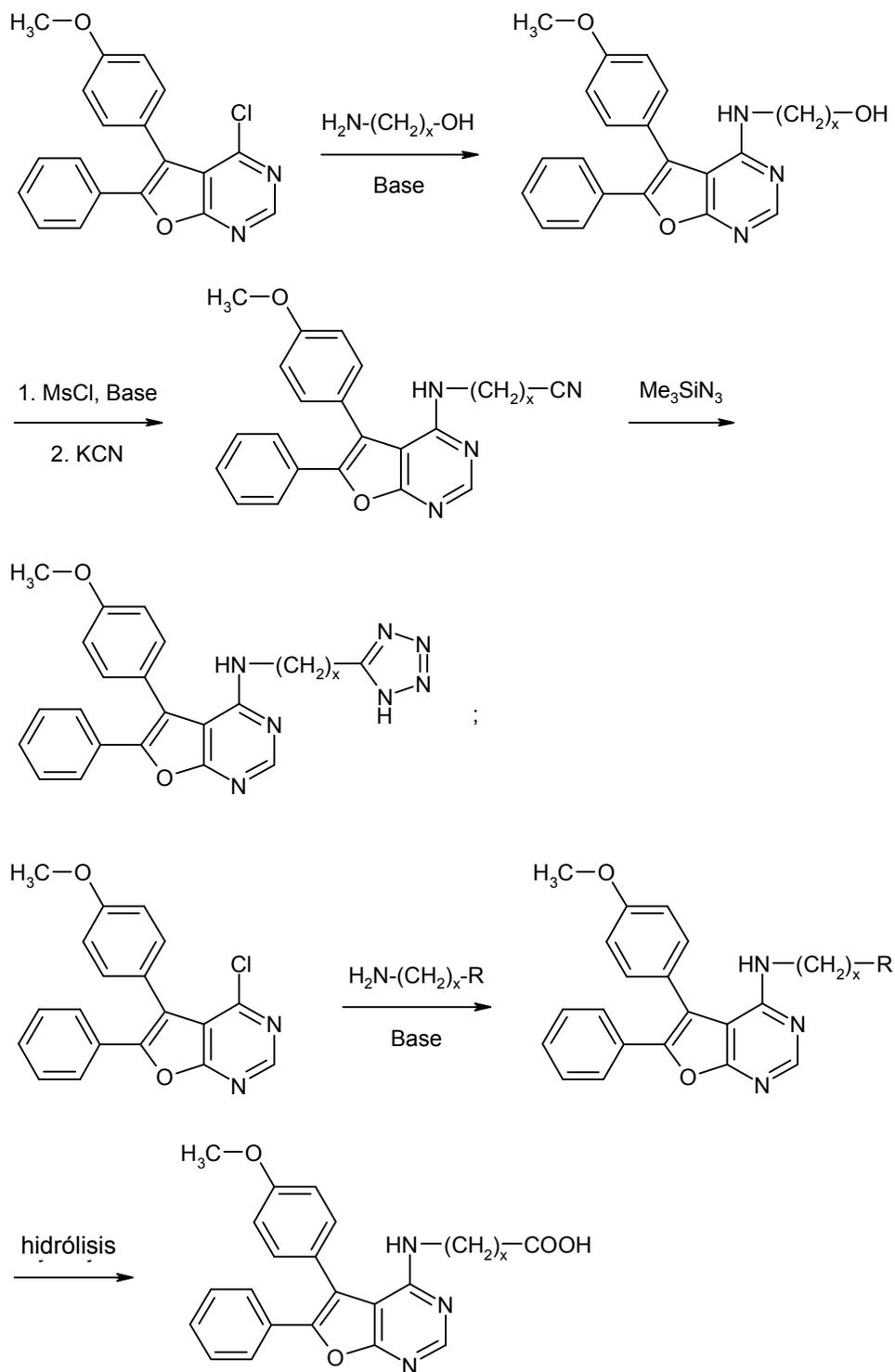
5 [x = 2-8].

Esquema 3



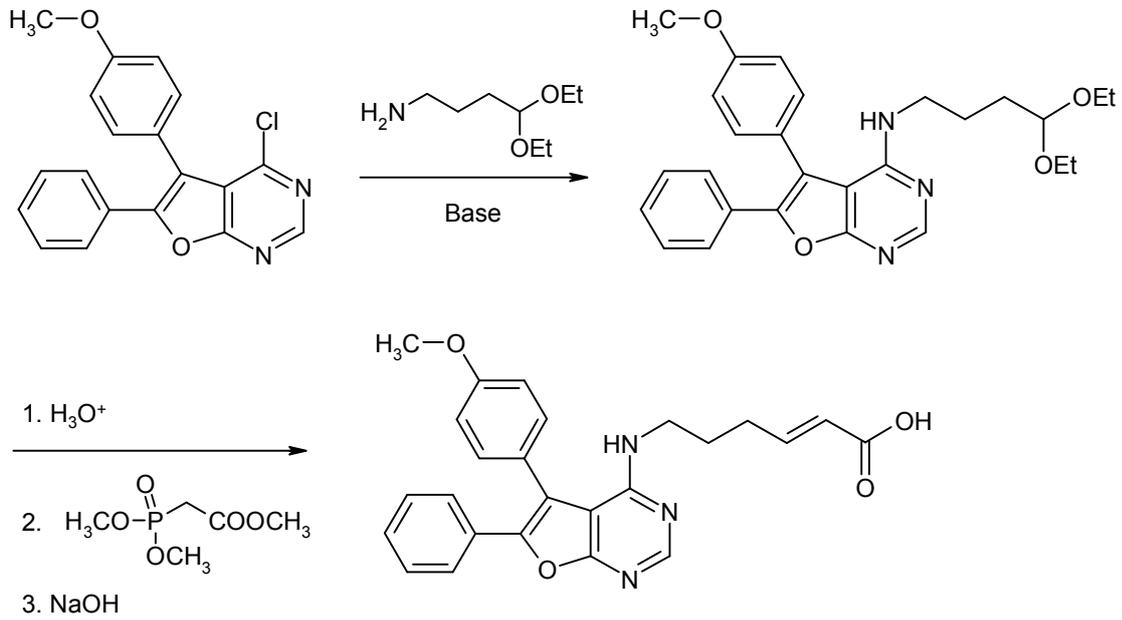
5 [x = 2-8; R = COOMe, COOEt o CN].

Esquema 4



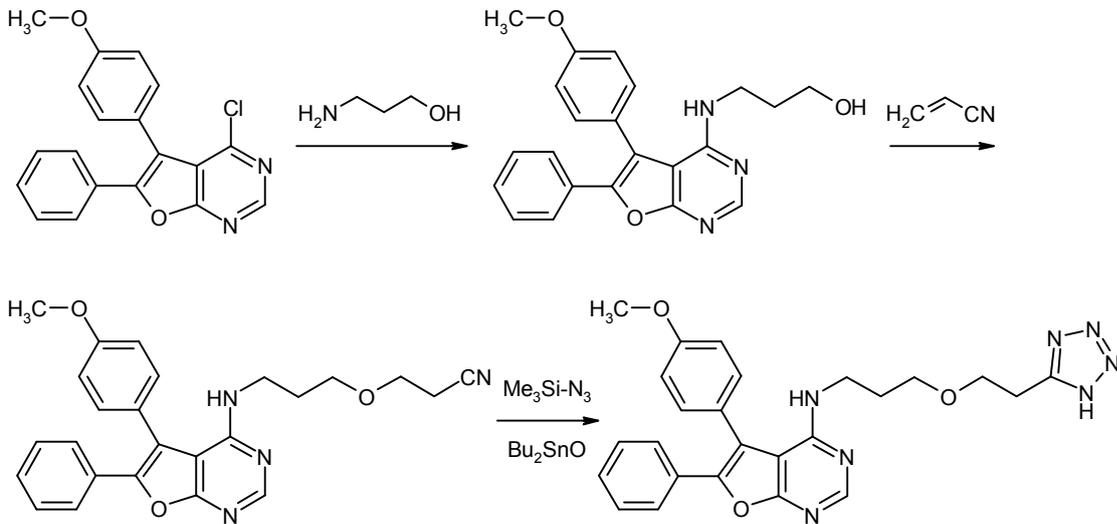
5 [x = 2-8; R = COOMe, COOEt o CN].

Esquema 5



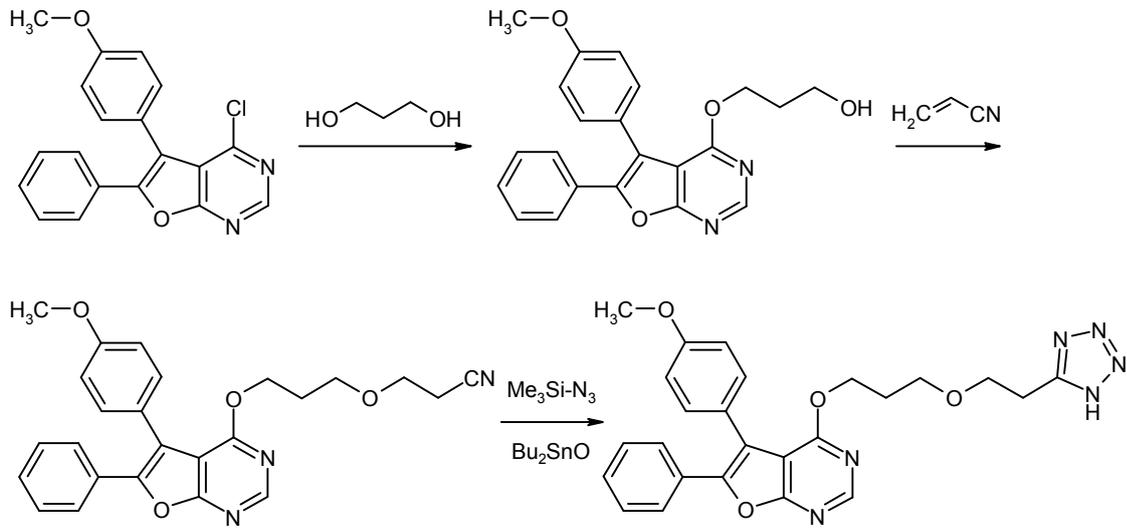
5

Esquema 6



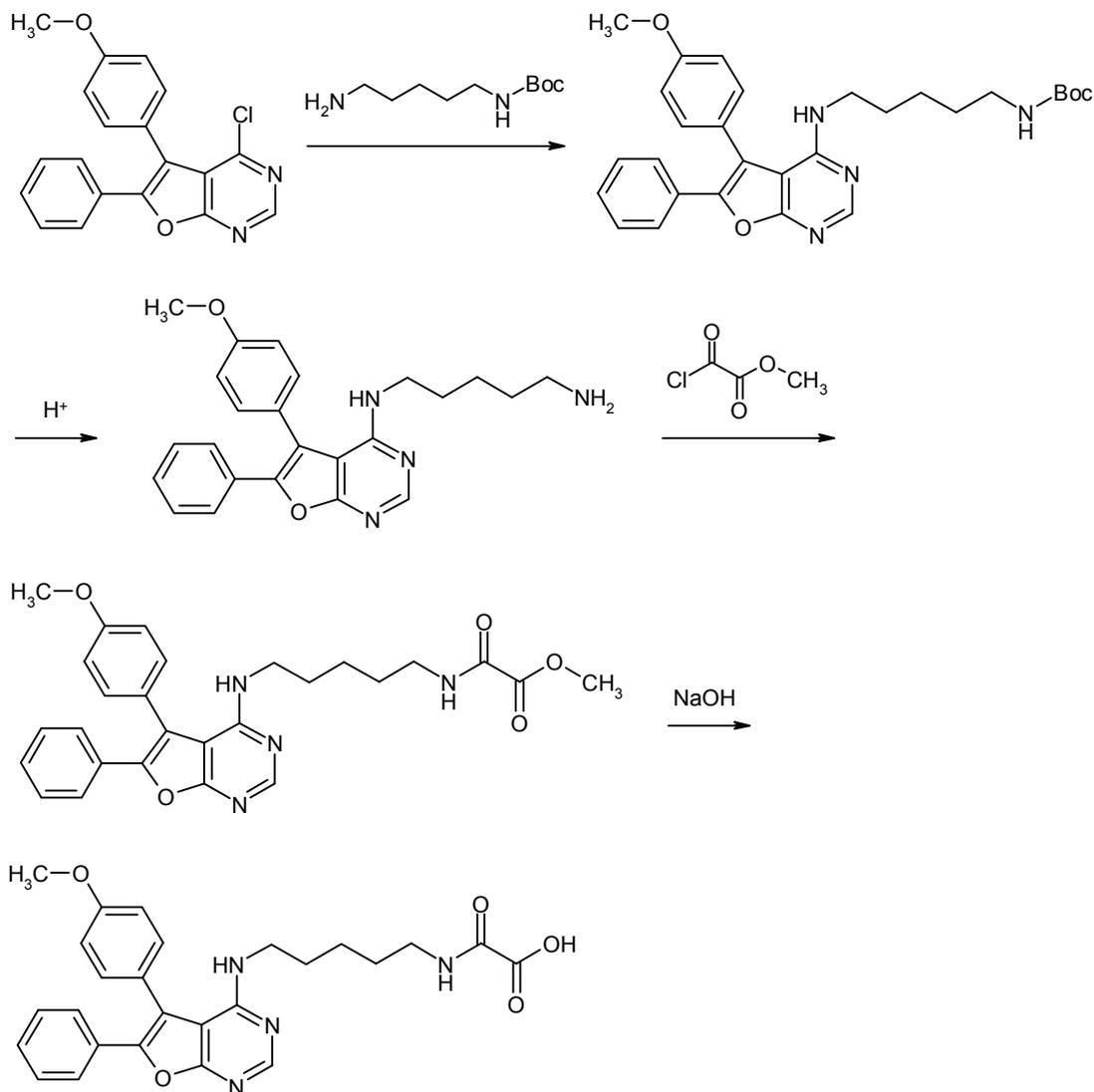
10

## Esquema 7



5

## Esquema 8



5 Los compuestos según la invención poseen propiedades farmacológicas valiosas y pueden usarse para la prevención y el tratamiento de enfermedades en seres humanos y animales.

10 Son especialmente adecuados para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares como, por ejemplo, angina de pecho estable e inestable, enfermedades vasculares periféricas y cardíacas, hipertensión sanguínea e insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar, alteraciones circulatorias periféricas, para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades tromboembólicas e isquemias como infarto de miocardio, apoplejía, ataques transitorios e isquémicos, así como hemorragias subaracnoideas, y para la reducción de la reestenosis como, por ejemplo, después de terapias trombolíticas, angioplastias percutáneas-transluminales (PTA), coronangioplastias (PTCA) y cirugía de derivación.

15 Además, los compuestos según la invención pueden usarse para el tratamiento de arteriosclerosis, hepatitis, enfermedades asmáticas, enfermedades respiratorias crónico-obstructivas (EPOC), enfermedades pulmonares fibrosantes como fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y SDRA, enfermedades vasculares inflamatorias como esclerodermia y lupus eritematoso, insuficiencia renal, artritis y osteoporosis.

20 Además, los compuestos según la invención pueden usarse para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades cancerosas, especialmente de tumores con metástasis.

25 Además, los compuestos según la invención pueden usarse también como aditivo para medio de conservación de un transplante de órgano como, por ejemplo riñones, pulmones, corazón o células insulares.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos según la invención para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, especialmente de las enfermedades anteriormente citadas.

30 Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos según la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, especialmente de las enfermedades

anteriormente citadas.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, especialmente de las enfermedades citadas anteriormente, usando una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos según la invención.

Los compuestos según la invención pueden usarse solos o dado el caso en combinación con otros principios activos. Otro objeto adicional de la presente invención son fármacos que contienen al menos uno de los compuestos según la invención y uno o más de otros principios activos, especialmente para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades anteriormente citadas. Como principios activos de combinación adecuados se citan, por ejemplo y preferentemente:

- nitratos orgánicos y donantes de NO como, por ejemplo, nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1, así como NO inhalado;
- compuestos que inhiben la degradación de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) y/o monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) como, por ejemplo, inhibidores de las fosfodiesterasas (PDE) 1, 2, 3, 4 y/o 5, especialmente inhibidores de PDE5 como sildenafil, vardenafil y tadalafil;
- estimulantes de guanilatociclasa independientes de NO, pero dependientes de hemo, especialmente como los compuestos descritos en los documentos WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 y WO 03/095451;
- activadores de guanilatociclasa independientes de NO y hemo, especialmente como los compuestos descritos en los documentos WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 y WO 02/070510;
- compuestos que inhiben la elastasa neutrófila humana como, por ejemplo, Sivelestat o DX-890 (Reltran);
- compuestos que inhiben la cascada de transducción de señal como, por ejemplo, inhibidores de tirosina quinasa y/o serina/treonina quinasa, especialmente imatinib, gefitinib, erlotinib, sorafenib y sunitinib;
- compuestos que influyen en el metabolismo energético del corazón como, por ejemplo y preferentemente, etomoxir, dicloroacetato, ranolazina o trimetazidina;
- agentes de acción antitrombótica, por ejemplo y preferentemente, del grupo de inhibidores de la agregación de trombocitos, de anticoagulantes o de sustancias profibrinolíticas;
- principios activos reductores de la presión sanguínea, por ejemplo y preferentemente, del grupo de antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueantes de receptores alfa, bloqueantes de receptores beta, antagonistas de receptor de mineralocorticoide, inhibidores de quinasa ro, así como diuréticos; y/o
- principios activos que alteran el metabolismo de grasas, por ejemplo y preferentemente, del grupo de agonistas de receptor tiroideo, inhibidores de colesterol sintasa como, por ejemplo y preferentemente, inhibidores de HMG-CoA reductasa o escualeno sintasa, inhibidores de ACAT, inhibidores de CETP, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma- y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de lipasa, adsorbentes poliméricos de ácido biliar, inhibidores de la reabsorción de ácido biliar y antagonistas de lipoproteína (a).

Se entiende por “agentes de acción antitrombótica” preferentemente compuestos del grupo de inhibidores de la agregación de trombocitos, anticoagulantes o sustancias profibrinolíticas.

En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de la agregación de trombocitos como, por ejemplo y preferentemente, aspirina, clopidogrel, ticlopidina o dipyridamol.

En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de trombina como, por ejemplo y preferentemente, ximelagatrán, melagatrán, bivalirudina o clexano.

En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un antagonista de GPIIb/IIIa como, por ejemplo y preferentemente, tirofiban o abciximab.

En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de factor Xa como, por ejemplo y preferentemente, BAY 59-7939, DU-176b, fidexabán, razaxabán, fondaparinux, idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065<sup>a</sup>, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 o SSR-128428.

En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con heparina o un derivado de heparina de bajo peso molecular (BPM).

En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un antagonista de vitamina K como, por ejemplo y preferentemente, cumarina.

Por “agentes reductores de la presión sanguínea” se entiende preferentemente compuestos del grupo de antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueantes de receptores alfa, bloqueantes de receptores beta, antagonistas de receptor de mineralocorticoide, inhibidores de quinasa ro, así como diuréticos.

En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un antagonista de calcio como, por ejemplo y preferentemente, nifedipino, amlodipino, verapamilo o diltiazem.

En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un bloqueante de receptor alfa 1 como, por ejemplo y preferentemente, prazosina.

- 5 En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un bloqueante de receptor beta como, por ejemplo y preferentemente, propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazolol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol o bucindolol.
- 10 En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un antagonista de angiotensina AII como, por ejemplo y preferentemente, losartán, candesartán, valsartán, telmisartán o embursatan.
- 15 En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de ACE como, por ejemplo y preferentemente, enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril otrandopril.
- 20 En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un antagonista de endotelina como, por ejemplo y preferentemente, bosentano, darusentano, ambrisentano o sitaxsentano.
- 25 En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de renina como, por ejemplo y preferentemente, aliskireno, SPP-600 o SPP-800.
- En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un antagonista de receptor de mineralocorticoide como, por ejemplo y preferentemente, espironolactona o eplerenona.
- 30 En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de quinasa ro como, por ejemplo y preferentemente, fasudil, Y-27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095 o BA-1049.
- 35 En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un diurético como, por ejemplo y preferentemente, furosemida.
- Por "agentes que alteran el metabolismo de grasas" se entiende preferentemente compuestos del grupo de inhibidores de CETP, agonistas de receptor tiroideo, inhibidores de colesterol sintasa como inhibidores de HMG-CoA reductasa o escualeno sintasa, inhibidores de ACAT, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, adsorbentes poliméricos de ácido biliar, inhibidores de la reabsorción de ácido biliar, inhibidores de lipasa, así como antagonistas de lipoproteína (a).
- 40 En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de CETP como, por ejemplo y preferentemente, torcetrapib (CP-529 414), JJT-705 o vacuna de CETP (Avant).
- 45 En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un agonista de receptor tiroideo como, por ejemplo y preferentemente, D-tiroxina, 3,5,3'-triyodotironina (T3), CGS 23425 o Axitrome (CGS 26214).
- 50 En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa de la clase de las estatinas como, por ejemplo y preferentemente, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, cerivastatina o pitavastatina.
- 55 En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de escualeno sintasa como, por ejemplo y preferentemente, BMS-188494 o TAK-47.
- En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de ACAT como, por ejemplo y preferentemente, avasimiba, melinamida, pactimiba, eflucimiba o SMP-797.
- 60 En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de MTP como, por ejemplo y preferentemente, implitapida, BMS-201038, R-103757 o JTT-130.
- 65 En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un agonista de PPAR-gamma como, por ejemplo y preferentemente, pioglitazona o rosiglitazona.
- En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un agonista de PPAR-delta como, por ejemplo y preferentemente, GW 501516 o BAY 68-5042.
- 70 En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de la absorción de colesterol como, por ejemplo y preferentemente, ezetimiba, tiquesida o pamaquesida.
- 75 En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención con un inhibidor de lipasa como, por ejemplo y preferentemente, orlistat.

En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un adsorbente polimérico del ácido biliar como, por ejemplo y preferentemente, colestiramina, colestipol, colesolvam, CholestaGel o colestimida.

5 En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de la reabsorción de ácido biliar como, por ejemplo y preferentemente, inhibidores de ASBT (= IBAT) como, por ejemplo, AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 o SC-635.

10 En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un antagonista de lipoproteína (a) como, por ejemplo y preferentemente, gemcabeno de calcio (CI-1027) o ácido nicotínico.

15 Otro objeto de la presente invención son fármacos que contienen al menos un compuesto según la invención, habitualmente junto con uno o varios coadyuvantes inertes no tóxicos farmacéuticamente adecuados, así como su uso con los fines anteriormente citados.

20 Los compuestos según la invención pueden actuar de forma sistémica y/o local. Con este fin, pueden administrarse de modo adecuado como, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica o como implante o prótesis endovascular.

Para estos modos de administración, los compuestos según la invención pueden administrarse en formas de administración adecuadas.

25 Para administración oral, son adecuadas las formas de administración funcionales según el estado de la técnica que liberan los compuestos según la invención de forma rápida y/o modificada, que contienen los compuestos según la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo, con recubrimientos gastrorresistentes o de disolución retardada o insolubles, que controlan la liberación del compuesto según la invención), comprimidos o películas/oblas de disgregación rápida en la cavidad bucal, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, gránulos, aglomerados, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

30 La administración parenteral puede tener lugar evitando una etapa de reabsorción (por ejemplo, por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbar) o incluyendo una reabsorción (por ejemplo, por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para administración parenteral, son adecuadas como formas de administración, entre otras, preparados de inyección o infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

35 Para los demás modos de administración son adecuadas, por ejemplo, presentaciones farmacéuticas de inhalación (entre otras, inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas, soluciones o pulverizadores nasales, comprimidos, películas/oblas o cápsulas de aplicación lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparados auriculares u oculares, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo, emplastos), leches, pastas, espumas, polvos finos, implantes o prótesis endovasculares.

45 Es preferente la administración oral o parenteral, especialmente la administración oral.

Los compuestos según la invención pueden transformarse en las formas farmacéuticas citadas. Esto puede tener lugar de modo conocido mediante mezclado con coadyuvantes inertes no tóxicos farmacéuticamente adecuados. Entre estos coadyuvantes se cuentan, entre otros, vehículos (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o reticulantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitán), aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes como, por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos como, por ejemplo óxidos de hierro) y correctores del sabor y/o el olor.

50 En general, se ha mostrado ventajoso administrar en administración parenteral cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal para conseguir resultados eficaces. En administración oral, la dosificación asciende a aproximadamente 0,1 a 100 mg/kg, preferentemente a aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg, y de forma muy especialmente preferente a 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.

55 A pesar de ello, puede ser necesario apartarse de las cantidades citadas, si bien dependiendo del peso corporal, modo de aplicación, comportamiento individual frente al principio activo, tipo de preparado y momento en o intervalo con el que se realiza la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente con menos de la cantidad mínima anteriormente citada, mientras que en otros casos debe superarse el límite superior citado. En caso de administración de cantidades grandes, puede ser recomendable repartir éstas en varias tomas individuales a lo largo del día.

70 Los siguientes ejemplos de realización ilustran la invención. La invención no está limitada a los ejemplos.

Los datos porcentuales en los siguientes ensayos y ejemplos son, a menos que se indique otra cosa, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las relaciones de disolventes, relaciones de dilución y datos de concentración de soluciones líquido-líquido se refieren respectivamente al volumen.

75

**A. Ejemplos****Abreviaturas:**

abs.	absoluto
Ac	acetilo
Ac <sub>2</sub> O	anhídrido del ácido acético
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
Bu	butilo
c	concentración
TLC	cromatografía en capa fina
DCI	ionización química directa (en EM)
DIBAH	hidruro de diisobutilaluminio
DIEA	diisopropiletilamina ("base de Hünig")
DMAP	4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
d. t.	del valor teórico (en rendimiento)
ee	exceso enantiomérico
EI	ionización por choque electrónico (en EM)
ESI	ionización por electropulverización (en EM)
Et	etilo
Pf.	punto de fusión
CG	cromatografía de gases
sat.	saturado
h	hora(s)
HPLC	cromatografía líquida a alta presión
conc.	concentrado
LC-EM	cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas
Me	metilo
min	minuto(s)
Ms	metanosulfonilo (mesilo)
EM	espectroscopía de masas
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
RMN	espectroscopía de resonancia nuclear
Pd/C	paladio sobre carbón
rac.	racémico
FI	fase inversa (fase inversa en HPLC)
TA	temperatura ambiente
T <sub>R</sub>	tiempo de retención (en HPLC)
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

**5 Procedimientos de LC-EM, HPLC y CG:**Procedimiento 1 (HPLC):

10 Instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5 µm; eluyente A: 5 ml de HClO<sub>4</sub> (al 70 %) / litro de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 2 % de B → 0,5 min 2 % de B → 4,5 min 90 % de B → 6,5 min 90 % de B → 6,7 min 2 % de B → 7,5 min 2 % de B; flujo: 0,75 ml/min; temperatura de columna: 30 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 2 (LC-EM):

15 Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 2,5 min 30 % de A → 3,0 min 5 % de A → 4,5 min 5 % de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min → 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 3 (LC-EM):

25 Instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Series 1100; columna: Thermo Hypersil GOLD 3µ 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 100 % de A → 0,2 min 100 % de A → 2,9 min 30 % de A → 3,1 min 10 % de A → 5,5 min 10 % de A; horno: 50 °C; flujo: 0,8 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 4 (LC-EM):

30 Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; columna: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 2,5 min 30 % de A → 3,0 min 5 % de A → 4,5 min 5 % de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min → 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 5 (LC-EM):

Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Series 1100; columna: Phenomenex Synergi 2 $\mu$  Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A  $\rightarrow$  2,5 min 30 % de A  $\rightarrow$  3,0 min 5 % de A  $\rightarrow$  4,5 min 5 % de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min  $\rightarrow$  2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 208-400 nm.

#### Procedimiento 6 (HPLC):

Instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5  $\mu$ m; eluyente A: 5 ml de HClO<sub>4</sub> (al 70 %) / litro de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 2 % de B  $\rightarrow$  0,5 min 2 % de B  $\rightarrow$  4,5 min 90 % de B  $\rightarrow$  9 min 90 % de B  $\rightarrow$  9,2 min 2 % de B  $\rightarrow$  10 min 2 % de B; flujo: 0,75 ml/min; temperatura de columna: 30 °C; detección UV: 210 nm.

#### Procedimiento 7 (LC-EM):

Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Series 1100; columna: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A  $\rightarrow$  2 min 65 % de A  $\rightarrow$  4,5 min 5 % de A  $\rightarrow$  6 min 5 % de A; flujo: 2 ml/min; horno: 40 °C; detección UV: 208-400 nm.

#### Procedimiento 8 (LC-EM):

Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; columna: Phenomenex Gemini 3 $\mu$  30 mm x 3,00 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A  $\rightarrow$  2,5 min 30 % de A  $\rightarrow$  3,0 min 5 % de A  $\rightarrow$  4,5 min 5 % de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min  $\rightarrow$  2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

#### Procedimiento 9 (LC-EM):

Tipo de aparato de EM: Waters ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Merck Chromolith RP18e, 100 mm x 3 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A  $\rightarrow$  2 min 65 % de A  $\rightarrow$  4,5 min 5 % de A  $\rightarrow$  6 min 5 % de A; flujo: 2 ml/min; horno: 40 °C; detección UV: 210 nm.

#### Procedimiento 10 (LC-EM):

Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Series 1100; columna: Phenomenex Gemini 3 $\mu$ , 30 mm x 3,00 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A  $\rightarrow$  2,5 min 30 % de A  $\rightarrow$  3,0 min 5 % de A  $\rightarrow$  4,5 min 5 % de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min  $\rightarrow$  2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 208-400 nm.

#### Procedimiento 11 (LC-EM):

Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 100 mm x 4,6 mm; eluyente A: agua + 500  $\mu$ l de ácido fórmico al 50 % / l, eluyente B: acetonitrilo + 500  $\mu$ l de ácido fórmico al 50 % / l; gradiente: 0,0 min 10 % de B  $\rightarrow$  7,0 min 95 % de B  $\rightarrow$  9,0 min 95 % de B; flujo: 0,0 min 1,0 ml/min  $\rightarrow$  7,0 min 2,0 ml/min  $\rightarrow$  9,0 min 2,0 ml/min; horno: 35 °C; detección UV: 210 nm.

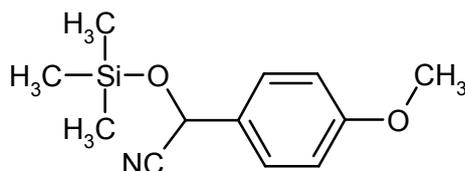
#### Procedimiento 12 (CG):

Instrumento: Micromass GCT, GC 6890; columna: Restek RTX-35, 15 m x 200  $\mu$ m x 0,33  $\mu$ m; flujo constante con helio: 0,88 ml/min; horno: 70 °C; entrada: 250 °C; gradiente: 70 °C, 30 °C/min  $\rightarrow$  310 °C (mantener 3 min).

### **Compuestos de partida e intermedios:**

#### **Ejemplo 1A**

(4-Metoxifenil)[(trimetilsilil)oxi]acetonitrilo



De modo análogo a las instrucciones de la literatura [J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1992, 2409-2417], se añade una solución de 221,88 g (2,236 mol) de cianuro de trimetilsililo en 25 l de benceno a una mezcla de 290,0 g (2130 mmol) de 4-metoxibenzaldehído y 1,156 g (3,622 mmol) de yoduro de cinc en 37,5 l de benceno a TA con enfriamiento durante aproximadamente 5 min. Se agita la mezcla durante 90 min a TA y después se concentra al vacío. Se purifica el residuo mediante filtración en columna en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 4:1). Se obtienen 442,4 g (88,3 % d. t.) del compuesto objetivo.

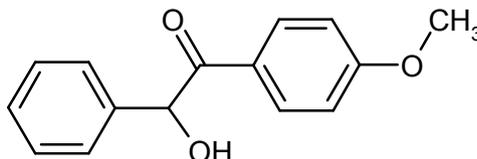
HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 3,76$  min

EM (DCI):  $m/z = 253$  ( $M+NH_4^+$ )

5 RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7,49$  (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 5,42 (s, 1H) 3,81 (s, 3H).

### Ejemplo 2A

10 2-Hidroxi-1-(4-metoxifenil)-2-feniletanona



15 Según el procedimiento de la literatura [J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1992, 2409-2417], se disuelven 292 ml (2,08 mol) de diisopropilamina en 3,6 l de 1,2-dimetoxietano y se enfría a  $-78$  °C. Se añaden 826 ml de solución de n-butil-litio (2,5 M en n-hexano, 2,066 mol) a menos de  $-60$  °C. Se sigue agitando la mezcla durante 15 min a  $< -60$  °C y después se añade gota a gota una solución de 442 g (1,877 mol) de (4-metoxifenil)[(trimetilsilil)oxi]acetoniitrilo en 1,41 l de 1,2-dimetoxietano a  $< -60$  °C. Después de agitar adicionalmente durante 30 min a  $-60$  °C, se añade una solución de 199,3 g (1,878 mol) de benzaldehído en 1,4 l de 1,2-dimetoxietano durante 20 min a  $-60$  °C. A continuación, se calienta lentamente la mezcla de reacción durante 4 h hasta TA. Se añaden 7 l de solución saturada de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con solución saturada de cloruro de amonio, se seca y se concentra al vacío. Se recoge el residuo en 7 l de dioxano y 5 l de metanol y se mezcla con 6 l de ácido clorhídrico 1 N. Se agita la mezcla durante 3 h a TA, después se añaden 3 l de solución saturada de cloruro de sodio y se extrae la mezcla con 6,5 l de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con 1,0 l de solución de hidróxido sódico 1 N y con solución saturada de cloruro de sodio, se seca y se concentra al vacío. Se recoge el residuo en 2 l de diisopropiléter, se separan por decantación los productos insolubles y se siembra con cristales. Se agita a TA durante 2 h la suspensión formada y después se separan los cristales por filtración con succión. Se lava con 300 ml de diisopropiléter y éter de petróleo y se seca al vacío. Se obtienen 236,8 g (47,8 % d. t.) del compuesto objetivo.

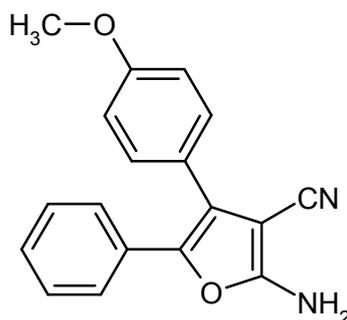
30 HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 4,23$  min

EM (DCI):  $m/z = 260$  ( $M+NH_4^+$ ), 243 ( $M+H^+$ )

35 RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7,92$  (d, 2H), 7,38-7,28 (m, 5H), 6,88 (d, 2H), 5,90 (d, 1H), 4,64 (d, 1H), 3,82 (s, 3H).

### Ejemplo 3A

40 2-Amino-4-(4-metoxifenil)-5-fenil-3-furonitrilo



45 Se disuelven en 470 ml de DMF 236 g (974 mmol) de 2-hidroxi-1-(4-metoxifenil)-2-feniletanona y 83,66 g (1266 mmol) de dinitrilo del ácido malónico y se añaden con enfriamiento en baño de hielo 86,6 ml (836,7 mmol) de dietilamina. Después de 1 h, se calienta la mezcla a TA y se sigue agitando durante 4 h a TA antes de añadir 2,5 l de agua y algunos cristales de siembra. Después de 30 min, se separa por decantación el agua sobrenadante y se sustituye por 1,25 l de agua fresca. Se agita la suspensión y se decanta de nuevo el agua sobrenadante. Se recoge el residuo cristalino pegajoso en acetato de etilo y después se concentra al vacío casi completamente. Se agita el residuo con 730 ml de diisopropiléter y se deja reposar la suspensión durante una noche a TA. Se separa después el sólido por filtración con succión y se seca al vacío. Se obtienen 211,5 g (57,6 % d. t.) del compuesto del título.

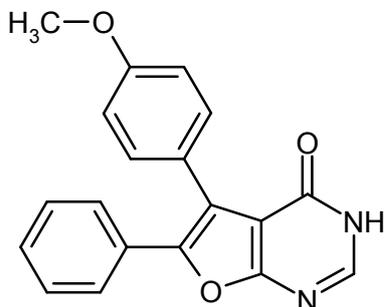
HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 4,60$  min

55 EM (DCI):  $m/z = 308$  ( $M+NH_4^+$ ), 291 ( $M+H^+$ )

RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7,39$ -7,33 (m, 5H), 7,28-7,18 (m, 3H), 6,93 (d, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).

**Ejemplo 4A**

5 5-(4-Metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona



10 Se añaden gota a gota a 0 °C 800 ml (21,21 mol) de ácido fórmico a 1.600 ml (16,96 mol) de anhídrido acético. Se agita la mezcla durante 30 min a 0 °C y después se añaden 211 g (727 mmol) de 2-amino-4-(4-metoxifenil)-5-fenil-3-furonitrilo. Se retira el enfriamiento y se calienta la mezcla; aproximadamente a 80 °C aparece desprendimiento de gases, que se detiene después de aproximadamente 3 h. Se agita en total 24 h a reflujo (temperatura de baño de aproximadamente 130 °C). Después de enfriar a TA, se agita durante 2 h a 10 °C y se separa por filtración el sólido formado. Se lava el residuo con dietiléter y se seca por evaporación a alto vacío. Se obtienen 135,6 g (58,6 % d. t.) del compuesto del título.

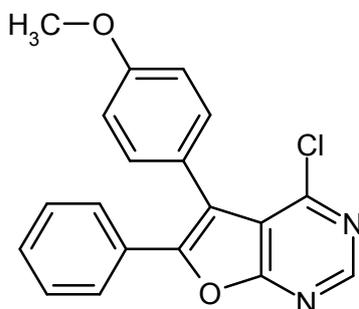
15 HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 4,38$  min

EM (DCI):  $m/z = 336$  ( $M+NH_4$ )<sup>+</sup>, 319 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 10,3$  (s a, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,58-7,53 (m, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,33-7,27 (m, 3H), 6,95 (d, 2H), 3,86 (s, 3H).

**Ejemplo 5A**

25 4-Cloro-5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-d]pirimidina



30 Se suspenden 135 g (424 mmol) de 5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona a TA en 675 ml (7241 mmol) de oxiclورو de fósforo y se calienta la mezcla a ebullición (desprendimiento de HCl). Después de 1 h, se enfría la solución oscura a TA y se añade gota a gota a una mezcla fuertemente agitada de 2,25 l de agua y 4,05 l de solución conc. de amoníaco (al 25 % en peso) (calentamiento a 55-75 °C, pH >9). Después terminada la adición, se enfría a TA y se extrae la mezcla tres veces con 1,0 l de diclorometano cada vez. Se secan las fases orgánicas combinadas y se concentran al vacío. Se agita el residuo con dietiléter y se seca a alto vacío. Se obtienen 134,4 g (94,1 % d. t.) del compuesto del título.

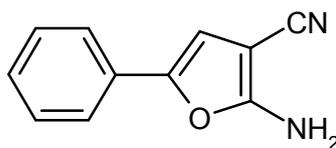
35 HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 4,96$  min

40 EM (DCI):  $m/z = 354$  ( $M+NH_4$ )<sup>+</sup>, 337 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8,76$  (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,40-7,30 (m, 5H), 7,03 (d, 2H), 3,90 (s, 3H).

**Ejemplo 6A**

45 2-Amino-5-fenil-3-furonitrilo



Se añaden gota a gota 68,6 ml (663 mmol) de dietilamina a una mezcla de 60,0 g (301 mmol) de bromoacetofenona y 25,89 g (391,86 mmol) de dinitrilo del ácido malónico en 130 ml de DMF a TA (se precisa enfriamiento para mantener la temperatura). Hacia el final de la adición, se retira el enfriamiento, se agita la mezcla durante 1 h a TA y después se añaden 385 ml de agua. Se diluye con otros 125 ml de agua y se agita durante 20 min a TA. Se separa el sólido precipitado por filtración con succión, se lava dos veces con éter de petróleo. Se seca el residuo a alto vacío. Se obtienen 33,3 g (50,1 % d. t.) del compuesto objetivo en forma de cristales marrones amarillentos.

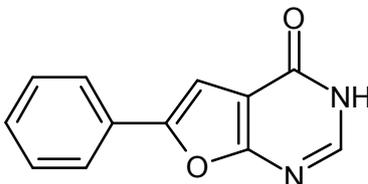
HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 4,27$  min

EM (DCI):  $m/z = 202$  ( $M+NH_4$ )<sup>+</sup>,  $185$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7,51-7,45$  (m, 2H),  $7,39-7,32$  (m, 3H),  $6,54$  (s, 1H),  $4,89$  (s a, 1H).

### **Ejemplo 7A**

6-Fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona



Se añaden gota a gota 424,5 ml (11,25 mol) de ácido fórmico a 884,9 ml (9,378 mol) de anhídrido acético a 0 °C. Se agita la mezcla durante 30 min a 0 °C y después se añaden 69,1 g (0,375 mol) de 2-amino-5-fenil-3-furonitrilo. Se retira el enfriamiento y se calienta la mezcla; aproximadamente a 80 °C aparece desprendimiento de gases, que se detiene después de aproximadamente 3 h. Se agita durante 24 h a reflujo (temperatura de baño de aproximadamente 130 °C). Después de enfriar la suspensión a TA, se añaden 750 ml de diisopropiléter, se enfría a 0 °C y se filtra. Se lava el residuo con diisopropiléter y se seca a alto vacío. Se obtienen 50,83 g (58,7 % d. t.) del compuesto objetivo en forma de un sólido marrón.

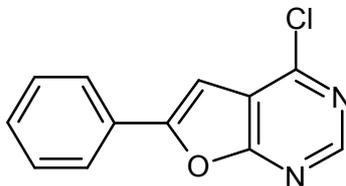
HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 3,92$  min

EM:  $m/z = 213$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 12,68$  (s a, 1H),  $8,17$  (s, 1H),  $7,88$  (d, 2H),  $7,52-7,48$  (m, 3H),  $7,42-7,38$  (m, 1H).

### **Ejemplo 8A**

4-Cloro-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidina



Se suspenden 50 g (235,6 mmol) de 6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona a TA en 375 ml (4023 mmol) de oxiclورو de fósforo y se calienta la mezcla a ebullición (desprendimiento de HCl). Después de 1 h, se enfría la solución oscura a TA y se añade gota a gota a una mezcla fuertemente agitada de 1,25 l de agua y 2,25 l de solución concentrada de amoníaco (al 25 % en peso) (calentamiento a 55-75 °C, pH > 9). Una vez terminada la adición, se enfría a TA y se extrae la mezcla tres veces con 1,6 litros de diclorometano cada vez. Se secan las fases orgánicas combinadas y se concentran al vacío. Se agita el residuo con dietiléter, se separa por filtración con succión y se seca a alto vacío. Se obtienen 47,3 g (87 % d. t.) del compuesto objetivo.

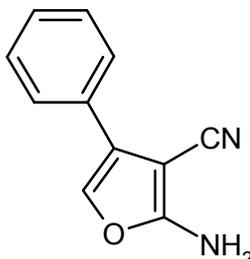
HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 4,67$  min

EM:  $m/z = 231$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8,84$  (s, 1H),  $8,05$  (m, 2H),  $7,77$  (s, 1H),  $7,61-7,50$  (m, 3H).

**Ejemplo 9A**

2-Amino-4-fenil-3-furonitrilo



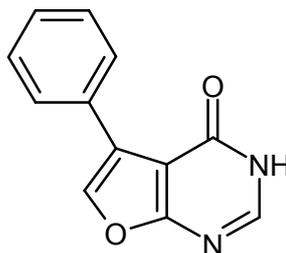
5 Se añaden gota a gota 3,78 ml (36,7 mmol) de dietilamina a una mezcla de 10 g (73,4 mmol) de hidroxiacetofenona y 4,852 g (73,4 mmol) de dinitrilo del ácido malónico en 24 ml de DMF con enfriamiento a TA. Se agita la mezcla oscura durante 2 h a TA y después se añade lentamente con agitación y enfriamiento a agua (200 ml). Se sigue agitando el precipitado obtenido durante 30 min aproximadamente a 10 °C, se separa por filtración con succión, se suspende de nuevo dos veces en agua y se separa de nuevo por filtración con succión. Se seca el residuo a alto vacío hasta peso constante. Se obtienen 10,99 g (81,2 % d. t.) del compuesto objetivo en forma de un sólido marrón amarillento.

15 LC-EM (procedimiento 2):  $T_R = 1,81$  min;  $m/z = 185$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 7,54$  (d, 2H), 7,50 (s, 2H), 7,45-7,32 (m, 4H).

**Ejemplo 10A**

5-Fenilfuro[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona



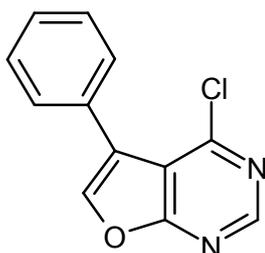
25 Se enfrían a 0 °C 108,5 ml (1.154 mmol) de anhídrido acético y se añaden en atmósfera de argón 52,5 ml (1.384 mmol) de ácido fórmico. Se agita la mezcla durante aproximadamente 45 min a 0 °C y después se añaden 8,5 g (46,2 mmol) de 2-amino-4-fenil-3-furonitrilo en porciones. Se forma una mezcla oscura que toma después de 15 min a 0 °C un color violeta. Se retira el enfriamiento y se calienta la suspensión ahora azul a TA. Después de 15 min, se calienta la mezcla a reflujo (temperatura de baño 125-130 °C), con lo que aparece desprendimiento de gas. Se agita la mezcla durante una noche a reflujo. Después de enfriar, se concentra la mezcla al vacío y se seca el residuo a alto vacío. A partir del producto bruto, se obtienen mediante filtración en columna en gel de sílice (gradiente de eluyente: diclorometano → diclorometano/metanol 50:1) aproximadamente 3 g de un sólido rojo muy oscuro a negro. Se disuelve este en aproximadamente 8 ml de diclorometano, se precipita con diisopropiléter, se separa por filtración con succión y se seca a alto vacío. Se obtienen 1,81 g (pureza de aproximadamente el 84 %, rendimiento de aproximadamente el 15 % d.t.) del compuesto objetivo en forma de un sólido rojo oscuro.

35 LC-EM (procedimiento 3):  $T_R = 3,2$  min;  $m/z = 211$  (M-H)<sup>+</sup>

40 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 12,7$  (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,50-7,30 (m, 3H).

**Ejemplo 11A**

4-Cloro-5-fenilfuro[2,3-d]pirimidina



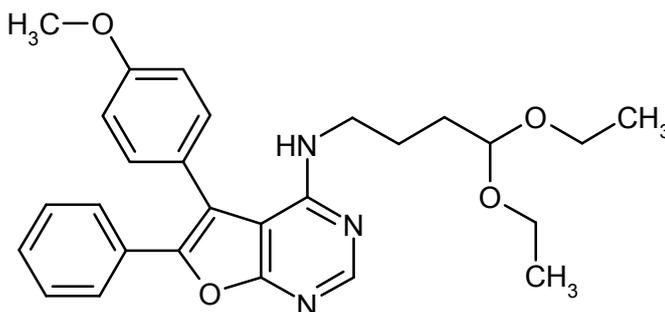
Se añaden a 1,8 g (aproximadamente 6,8 mmol) de 5-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona a TA 9,5 ml (101,8 mmol) de oxocloruro de fósforo y se calienta a reflujo la mezcla durante 1 h. Se enfría la mezcla negra resultante a TA y se añade gota a gota cuidadosamente a < 10 °C a una solución bien agitada enfriada a 0 °C de 70 ml de solución conc. de amoníaco y 50 ml de agua (pH >9). Una vez terminada la adición, se calienta la suspensión negra a TA y se sigue agitando otros 15 min. Se separa el sólido negro por filtración con succión, se vuelve a suspender tres veces en agua, se separa de nuevo por filtración con succión y se seca a alto vacío. Se disuelve el sólido en diclorometano y se filtra en columna en gel de sílice (eluyente: diclorometano). Se obtienen 1.371 mg (80,6 % d. t.) del compuesto objetivo en forma de un sólido amarillo.

LC-EM (procedimiento 4):  $T_R = 2,47$  min;  $m/z = 231(M+H)^+$

RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 8,90$  (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,52-7,45 (m, 3H).

### Ejemplo 12A

*N*-(4,4-Dietoxibutil)-5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-amina



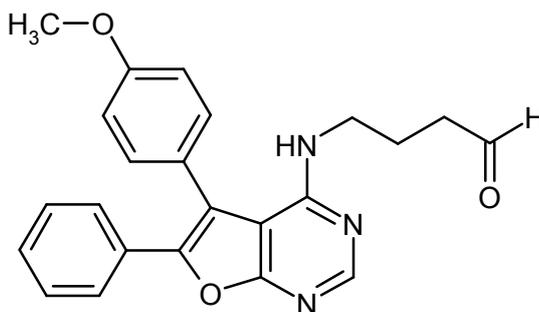
Se agitan 600 mg (1,78 mmol) de 4-cloro-5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidina, 344,7 mg (2,14 mmol) de dietilacetil de 4-aminobutiraldehído y 0,465 ml (2,67 mmol) de DIEA en 5 ml de DMF durante una noche a 80 °C. Después de enfriar, se purifica la mezcla directamente mediante HPLC-FI (gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtienen 746 mg (90,7 % d.t.) del compuesto objetivo.

LC-EM (procedimiento 2):  $T_R = 2,87$  min;  $m/z = 462$  (M+H) $^+$

RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 8,34$  (s, 1H), 7,48-7,41 (m, 4H), 7,38-7,30 (m, 3H), 7,13 (d, 2H), 5,2 (t, 1H), 4,40 (t, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,55-3,47 (m, 2H), 3,42-3,35 (m, 4H), 1,49-1,38 (m, 4H), 1,09 (t, 6H).

### Ejemplo 13A

4-[[5-(4-Metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]butanal



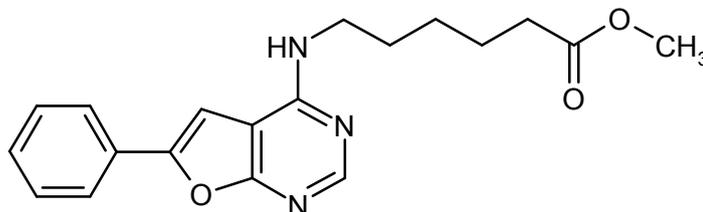
Se disuelven 640 mg (1,39 mmol) de *N*-(4,4-dietoxibutil)-5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-amina en 5 ml de acetona y se añade a TA 1 ml de ácido clorhídrico 1 N. Después de 1 h, se añade la mezcla de reacción a agua y se extrae tres veces con diclorometano. Se lavan las fases orgánicas combinadas con solución tampón (pH 7) y solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran al vacío. Se purifica el

producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo 2:1). Se obtienen 191 mg (35,6 % d. t.) del compuesto objetivo.

LC-EM (procedimiento 5):  $T_R = 2,57$  min;  $m/z = 388$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 14A

Éster metílico del ácido 6-[(6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]hexanoico



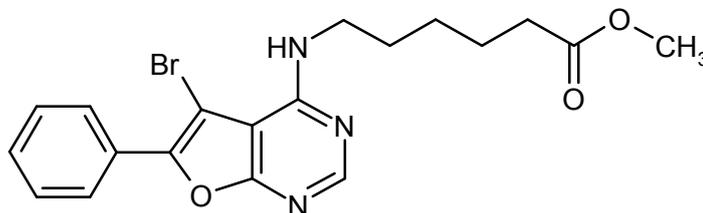
Se calientan a 160 °C 2,0 g (8,67 mmol) de 4-cloro-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidina y 6,04 ml (34,7 mmol) de DIEA en 5 ml de DMF. Se añaden 3,15 g (17,34 mmol) de clorhidrato de éster metílico del ácido 6-aminohexanoico y se agita durante 4 h a 160 °C. Después de enfriar, se añade la mezcla a agua con hielo y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas combinadas con solución saturada de cloruro de amonio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran al vacío. Al aceite restante se añade metanol. Se separa el sólido precipitado por filtración con succión, se lava con metanol y se seca el sólido a alto vacío. Se obtienen 1,85 g (57,2 % d. t.) del compuesto objetivo.

LC-EM (procedimiento 5):  $T_R = 2,38$  min;  $m/z = 340$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8,24$  (s, 1H), 7,98 (s a, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,51 (t, 2H), 7,43-7,37 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,49 (c, 2H), 2,32 (t, 2H), 1,65-1,56 (m, 4H), 1,41-1,35 (m, 2H).

#### Ejemplo 15A

Éster metílico del ácido 6-[(5-bromo-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]hexanoico



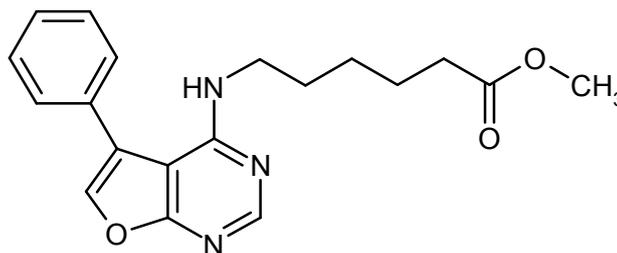
Se disponen 1,75 g (5,15 mmol) de éster metílico del ácido 6-[(6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]hexanoico en 5,2 ml de tetraclorometano. Se añaden a TA 1,054 g (5,92 mmol) de *N*-bromosuccinimida y a continuación se calienta la mezcla a reflujo aproximadamente durante 1 hora. Después de enfriar, se concentra al vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 4:1). Se obtienen 0,89 g (41,2 % d. t.) del compuesto objetivo.

LC-EM (procedimiento 2):  $T_R = 2,64$  min;  $m/z = 420$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8,33$  (s, 1H), 8,02 (d, 2H), 7,61-7,49 (m, 3H), 7,04 (t, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,52 (m, 2H), 2,31 (t, 2H), 1,68-1,54 (m, 4H), 1,40-1,31 (m, 2H).

#### Ejemplo 16A

Éster metílico del ácido 6-[(5-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]hexanoico



Se calientan a 160 °C 500 mg (2,19 mmol) de 4-cloro-5-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidina, 1,51 ml (8,67 mmol) de DIEA y 1 ml de DMF a 160 °C y se añaden 787,6 mg (4,34 mmol) de clorhidrato de éster metílico del ácido 6-aminohexanoico.

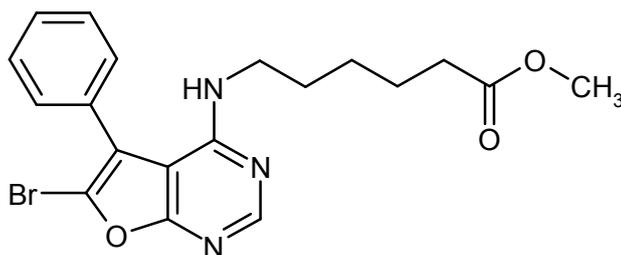
Después de 4 h a 160 °C, se enfría la mezcla de reacción, se añade a agua con hielo y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas combinadas con solución saturada de cloruro de amonio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran al vacío. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1 → 3:1). Se obtienen 470 mg (63,9 % d. t.) del compuesto objetivo.

LC-EM (procedimiento 5):  $T_R = 2,43$  min;  $m/z = 340$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 8,35$  (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,55-7,45 (m, 5H), 5,82 (t, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,44 (c, 2H), 2,31 (t, 2H), 1,60-1,50 (m, 4H), 1,33-1,25 (m, 2H).

### Ejemplo 17A

Éster metílico del ácido 6-[(6-bromo-5-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]hexanoico



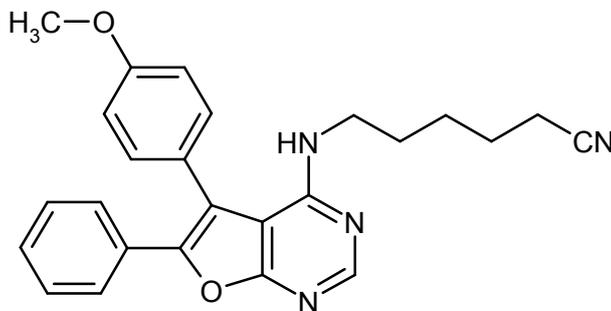
Se añaden 57,7 mg (0,324 mmol) de *N*-bromosuccinimida a una mezcla de 100 mg (0,295 mmol) de 4-cloro-5-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidina y 0,3 ml de tetraclorometano a TA. Después de 1 h a TA, se concentra la mezcla de reacción al vacío y se purifica el residuo mediante HPLC-FI preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtienen 72 mg (58,4 % d.t.) del compuesto objetivo.

LC-EM (procedimiento 2):  $T_R = 2,52$  min;  $m/z = 418/420$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 8,32$  (s, 1H), 7,61-7,50 (m, 5H), 5,07 (t, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,49 (c, 2H), 2,29 (t, 2H), 1,52-1,42 (m, 4H), 1,28-1,20 (m, 2H).

### Ejemplo 18A

6-[[5-(4-Metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]hexanonitrilo



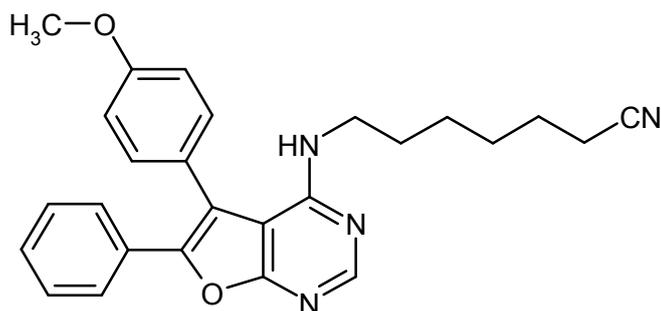
A 1,0 g (3,0 mmol) de 4-cloro-5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidina en 10 ml de DMF se añaden 1,15 g (8,9 mmol) de DIEA y 0,67 g (5,9 mmol) de 6-aminocapronitrilo y se calienta durante 2 h a 120 °C. Después de enfriar, se añade agua a la preparación y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua, ácido clorhídrico diluido y solución saturada de cloruro de sodio, se seca y se concentra. Se obtienen 1,2 g (98 % d. t.) de un aceite amarillo, que se hace reaccionar posteriormente como producto bruto.

LC-EM (procedimiento 5):  $T_R = 2,87$  min;  $m/z = 412$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 8,4$  (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,25 (m, 3H), 7,15 (m, 2H), 4,4 (s, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,5 (m, 2H), 2,35 (t, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,5 (m, 2H), 1,4 (m, 2H).

### Ejemplo 19A

7-[[5-(4-Metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]heptanonitrilo



El compuesto del título puede obtenerse en tres etapas a partir de 4-cloro-5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidina:

#### Etapa 1:

A 1,0 g (3,0 mmol) de 4-cloro-5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidina y 0,70 g (5,9 mmol) de 6-aminohexanol en 10 ml de DMF se añaden 1,15 g (8,9 mmol) de DIEA y se calienta durante 4 h a 120 °C. Se diluye después la preparación con acetato de etilo, se lava con agua y ácido clorhídrico diluido, se seca y se concentra. Se purifica el residuo mediante HPLC-FI (columna: Gromsil 250 mm x 40 mm, 10 µm; gradiente de acetonitrilo/agua: 0-3 min 5 % de acetonitrilo, 3-34 min 5 % → 98 % de acetonitrilo, 34-38 min 98 % de acetonitrilo). Se obtienen 364 mg (29 % d. t.) de 6-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]hexan-1-ol en forma de un aceite amarillo, que solidifica después de 2 días de reposo.

#### Etapa 2:

Se disuelven 333 mg (0,80 mmol) de 6-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]hexan-1-ol y 122 µl (0,88 mmol) de trietilamina en diclorometano y se añaden a 0 °C 62 µl (0,80 mmol) de cloruro del ácido metanosulfónico disuelto en diclorometano (la cantidad total de diclorometano asciende a 20 ml). Después de agitar durante una noche a TA, se lava la preparación con solución saturada de sal común y se seca sobre sulfato de magnesio. Después de concentrar, se obtienen 400 mg (cuant.) de metanosulfonato de 6-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]hexilo, que se hace reaccionar posteriormente como producto bruto.

#### Etapa 3:

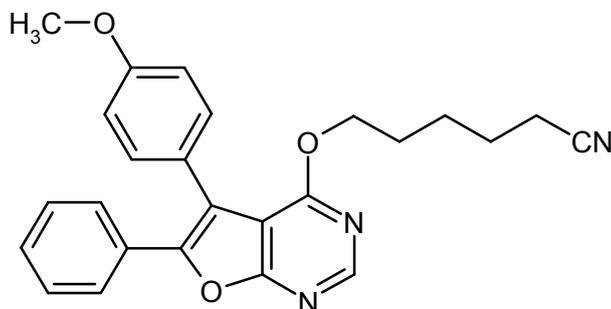
Se agita una mezcla de 400 mg (aproximadamente 0,80 mmol) de metanosulfonato de 6-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]-hexilo y 526 mg (8,1 mmol) de cianuro de potasio en 20 ml de DMF durante una noche a 80 °C. Después de enfriar, se diluye con acetato de etilo y se lava con agua y solución saturada de sal común. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentra. Se purifica el producto mediante HPLC-FI (columna: Gromsil 250 mm x 40 mm, 10 µm; gradiente de acetonitrilo/agua: 0-3 min 5 % de acetonitrilo, 3-50 min 5 % → 98 % de acetonitrilo, 50-55 min 98 % de acetonitrilo). Se obtienen 249 mg (72 % d.t.) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

LC-EM (procedimiento 4):  $T_R = 2,90$  min;  $m/z = 426$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 8,35 (s, 1H), 7,55 (m, 4H), 7,35 (m, 3H), 7,15 (m, 2H), 5,0 (t, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 2,45 (t, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,4 (m, 2H), 1,3 (m, 2H), 1,15 (m, 2H).

#### Ejemplo 20A

6-[[5-(4-Metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]hexanonitrilo



Se disuelven 850 mg (3,8 mmol) de 6-hidroxihexanonitrilo [obtenido según Eur. J. Med. Chem. 36 (4), 303-311 (2001)] en 15 ml de DMF, a 0 °C se añaden 180 mg de hidruro de sodio al 60 % (dispersión en aceite mineral, aproximadamente 4,5 mmol) y se agita durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación, se añaden 1,26 g (3,8 mmol) de 4-cloro-5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidina y se agita la preparación durante una noche a 120 °C. Después de enfriar, se añade agua a la mezcla y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato

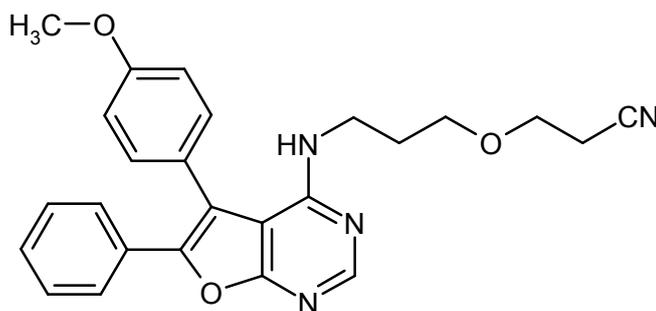
de etilo 2:1 → ciclohexano/acetato de etilo 1:2). Se obtienen 1,05 g (68 % d. t.) de un aceite de color naranja, que se hace reaccionar posteriormente como producto bruto.

LC-EM (procedimiento 5):  $T_R = 2,97$  min;  $m/z = 413$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 8,60$  (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,25-7,45 (m, 5H), 7,0-7,1 (m, 2H), 4,4 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,4 (t, 2H), 1,6 (m, 2H), 1,5 (m, 2H), 1,25 (m, 2H).

### Ejemplo 21A

5-(4-Metoxifenil)-6-fenil-N-{3-[2-cianoetoxi]propil}furo[2,3-d]pirimidin-4-amina



#### Etapa 1:

Se disuelve 1,00 g (3,0 mmol) de 4-cloro-5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-d]pirimidina en 10 ml de DMF y se añaden 1,15 g (8,9 mmol) de DIEA. Se añaden 0,45 g (5,9 mmol) de 3-aminopropanol y se calienta después la mezcla durante 2 h a 120 °C. Después de enfriar, se diluye la preparación con acetato de etilo y se lava consecutivamente con ácido clorhídrico diluido y solución saturada de sal común. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentra. Se purifica el residuo mediante HPLC-FI (columna: Gromsil 250 mm x 30 mm, 10  $\mu$ m; gradiente de acetonitrilo/agua: 0-3 min 5 % de acetonitrilo, 3-50 min 5 % → 98 % de acetonitrilo, 50-55 min 98 % de acetonitrilo). Se obtienen 671 mg (60 % d. t.) de 3-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]propan-1-ol en forma de cristales beis.

LC-EM (procedimiento 2):  $T_R = 2,13$  min;  $m/z = 376$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### Etapa 2:

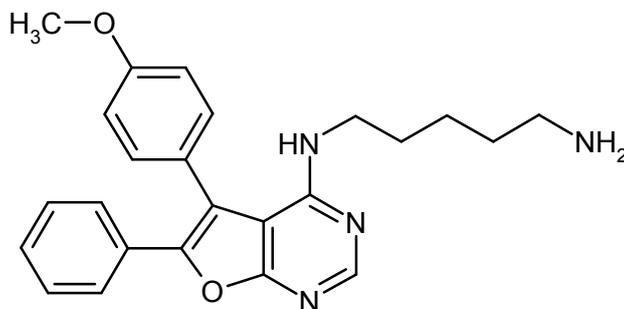
A 300 mg (0,80 mmol) del compuesto de la etapa 1 se añaden 47 mg (0,89 mmol) de acrilonitrilo y 57 mg (0,83 mmol) de etilato de sodio. Se agita la mezcla durante una noche a 80 °C. Después de enfriar, se recoge la preparación en DMSO y se purifica directamente mediante HPLC-FI (columna: Gromsil 250 mm x 30 mm, 10  $\mu$ m; gradiente de acetonitrilo/agua: 0-3 min 5 % de acetonitrilo, 3-50 min 5 % → 98 % de acetonitrilo, 50-55 min 98 % de acetonitrilo). Se obtienen 160 mg (47 % d. t.) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

LC-EM (procedimiento 2):  $T_R = 2,43$  min;  $m/z = 429$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 8,3$  (s, 1H), 7,1-7,45 (m, 9H), 5,2 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,5 (m, 4H), aproximadamente 3,3 (m, 2H, parcialmente cubierto por H<sub>2</sub>O), 2,7 (t, 2H), 1,7 (quin, 2H).

### Ejemplo 22A

5-(4-Metoxifenil)-6-fenil-N-(5-aminopentil)-furo[2,3-d]pirimidin-4-amina



#### Etapa 1:

Se disuelve 1,00 g (3,0 mmol) de 4-cloro-5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-d]pirimidina en 5 ml de DMF y se añaden 1,15 g (8,9 mmol) DIEA. Se añaden 1,20 g (5,9 mmol) de 5-[(*tert*-butiloxycarbonil)amino]-1-pentilamina [obtenible a partir de 1,5-diaminopentano según *J. Med. Chem.* 47 (20), 4933-4940 (2004)], y la mezcla se calienta después a 80

°C durante 3 h. Después de enfriar, se diluye la preparación con diclorometano y se lava consecutivamente con agua y solución saturada de sal común. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentra. Se purifica el residuo mediante HPLC-FI (columna: Gromsil 250 mm x 30 mm, 10 µm; gradiente de acetonitrilo/agua: 0-3 min 5 % de acetonitrilo, 3-50 min 5 % → 98 % de acetonitrilo, 50-55 min 98 % de acetonitrilo). Se obtienen en dos fracciones en total 1,07 g (67 % d. t.) de (5-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]pentil)carbamato de terc-butilo en forma de cristales beis.

LC-EM (procedimiento 2):  $T_R = 2,85$  min;  $m/z = 503$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### Etapa 2:

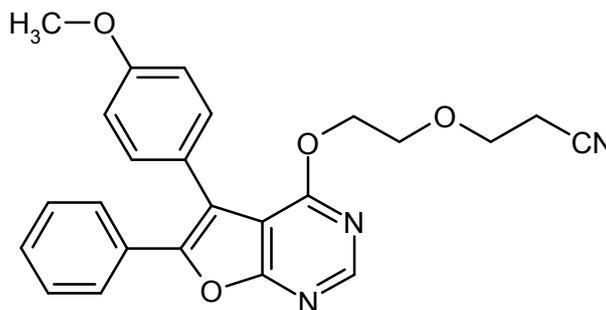
Se disuelven 380 mg (0,76 mmol) del compuesto de la etapa 1 en 5 ml de cloruro de metileno y se añaden 0,4 ml de anisol, así como 5,5 ml de ácido trifluoroacético. Se agita durante 2 h a temperatura ambiente. Se diluye la preparación con diclorometano y se lava hasta neutralidad con una solución de hidrogenocarbonato de sodio. Después de lavar la fase orgánica con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio. El residuo remanente tras la concentración se disuelve en etanol y se concentra; se repite este procedimiento tres veces. Se obtienen 349 mg (82 % d. t.) del compuesto del título en forma de una espuma amarillenta.

LC-EM (procedimiento 2):  $T_R = 2,43$  min;  $m/z = 429$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 8,3 (s, 1H), 7,1-7,45 (m, 9H), 5,4 (m a, 1H), 5,1 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), aproximadamente 3,3 (m, 2H, parcialmente cubierto por H<sub>2</sub>O), 2,6 (t, 2H), 1,1-1,57 (m, 6H).

#### Ejemplo 23A

4-[3-(2-Cianoetoxi)etoxi]-5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidina



#### Etapa 1:

Se añaden 59 mg (1,5 mmol) de hidruro de sodio al 60 % a una solución de 461 mg (7,4 mmol) de etilenglicol en 10 ml de DMF a 0 °C. Después de calentar a temperatura ambiente, se sigue agitando durante 1 h. Después, se añaden 0,50 g (1,5 mmol) de 4-cloro-5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidina y se agita la preparación durante 3 h a temperatura ambiente. A continuación, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con solución saturada de sal común, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. Se purifica el producto bruto así obtenido mediante HPLC-FI (columna: Gromsil 250 mm x 30 mm, 10 µm; gradiente de acetonitrilo/agua: 0-3 min 5 % de acetonitrilo, 3-50 min 5 % → 98 % de acetonitrilo, 50-55 min 98 % de acetonitrilo). Se obtienen de este modo 412 mg (77 % d. t.) de 2-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro [2,3-*d*] pirimidin-4-il]oxi]etanol.

#### Etapa 2:

Análogamente al ejemplo 21A, etapa 2, se obtienen a partir de 350 mg (0,97 mmol) del compuesto de la etapa 1, 245 mg (61 % d. t.) del compuesto del título en forma de cristales amarillos.

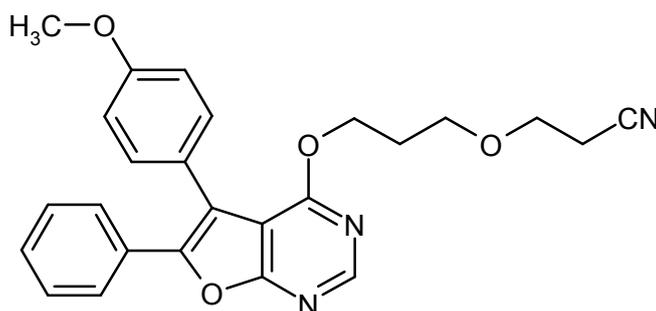
Pf.: 103-104 °C

LC-EM (procedimiento 2):  $T_R = 2,84$  min;  $m/z = 416$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 8,6 (s, 1H), 7,35-7,55 (m, 7H), 7,05 (m, 2H), 4,55 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,7 (m, 2H), 3,45 (t, 2H), 2,7 (t, 2H).

#### Ejemplo 24A

4-[3-(2-Cianoetoxi)propoxi]-5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidina

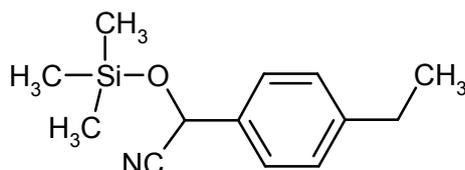


Se obtiene el compuesto del título análogamente al ejemplo 23A en dos etapas a partir de 1,3-propanodiol y 4-cloro-5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidina.

- 5 Rendimiento: 304 mg (89 % d. t.)  
 Pf.: 88-89 °C
- 10 LC-EM (procedimiento 4):  $T_R = 2,94$  min;  $m/z = 430$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8,6$  (s, 1H), 7,35-7,55 (m, 7H), 7,05 (m, 2H), 4,45 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,7 (m, 2H), 3,5 (t, 2H), 2,7 (t, 2H), 1,7 (quin, 2H).

### 15 **Ejemplo 25A**

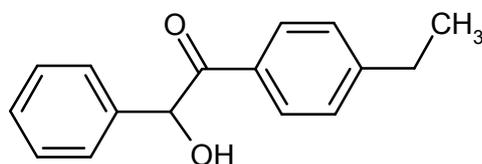
(4-Etilfenil)[(trimetilsilil)oxi]acetonitrilo



- 20 Se mezclan 600 g (4,47 mol) de 4-etilbenzaldehído en 5,3 l de tolueno con 2,4 g (7,5 mmol) de yoduro de cinc. Se añaden a TA con enfriamiento moderado 587,4 ml (4,7 mol) de cianuro de trimetilsililo, disuelto en 3,6 l de tolueno, durante aproximadamente 5 minutos. Se agita la mezcla a TA durante 90 minutos, antes de separar los componentes volátiles al vacío, y se purifica rápidamente el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 9:1). Se obtienen 990 g (94,9 % d. t.) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.
- 25 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7,38$  (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 4,97 (s, 1H), 2,68 (c, 2H), 1,25 (t, 3H), 0,23 (s, 9H).

### 30 **Ejemplo 26A**

1-(4-Etilfenil)-2-hidroxi-2-feniletanona



- 35 Se disuelven 290 ml (2,069 mol) de diisopropilamina en 3,6 l de DME y se enfrían previamente a -78 °C. Se añaden gota a gota 820 ml (2,05 mol) de *n*-butil-litio (solución 2,5 M en hexano) durante aproximadamente 20 min (temperatura < -60 °C). Después de 15 min a -60 °C, se añade gota a gota una solución de 435 g (1,864 mol) de (4-etilfenil)[(trimetilsilil)oxi]acetonitrilo en 1,4 l de DME (temperatura < -60 °C). Se sigue agitando la mezcla durante 30 min a -60 °C, antes de añadir una solución de 189,5 ml (1,864 mol) de benzaldehído en 1,4 l de DME (duración: aproximadamente 20 min, temperatura: -60 °C). Se calienta la mezcla durante 4 h a TA, antes de añadir 7 l de solución saturada de cloruro de amonio. Se extrae la mezcla de reacción con acetato de etilo. Después de la separación de fases, se lava la fase orgánica con solución sat. de cloruro de amonio, se seca y se concentra al vacío. Se disuelve el residuo en 7 l de dioxano, así como 5 l de metanol, y se añaden 6 l de ácido clorhídrico 1 N. Se agita la mezcla durante una noche a TA, antes de la adición de 11 l de solución sat. de cloruro de sodio, y se extrae con 6,5 l de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua y con solución sat. de cloruro de sodio, se seca y se concentra al vacío. Se disuelve el residuo en 2 l de diisopropiléter, se añaden cristales de siembra y se agita durante 2 h. Se separa el sólido precipitado por filtración con succión, se lava con 300 ml de diisopropiléter y éter de petróleo y se seca al vacío. Se concentran las aguas madre y, después de reposo durante 2 días a 4 °C, se separa de nuevo el sólido precipitado por filtración con succión, se lava con aproximadamente 100 ml de diisopropiléter y éter de petróleo y se seca al vacío. Se purifican ambos sólidos, obteniéndose 154,9 g (34 % d. t.) del producto objetivo.
- 50

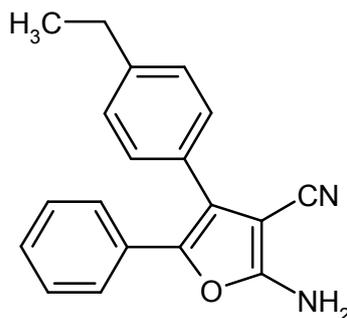
HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 4,55$  min.

EM (DCI):  $m/z = 258$  ( $M+NH_4$ )<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7,85$  (d, 2H), 7,48-7,35 (m, 5H), 7,21 (d, 2H), 5,92 (d, 1H), 4,59 (d, 1H), 2,65 (c, 2H), 1,20 (t, 3H).

### Ejemplo 27A

2-Amino-4-(4-etilfenil)-5-fenil-3-furonitrilo



Se enfría a 0 °C una mezcla de 145 g (603 mmol) de 1-(4-etilfenil)-2-hidroxi-2-feniletanona y 51,8 g (784,4 mmol) de dinitrilo del ácido malónico en 2,23 l de DMF, y se añaden con enfriamiento 53,7 ml (518 mmol) de dietilamina. Después de 1 h, se calienta la mezcla de reacción a TA y se agita durante 4 h adicionales, antes de añadir 1,5 l de agua. Después de 30 min, se separa por decantación la mayor parte del agua y se sustituye por 750 ml de agua fresca. Se agita vigorosamente la mezcla antes de separar por decantación el residuo orgánico pegajoso. Se disuelve el residuo en acetato de etilo, se seca y se concentra al vacío, hasta que el producto empieza a cristalizar. Se añaden 450 ml de diisopropiléter, se agita y después se deja reposar durante una noche. Se separa el precipitado cristalino por filtración con succión, se lava dos veces con 50 ml de diisopropiléter y se seca al vacío. Se obtienen 98,5 g (56,6 % d. t.) del producto objetivo.

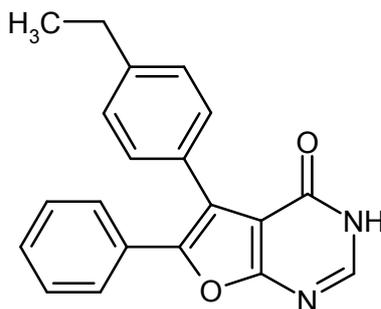
HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 5,10$  min.

EM (DCI):  $m/z = 306$  ( $M+NH_4$ )<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7,90$ -7,82 (m, 4H), 7,28-7,18 (m, 5H), 4,98 (s, 2H), 2,69 (c, 2H), 1,28 (t, 3H).

### Ejemplo 28A

5-(4-Etilfenil)-6-fenilfuro[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona



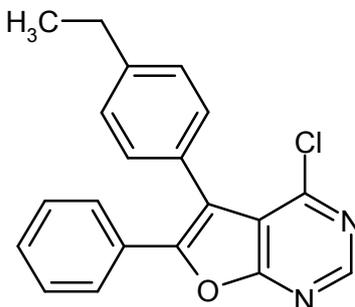
Se enfrían a 0 °C 770 ml (8,16 mol) de anhídrido del ácido acético y se añaden con enfriamiento 372 ml (10,4 mol) de ácido fórmico. Se agita la mezcla durante 30 min a 0 °C, antes de incorporar 98 g (340 mmol) de 2-amino-4-(4-etilfenil)-5-fenil-3-furonitrilo. Se calienta la mezcla a reflujo (con desprendimiento de gases crecientemente fuerte) y se agita durante 24 h a reflujo. Después de enfriar, se agita aproximadamente durante 2 h a 10 °C y después se separa el sólido precipitado por filtración con succión, se lava con diisopropiléter y se seca a alto vacío. Se obtienen 69,3 g (64,5 % d. t.) del producto objetivo.

HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 4,77$  min.

EM (DCI):  $m/z = 334$  ( $M+NH_4$ )<sup>+</sup>, 317 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 12,63$  (s a, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,40-7,30 (m, 5H), 7,25 (m, 2H), 3,35 (s, 2H), 2,68 (d, 2H), 1,25 (t, 3H).

### Ejemplo 29A

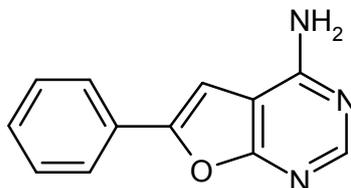
4-Cloro-5-(4-etilfenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidina

5 Se disponen 72 g (227,6 mmol) de 5-(4-etilfenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona en 360 ml (4,6 mol) de oxiclورو de fósforo y se calienta a reflujo. Se agita la mezcla durante aproximadamente 1 h a 120 °C, antes de dosificar controladamente la mezcla de reacción, después de enfriamiento a TA con agitación vigorosa, a una  
10 mezcla de 2,2 l de solución de amoníaco al 25 % y se añaden gota a gota 1,2 l de agua (pH > 9, temperatura 55-75 °C). Se extrae la mezcla acuosa tres veces con diclorometano, se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío. Se lava el residuo con un poco de diisopropiléter y, después de filtrar y secar a alto vacío por evaporación, se obtienen 66,1 g (85,2 % d. t.) del producto objetivo.

15 HPLC (procedimiento 6):  $T_R = 5,68$  min.

EM (DCI):  $m/z = 335$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8,76$  (s, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,48-7,30 (m, 7H), 2,78 (c, 2H), 1,36 (t, 3H).

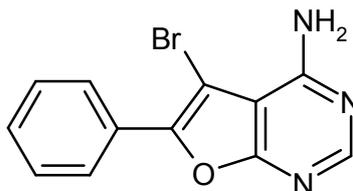
20 **Ejemplo 30A**6-Fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

25 Se suspenden 110 g (597 mmol) de 2-amino-5-fenil-3-furonitrilo en 355 ml (9 mol) de formamida y se calienta durante 1,5 h (temperatura de baño aproximadamente 210 °C). Se enfría después la mezcla a TA y se agita en agua. Se separa el sólido precipitado por filtración con succión y se lava con agua. Se agita el producto aún húmedo  
30 en diclorometano, se separa de nuevo por filtración con succión y se seca al vacío. Se obtienen 106 g (80 % d. t.) del compuesto objetivo.

LC-EM (procedimiento 3):  $T_R = 3,1$  min;  $m/z = 212$  (M+H)<sup>+</sup>

35 HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 3,63$  min.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8,20$  (s, 1H), 7,8 (d, 2H), 7,55-7,32 (m, 6H).

40 **Ejemplo 31A**5-Bromo-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

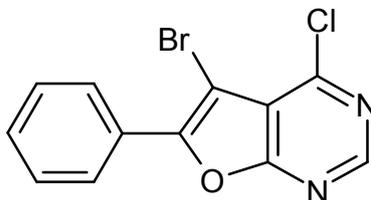
45 Se calientan a 60 °C 80 g (378,7 mmol) de 6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-amina en 770 ml de tetracloruro de carbono. Se añaden 84,3 g (473,4 mmol) de *N*-bromosuccinimida y se agita la mezcla durante una noche a reflujo. Después de enfriar, se separa por filtración, se agita la torta de filtrado consecutivamente con diclorometano y acetonitrilo y se separa de nuevo por filtración. Se seca después la torta de filtrado al vacío. Se obtienen 86 g del producto objetivo (78,2 % d. t.).

EM (DCI):  $m/z = 290/292 (M+H)^+$

RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 8,28$  (s, 1H), 8,03 (d, 2H), 7,60-7,50 (m, 5H).

5 **Ejemplo 32A**

5-Bromo-4-cloro-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidina



10 Se disponen 54 g (186 mmol) de 5-bromo-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-amina en 135 ml de cloroformo, se añaden 70 ml de ácido clorhídrico 4 N en dioxano (280 mmol) y se calienta a reflujo. Se añaden gota a gota con desprendimiento de gases 50 ml (372 mmol) de nitrito de isoamilo. Una vez terminada la adición, se agita durante 3 h a reflujo, antes de añadir la mezcla de reacción enfriada a agua, y se extrae con diclorometano. Se lava la fase orgánica con solución sat. de hidrogenocarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano). Se agita el producto con metanol para una purificación adicional, se separa por filtración con succión y se seca a alto vacío. Se obtienen 32 g del producto objetivo (55,5 % d. t.).

20 LC-EM (procedimiento 2):  $T_R = 2,54$  min;  $m/z = 309/310 (M+H)^+$

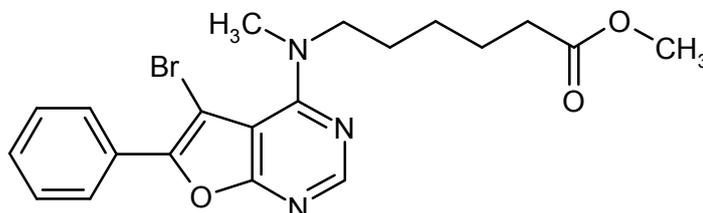
HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 5,08$  min.

RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 8,79$  (s, 1H), 8,23-8,20 (m, 2H), 7,58-7,51 (m, 3H).

25

**Ejemplo 33A**

Éster metílico del ácido [(5-bromo-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il)(metil)amino]hexanoico



30

35 Se añaden en porciones 52,5 mg (1,32 mmol) de hidruro de sodio al 60 % a una mezcla de 500 mg (1,2 mmol) de éster metílico del ácido 6-[(5-bromo-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]hexanoico y 112  $\mu$ l (1,79 mmol) de yoduro de metilo en 1 ml de DMF a 0 °C. Se retira el enfriamiento de hielo y se calienta la mezcla a TA. Después de 1 h, se diluye con agua y diclorometano y se extrae la fase acuosa separada con diclorometano. Se lavan las fases orgánicas combinadas con solución sat. de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran al vacío. Se obtienen 472,6 mg (91,2 % d. t.) de un aceite.

35

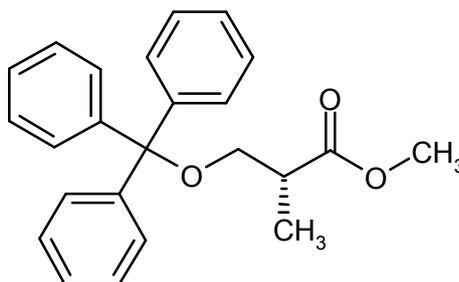
40 LC-EM (procedimiento 7):  $T_R = 4,24$  min;  $m/z = 432/434 (M+H)^+$

RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 8,38$  (s, 1H), 8,0 (d, 2H), 7,60-7,50 (m, 3H), 3,70 (t, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,29 (t, 2H), 1,72-1,65 (m, 2H), 1,60-1,52 (m, 2H), 1,31-1,26 (m, 2H).

40

**Ejemplo 34A**

45 Éster metílico del ácido (-)-(2*R*)-2-metil-3-(tritoloxi)propanoico



45

Se disponen 1,5 g (12,7 mmol) de (-)-D-β-hidroxiisobutirato de metilo en 13 ml de diclorometano y 2,5 ml (17,8 mmol) de trietilamina a 0 °C, y se añaden 4,43 g (15,9 mmol) de cloruro de trifenilmetilo disueltos en diclorometano. Se retira el enfriamiento y se agita la mezcla durante 2 h, antes de diluir con diclorometano y lavar varias veces con agua y solución sat. de cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentra al vacío. Se purifica el producto mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 20:1). Se obtienen 2,81 g del producto objetivo (61,4 % d. t.).

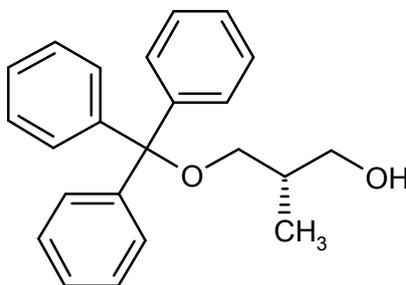
LC-EM (procedimiento 2):  $T_R = 2,98$  min;  $m/z = 243$

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 7,38-7,20$  (m, aprox. 15H), 3,63 (s, 3H), 3,17-3,09 (m, 2H), 2,72 (c, 1H), 1,05 (d, 3H).

$[\alpha]_D^{20} = -15,5^\circ$ ,  $c = 0,545$ , cloroformo.

### Ejemplo 35A

(-)-(2S)-2-Metil-3-(tritoloxi)propan-1-ol



Se disuelven 1,4 g (3,88 mmol) de éster metílico del ácido (-)-(2R)-2-metil-3-(tritoloxi)propanoico en 5 ml de THF absoluto, se enfría a -20 °C y se añaden gota a gota 1,94 ml (1,94 mmol) de una solución 1 M de hidruro de litio y aluminio en THF. Se agita la mezcla durante 1 h a -10 °C, antes de diluir con una mezcla de acetona y diclorometano, y se añade agua. Se extrae la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se combinan las fases orgánicas, se lavan con solución sat. de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran al vacío. Se obtienen, después de cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 8:1 → 4:1), 0,98 g (75,5 % d. t.) del producto objetivo.

LC-EM (procedimiento 8):  $T_R = 2,85$  min;  $m/z = 243, 355$  ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>

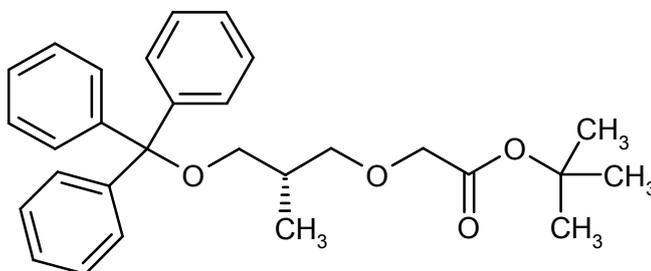
EM (DCI):  $m/z = 243, 350$  ( $\text{M}+\text{NH}_4$ )<sup>+</sup>

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 7,40-7,24$  (m, aprox. 15H), 4,38 (t, 1H), 3,43-3,37 (m, 1H), 3,32-3,28 (m, 1H), 3,01 (dd, 1H), 2,83 (dd, 1H), 1,84 (m, 1H), 0,88 (d, 3H).

$[\alpha]_D^{20} = -30^\circ$ ,  $c = 0,49$ , cloroformo.

### Ejemplo 36A

Éster *tert*-butílico del ácido (-)-[[(2S)-2-metil-3-(tritoloxi)propil]oxi]acético



Se añaden 53,2 mg (0,12 mmol) de diacetato de rodio [en forma del dímero  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ ] a una solución de 800 mg (2,41 mmol) de (-)-(2S)-2-metil-3-(tritoloxi)propan-1-ol en 2 ml de diclorometano. Se añade lentamente a la suspensión agitada fuertemente con desprendimiento de  $\text{N}_2$  un exceso de éster *tert*-butílico del ácido diazoacético (aproximadamente 2 equivalentes) (duración aproximadamente 1 h). Se diluye después la mezcla de reacción con diclorometano, se lava tres veces con agua y una vez con solución sat. de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra al vacío. Se purifica el producto mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Se obtienen aproximadamente 1.000 mg del producto objetivo ligeramente contaminado.

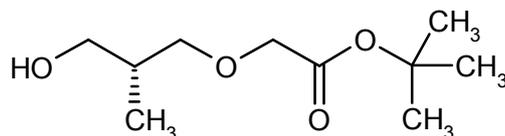
EM (DCI):  $m/z = 464 (M+NH_4)^+$

RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 7,40-7,25$  (m, 15H), 3,91 (s, 2H), 3,48 (dd, 1H), 3,35 (dd, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,88 (dd, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 0,89 (d, 3H).

$[\alpha]_D^{20} = -6,6^\circ$ ,  $c = 0,505$ , cloroformo.

### Ejemplo 37A

10 Éster *terc*-butílico del ácido (+)-{[(2*R*)-3-hidroxi-2-metilpropil]oxi}acético



15 Se disuelven 900 mg (aproximadamente 2,02 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido (-)-{[(2*S*)-2-metil-3-(tritoloxi)propil]oxi}acético en 2 ml de diclorometano y 0,5 ml de metanol, y se añade después a TA en porciones un exceso (aproximadamente 3 equivalentes) de bromuro de cinc anhidro. Se agita la mezcla durante 2-3 h a TA, antes de diluir con diclorometano, se lava dos veces con agua y con solución sat. de cloruro de sodio. Se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra al vacío. Se aíslan mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1  $\rightarrow$  2:1) 257 mg del producto objetivo (aproximadamente 62 % d. t.).

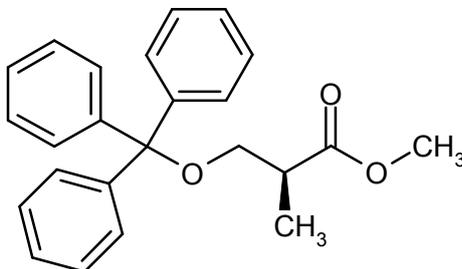
20 EM (DCI):  $m/z = 222 (M+NH_4)^+$

25 RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 4,40$  (t, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,42-3,36 (m, 2H), 3,28-3,22 (m, 2H), 1,77 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 0,85 (d, 3H).

$[\alpha]_D^{20} = +10,5^\circ$ ,  $c = 0,525$ , cloroformo.

### Ejemplo 38A

30 Éster metílico del ácido (+)-(2*S*)-2-metil-3-(tritoloxi)propanoico



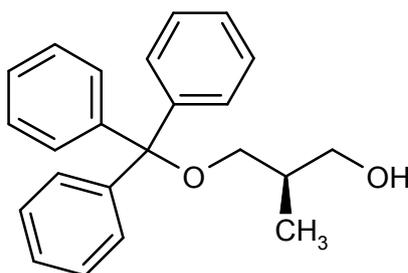
35 Se disponen 10,33 g (87,5 mmol) de (+)-L- $\beta$ -hidroxiisobutirato de metilo en 10 ml de diclorometano y 14,2 ml (174,9 mmol) de piridina, se enfrían a 0  $^\circ C$  y se añaden 1,07 g (8,7 mmol) de DMAP y después con enfriamiento 30,5 g (109 mmol) de cloruro de trifenilmetilo, disueltos en diclorometano. Se retira el enfriamiento y se agita la mezcla durante 5 h antes de diluir con diclorometano abundante y se lava consecutivamente con agua, ácido clorhídrico 1 N, solución sat. de hidrogenocarbonato de sodio y solución sat. de cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío. Se añaden los cristales precipitados con metanol y se secan al vacío después de filtración. Se obtienen 25,36 g del producto objetivo (41,4 % d.t.).

40 EM (DCI):  $m/z = 378 (M+NH_4)^+$

$[\alpha]_D^{20} = +6,4^\circ$ ,  $c = 0,555$ , cloroformo.

### Ejemplo 39A

(+)-(2*R*)-2-Metil-3-(tritoloxi)propan-1-ol



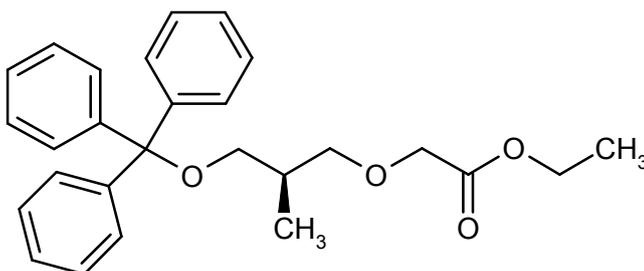
Se disuelven 23 g (63,8 mmol) de éster metílico del ácido (+)-(2S)-2-metil-3-(tritoloxi)propanoico en 100 ml de THF abs., se enfrían a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se añaden gota a gota 31,9 ml (31,9 mmol) de una solución de hidruro de litio y aluminio 1 M en THF. Una vez terminada la adición, se sigue agitando durante 10 min a  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ , después se diluye con diclorometano y se añade cuidadosamente a aproximadamente  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  solución sat. de cloruro de amonio. Se lava la fase orgánica con solución sat. de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío. Se purifica el producto mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 5:1). Se obtienen 11,16 g del compuesto objetivo (52,6 % d.t.).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7,40-7,25 (m, aprox. 15H), 4,39 (t, 1H), 3,43-3,38 (m, 1H), 3,32-3,28 (m, 1H), 3,02 (dd, 1H), 2,82 (dd, 1H), 1,84 (m, 1H), 0,88 (d, 3H).

$[\alpha]_D^{20} = +25,1^{\circ}$ ,  $c = 0,575$ , cloroformo.

#### **Ejemplo 40A**

Éster etílico del ácido (-)-[(2R)-2-metil-3-(tritoloxi)propil]oxi]acético



Se añaden gota a gota con agitación vigorosa a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  3,4 ml (33,1 mmol) de éster etílico del ácido diazoacético a una suspensión de 5,0 g (15,0 mmol) de (+)-(2R)-2-metil-3-(tritoloxi)propan-1-ol y 0,332 g (0,75 mmol) de acetato de rodio (II) dimérico en 25 ml de diclorometano seco. Una vez terminada la adición, se sigue agitando durante 5 min a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , después se calienta a TA y se sigue agitando 2,5 h adicionales a TA. Después de diluir con diclorometano, se lava con agua y solución sat. de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 20:1). Se obtienen 5,18 g del compuesto objetivo (79,7 % d. t.).

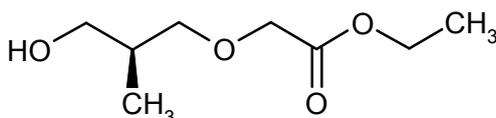
EM (DCI):  $m/z = 436$  ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ )

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7,40-7,25 (m, 15H), 4,10 (c, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,48 (dd, 1H), 3,38 (dd, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,40 (dd, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,18 (t, 3H), 0,90 (d, 3H).

$[\alpha]_D^{20} = -0,9^{\circ}$ ,  $c = 0,47$ , cloroformo.

#### **Ejemplo 41A**

Éster etílico del ácido (-)-[(2S)-3-hidroxi-2-metilpropil]oxi]acético



Se disuelven 2,75 g (6,58 mmol) de éster etílico del ácido (-)-[(2R)-2-metil-3-(tritoloxi)propil]oxi]acético en 25 ml de etanol, se añaden 300 mg de Pd/C al 10 % y se agitan durante 3 h a TA en atmósfera de hidrógeno (presión normal). Se filtra a través de Celite y se concentra el filtrado recogido al vacío. Se purifica el producto por filtración en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 7:1  $\rightarrow$  4:1). Se obtienen 1,05 g del compuesto objetivo (90,6 % d.t.).

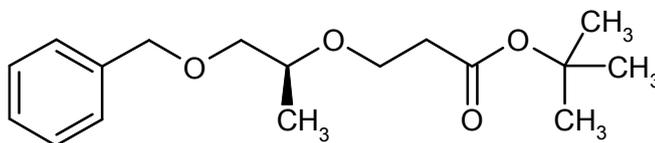
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 4,40 (t, 1H), 4,12 (c, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,41 (dd, 1H), 3,38-3,32 (m, 1H), 3,30-

3,23 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,20 (t, 3H), 0,85 (d, 3H).

$[\alpha]_D^{20} = -12,4^\circ$ ,  $c = 0,50$ , cloroformo.

#### 5 **Ejemplo 42A**

Éster *terc*-butílico del ácido 3-[(1*S*)-2-benciloxi-1-metiletoxi]propanoico

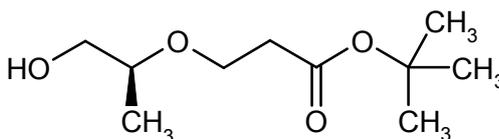


10 Se enfría a 0 °C una mezcla de 20 g (120,3 mmol) de (+)-(*S*)-1-benciloxi-2-propanol y 123 g (962 mmol) de acrilato de *terc*-butilo y se añaden en varias porciones 962 mg (24 mmol, al 60 %) de hidruro de sodio. Se agita la mezcla durante 10 min a 0 °C, antes de añadir cuidadosamente solución sat. de cloruro de amonio. Después de la separación de fases, se extrae la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se combinan las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran al vacío, después a alto vacío. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 30:1). Se obtienen 18,4 g del compuesto objetivo (51,9 % d. t.).

20 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 7,38-7,25$  (m, 5H), 4,49 (s, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,61-3,58 (m, 1H), 3,40 (dd, 1H), 3,32 (dd, 1H), 2,39 (t, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,05 (d, 3H).

#### **Ejemplo 43A**

Éster *terc*-butílico del ácido (+)-3-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletoxi]propanoico



30 Se disuelven 18,1 g (61,5 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido 3-[(1*S*)-2-benciloxi-1-metiletoxi]propanoico en 100 ml de etanol, se añaden 1,96 g de Pd/C al 10 % y se agitan a TA durante 2 h en atmósfera de hidrógeno (presión normal). Se filtra a través de Celite y se concentra el filtrado recogido al vacío. Se obtienen 13,8 g del compuesto objetivo como producto bruto, que no se purifica adicionalmente (aproximadamente 92 % d.t.).

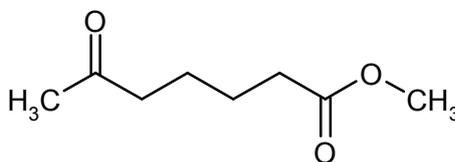
EM (DCI):  $m/z = 222$  ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ) $^+$

35 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 4,50$  (t, 1H), 3,67-3,60 (m, 2H), 3,40-3,34 (m, aprox. 2H), 3,27-3,21 (m, 1H), 2,39 (t, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,02 (d, 3H).

$[\alpha]_D^{20} = +15,0^\circ$ ,  $c = 0,49$ , cloroformo.

#### 40 **Ejemplo 44A**

Éster metílico del ácido 6-oxo-heptanoico

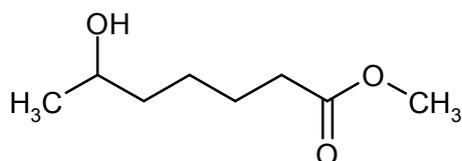


45 Se disuelven 10 g de ácido 6-oxoheptanoico (69,4 mmol) en 100 ml de metanol. Se añaden algunas gotas de ácido sulfúrico concentrado y se agita durante 1,5 h a reflujo. Después, se concentra. Se recoge en diclorometano y se lava una vez con solución sat. de hidrogenocarbonato de sodio. Se separan las fases, se seca la fase orgánica y se concentra. Se obtienen 10,1 g (91,1 % d. t.) del compuesto objetivo.

50 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3,67$  (s, 3H), 2,44 (t, 2H), 2,32 (t, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,67-1,55 (m, 4H).

#### **Ejemplo 45A**

55 Éster metílico del ácido (+/-)-6-hidroxiheptanoico

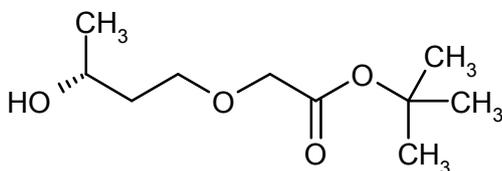


Se disponen 10 g (63,2 mmol) de éster metílico del ácido 6-oxoheptanoico en 50 ml de metanol. A ello se añaden en porciones 1,196 g (31,6 mmol) de borohidruro de sodio. Después de que remita la reacción exotérmica, se sigue agitando durante 30 min a reflujo. Después, se concentra. Se recoge el residuo en agua, se acidifica con ácido clorhídrico 1 M y se extrae dos veces con diclorometano. Se secan las fases orgánicas y se concentran. Se obtienen 7,9 g (78,0 % d. t.) del compuesto objetivo.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3,83-3,75 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,32 (t, 2H), 1,69-1,58 (m, 2H), 1,53-1,30 (m, 4H), 1,19 (d, 3H).

#### Ejemplo 46A

Éster *terc*-butílico del ácido [(3*R*)-3-hidroxi-butil]oxiacético

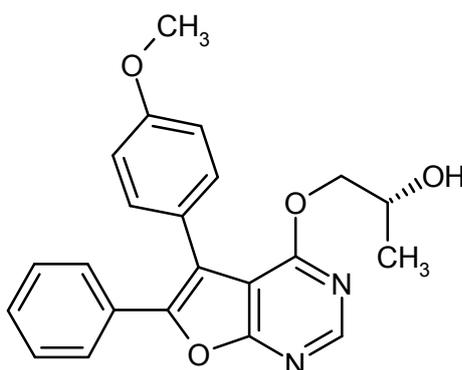


Se dispone 1,0 g (11,1 mmol) de (3*R*)-1,3-butanodiol en 20 ml de THF a 0 °C. Se añaden gota a gota 5,55 ml (11,1 mmol) de una solución 2 M de la base de fosfaceno P2-*terc*-butilo en THF y se agita durante 30 min a 0 °C. Después, se añaden 2,27 g (11,65 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido bromoacético. Se agita durante 30 min a 0 °C, se deja después alcanzar la TA y se sigue agitando 1 hora más. Después, se diluye con acetato de etilo, se añade agua y se acidifica con solución de ácido cítrico al 10 %. Se extrae otra vez con acetato de etilo, se combinan las fases orgánicas, se lava una vez con solución sat. de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. Se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 8:2). Se obtienen 730 mg (32,2 % d. t.) del compuesto objetivo, que según la RMN de  $^1\text{H}$  (doblete a 1,18 ppm) contiene aproximadamente un 10 % del regioisómero [éster *terc*-butílico del ácido (1*R*)-3-hidroxi-1-metilpropil]oxiacético.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4,11-4,02 (m, 1H), 3,96 (d, 2H), 3,76-3,62 (m, 2H), 1,79-1,62 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,21 (d, 3H).

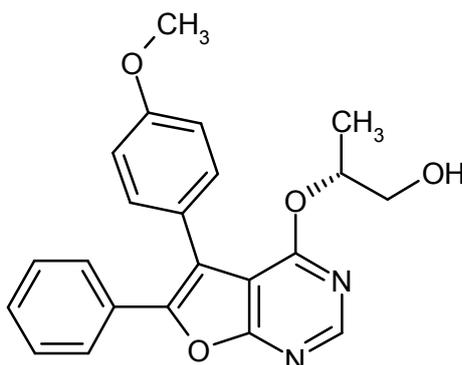
#### Ejemplo 47A

(2*R*)-1-[[5-(4-Metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]propan-2-ol



y

(2*R*)-2-[[5-(4-Metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]propan-1-ol

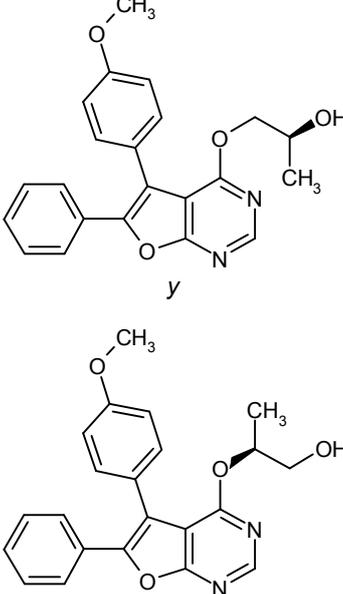
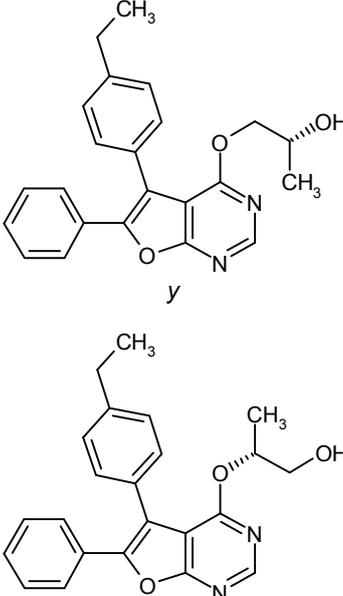


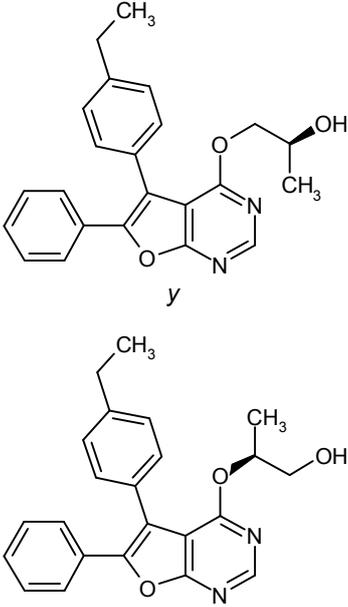
5 Se disponen 5,648 g (74,23 mmol) de (2R)-1,2-propanodiol en 30 ml de THF. Se añaden 4,165 g (37,11 mmol) de *tert*-butilato de potasio y se sigue agitando durante 15 min a TA. Después, se enfría a 0 °C y se añade gota a gota una solución de 5,00 g (14,85 mmol) de 4-cloro-5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidina en 15 ml de THF durante 30 min. Después, se deja alcanzar la TA y se sigue agitando durante 3 h más. Después, se diluye con diclorometano, se añade agua y se acidifica con solución de ácido cítrico al 10 %. Se separan las fases, se extrae la fase acuosa una vez con diclorometano, se combinan las fases orgánicas, se lavan una vez con solución sat. de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. Se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 7:3). Se trata en el aislamiento, según la RMN de <sup>1</sup>H, de una mezcla de ambos compuestos del título. Se obtienen conjuntamente 3,56 g (63,7 % d. t.).

10 LC-EM (procedimiento 8): T<sub>R</sub> = 2,71 min (pico único); m/z = 377 (M+H)<sup>+</sup>

15 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,50 (2x s, 2x 1H), 7,62 (m, 2x 2H), 7,42 (m, 2x 2H), 7,31 (m, 2x 3H), 6,97 (m, 2x 2H), 5,31 (m, 1x 1H), 4,48 (dd, 1x 1H), 4,14 (dd, 1x 1H), 4,01 (m, 1x 1H), 3,39 (2x s, 2x 3H), 3,72 (m, 1x 1H), 3,55 (m, 1x 1H), 1,31 (d, 1x 3H), 1,15 (d, 1x 3H).

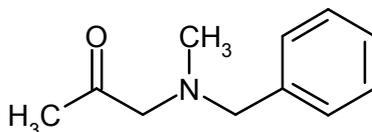
20 Los compuestos citados en la siguiente tabla se preparan análogamente a las síntesis anteriormente citadas. Se parte correspondientemente de 4-cloro-5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidina o de 4-cloro-5-(4-etilfenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidina y se usa (2S)-1,2-propanodiol o (2R)-1,2-propanodiol:

Ejemplo	Estructura	Datos analíticos
48A		<p>LC-EM (procedimiento 7): <math>T_R = 3,76</math> min (pico único); <math>m/z = 377</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <math>\delta = 8,58</math> (2x s, 2x 1H), 7,52 (m, 2x 2H), 7,40 (m, 2x 5H), 7,00 (m, 2x 2H), 5,36 (m, 1x 1H), 4,80-4,70 (m, 1x 1H), 4,37 (dd, 1x 1H), 4,14 (dd, 1x 1H), 3,81 (2x s, 2x 3H), 3,46 (m, 1x 2H), 1,20 (d, 1x 3H).</p>
49A		<p>LC-EM (procedimiento 8): <math>T_R = 3,06</math> min (pico único); <math>m/z = 375</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <math>\delta = 8,57</math> (2x s, 2x 1H), 7,55 (m, 2x 2H), 7,41 (m, 2x 5H), 7,29 (m, 2x 2H), 5,33 (m, 1x 1H), 4,78 (t, 1x 1H), 4,72 (d, 1x 1H), 4,35 (dd, 1x 1H), 4,11 (dd, 1x 1H), 3,79 (m, 1x 1H), 3,42 (m, 1x 2H), 2,69 (2x c, 2x 2H), 1,22 (2x t, 2x 3H), 1,18 (d, 1x 3H), 0,90 (d, 1x 3H).</p>

Ejemplo	Estructura	Datos analíticos
50A		<p>LC-EM (procedimiento 2): <math>T_R = 2,75</math> min (pico único); <math>m/z = 375</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <math>\delta = 8,57</math> (2x s, 2x 1H), 7,53 (m, 2x 2H), 7,41 (m, 2x 5H), 7,28 (m, 2x 2H), 5,32 (m, 1x 1H), 4,78 (t, 1x 1H), 4,72 (d, 1x 1H), 4,35 (dd, 1x 1H), 4,11 (dd, 1x 1H), 3,79 (m, 1x 1H), 3,43 (m, 1x 2H), 2,69 (2x c, 2x 2H), 1,22 (2x t, 2x 3H), 1,18 (d, 1x 3H), 0,90 (d, 1x 3H).</p>

**Ejemplo 51A**

5 1-[Bencil(metil)amino]acetona

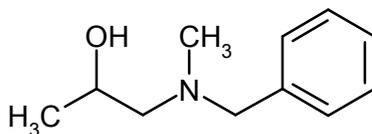


10 Se disponen 12,118 g (100 mmol) de *N*-metilbencilamina con 16,584 g (120 mmol) de carbonato de potasio en 100 ml de tolueno. Se añaden gota a gota 11,103 g (120 mmol) de cloroacetona y se agita durante una noche a reflujo. Después, se enfría a TA, se separa la sal por filtración y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 8:2) y se obtienen 9,0 g (50,8 % d. t.) del compuesto objetivo.

15 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7,36-7,22$  (m, 5H), 3,57 (s, 2H), 3,13 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

**Ejemplo 52A**

(+/-)-1-[Bencil(metil)amino]-2-propanol

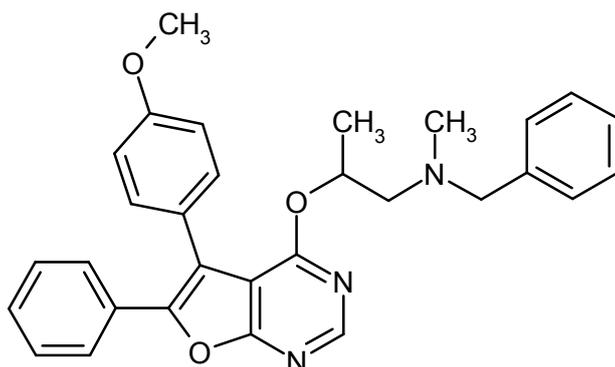


20 Se disponen 8,00 g (45,13 mmol) de 1-[bencil(metil)amino]acetona en 40 ml de metanol. A ello se añaden a TA en porciones con agitación 854 mg (22,57 mmol) de borohidruro de sodio. Se agita durante 30 min a TA y a continuación se sigue agitando durante 30 min adicionales a reflujo. Se concentra y se recoge el residuo en agua.

25 Se extrae dos veces con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas combinadas una vez con solución sat. de hidrogenocarbonato de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. Se obtienen 7,80 g (81,9 % d. t.) del compuesto objetivo sin purificación adicional.

30 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7,36-7,22$  (m, 5H), 3,90-3,80 (m, 1H), 3,66 (d, 1H), 3,43 (d, 1H), 2,33 (dd, 1H), 2,31 (dd, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,11 (d, 3H).

**Ejemplo 53A**35 (+/-)-*N*-Bencil-2-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-*N*-metil-1-propan1amina



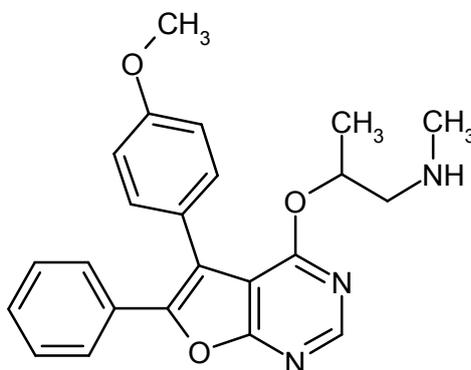
Se disponen 1,878 g (8,91 mmol) de (+/-)-1-[bencil(metil)amino]-2-propanol en atmósfera de argón en 20 ml de THF, y se enfría a 0 °C. Se añaden 4,5 ml (8,91 mmol) de una solución 2 M de la base de fosfaceno P2-*terc*-butilo en THF y se agita durante 10 min a TA. Después, se enfría de nuevo a 0 °C. Se añaden 2,00 g (5,94 mmol) de 4-cloro-5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidina y se agita durante 1 h a TA. Se diluye después con acetato de etilo. Se extrae la fase acuosa otra vez con acetato de etilo y se lava con agua. Se extrae la fase acuosa otra vez con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas combinadas con solución sat. de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. Se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 85:15) y se obtienen 1,71 g (60,0 % d. t.) del compuesto objetivo.

LC-EM (procedimiento 8):  $T_R = 1,88$  min;  $m/z = 480$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8,50$  (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,32-7,15 (m, 8H), 6,86 (d, 2H), 5,65-5,57 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,41 (dd, 2H), 2,62 (dd, 1H), 2,43 (dd, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,29 (d, 3H).

#### **Ejemplo 54A**

(+/-)-2-[[5-(4-Metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-*N*-metil-1-propan1amina



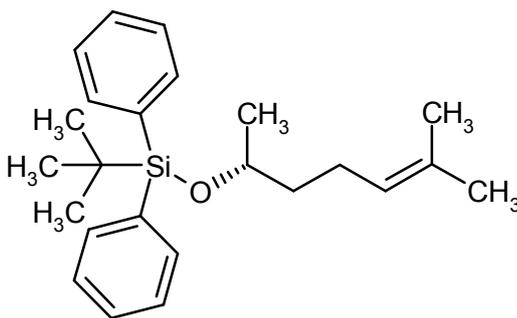
Se disponen 500 mg de paladio sobre carbón (al 10 %) en atmósfera de argón en 100 ml de metanol. Se añaden 1,7 g (3,55 mmol) de (+/-)-*N*-bencil-2-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-*N*-metil-1-propan1amina, así como 2,5 ml de ácido acético, y se hidrogena a TA a presión normal. Después de 2 h, se filtra sobre tierra de diatomeas y se concentra. Se disuelve el residuo en agua y se lava dos veces con acetato de etilo. Se desechan las fases de acetato de etilo. Se basifica la fase acuosa con hidrogenocarbonato de sodio sólido y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se lavan las fases combinadas de acetato de etilo dos veces con solución sat. de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. Se obtienen 900 mg (65,2 % d. t.) del compuesto objetivo.

LC-EM (procedimiento 2):  $T_R = 1,57$  min;  $m/z = 390$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8,50$  (s, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,34-7,25 (m, 3H), 6,96 (d, 2H), 5,45-5,35 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,64 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,35 (d, 3H).

#### **Ejemplo 55A**

(+)-*terc*-Butil-[[1,5-dimetilhex-4-en-1-il]oxi]difenilsilano



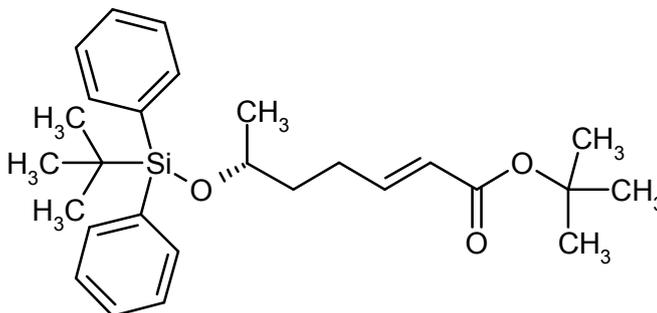
5 Se disponen 50 g (390,0 mmol) de (6*R*)-6-metil-5-hept-2-enol en 500 ml de diclorometano. A ello se añaden 53,10 g (779,9 mmol) de imidazol y 2,382 g (19,50 mmol) de 4-dimetilaminopiridina. Se enfría a 0 °C y se añaden gota a gota 117,91 g (429,0 mmol) de *tert*-butildifenilclorosilano. Se retira el enfriamiento, se deja alcanzar la TA y se sigue agitando durante 1 hora a TA. Se añaden 250 ml de diclorometano y se lava dos veces con 500 ml de agua cada vez. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 95:5). Se obtienen 135,0 g (94,4 % d. t.) del compuesto objetivo.

10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,69 (m, 4H), 7,42-7,32 (m, 6H), 5,00-4,95 (t, 1H), 3,88-3,80 (m, 1H), 2,02-1,88 (m, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,52-1,48 (m, 2H), 1,06 (s, 3H), 1,05 (s, 9H).

15 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +20,2°, c = 0,689, metanol.

### Ejemplo 56A

Éster *tert*-butílico del ácido (+)-(2*E*)-6-[[*tert*-butil(difenil)silil]oxi]hept-2-enoico



20 Se disponen 22,20 g (60,55 mmol) de (+)-*tert*-butil-[[1,5-dimeti-4-hexen-1-il]oxi]difenilsilano con 165 mg (1,96 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio en 240 ml de diclorometano y se enfría a -78 °C. Se introduce a -78 °C gas ozono hasta que aparece una débil coloración azulada en la solución. Se añaden después 47,376 g (762 mmol) de sulfuro de dimetilo, se deja alcanzar la TA y se sigue agitando durante una hora adicional a TA. Después, se añaden 27,352 g (72,66 mmol) de éster *tert*-butílico del ácido trifenilfosforanilidenacético y se sigue agitando la mezcla durante una noche a TA. Se concentra después la mezcla por evaporación. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 95:5) y se obtienen 25,1 g (95,4 % d. t.) del compuesto objetivo. Según la RMN de <sup>1</sup>H, presenta una relación *E/Z* >10:1.

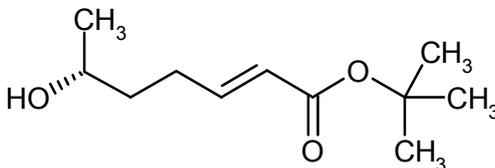
30 EM (DCI): *m/z* = 456 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>

35 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,67 (d, 4H), 7,43-7,33 (m, 6H), 6,82-6,73 (dt, 1H), 5,65 (d, 1H), 3,91-3,82 (m, 1H), 2,28-2,10 (m, 2H), 1,65-1,42 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,06 (d, 3H), 1,05 (s, 9H).

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +22,5°, c = 0,520, metanol.

### Ejemplo 57A

40 Éster *tert*-butílico del ácido (2*E*,6*R*)-6-hidroxihept-2-enoico



Solución A: Se suspenden 10,71 g (267,7 mmol) de hidruro de sodio al 60 % en 150 ml de THF abs. y se añaden gota a gota con enfriamiento 43,3 ml (276,7 mmol) de éster *tert*-butílico del ácido *P,P*-dimetilfosfonoacético. Se agita la mezcla a TA, formándose una solución después de 30 min.

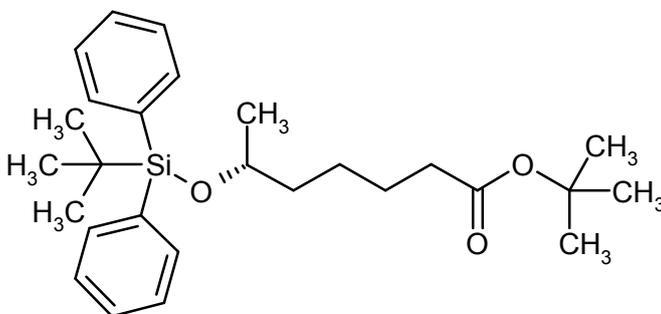
- 5 Se añade gota a gota una solución de DIBAH 1 M en THF a una solución enfriada a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  de 17,87 g (178,5 mmol) de (*R*)- $\gamma$ -valerolactona [(5*R*)-5-metildihidrofuran-2(3*H*)-ona] en 200 ml de THF abs. Se sigue agitando la solución durante 1 h a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y después se añade la solución A anteriormente preparada. Una vez terminada la adición, se calienta la mezcla lentamente hasta TA y se agita durante una noche a TA. Se añade la mezcla de reacción a 300 ml de acetato de etilo y se agita con 50 ml de solución concentrada de tartrato de potasio y sodio. Después de separación de fases, se vuelve a extraer la fase acuosa con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas, se lavan con solución sat. de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran al vacío. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 5:1). Se obtienen 32,2 g (90,1 % d.t.) del producto objetivo, que contiene pequeñas cantidades del isómero *cis*.

15 EM (DCI):  $m/z = 218\text{ (M+NH}_4\text{)}^+$

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 6,70\text{ (dt, 1H)}$ ,  $5,73\text{ (d, 1H)}$ ,  $4,44\text{ (d, 1H)}$ ,  $3,58\text{ (m, 1H)}$ ,  $2,28\text{--}2,13\text{ (m, 2H)}$ ,  $1,47\text{--}1,40\text{ (m, 2H)}$ ,  $1,45\text{ (s, 9H)}$ ,  $1,04\text{ (d, 3H)}$ .

## 20 **Ejemplo 58A**

Éster *tert*-butílico del ácido (+)-6-[[*tert*-butil(difenil)silil]oxi]heptanoico



- 25 Se disponen 149,0 g (339,64 mmol) de éster *tert*-butílico del ácido (+)-(2*E*)-6-[[*tert*-butil(difenil)silil]oxi]-2-heptenoico en 1.000 ml de etanol a TA en atmósfera de argón. Se añaden 15,0 g de paladio/carbono (al 20 %, humedecido con agua) y se hidrogena a presión normal a TA. Una vez terminada la captación de hidrógeno, se filtra la preparación a través de tierra de diatomeas y se concentra. Se obtienen 142,0 g (95,0 % d. t.) del compuesto objetivo.

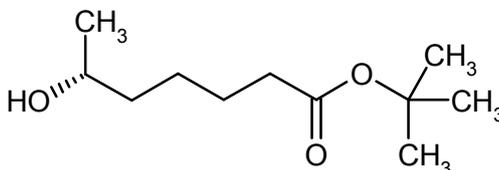
30 EM (DCI):  $m/z = 458\text{ (M+NH}_4\text{)}^+$

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,68\text{ (d, 4H)}$ ,  $7,43\text{--}7,33\text{ (m, 6H)}$ ,  $3,87\text{--}3,80\text{ (m, 1H)}$ ,  $2,12\text{ (t, 2H)}$ ,  $1,53\text{--}1,20\text{ (m, 6H)}$ ,  $1,45\text{ (s, 9H)}$ ,  $1,05\text{ (d, 3H)}$ ,  $1,05\text{ (s, 9H)}$ .

35  $[\alpha]_D^{20} = +14,7^\circ$ ,  $c = 0,7925$ , metanol.

## 40 **Ejemplo 59A**

Éster *tert*-butílico del ácido (-)-6-hidroxiheptanoico



### 45 **Procedimiento 1:**

- 50 Se disponen 141,0 g (319,94 mmol) de éster *tert*-butílico del ácido (+)-6-[[*tert*-butil(difenil)silil]oxi]heptanoico en 280 ml de THF. Se añaden gota a gota 479,90 ml (479,90 mmol) de una solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en THF y se agita durante una noche a TA. Se añaden después 4.000 ml de una solución acuosa al 10 % de cloruro de sodio y se ajusta con ácido cítrico a un valor de pH de aproximadamente 3-4. Se extrae dos veces con 2.000 ml de acetato de etilo, respectivamente, y se lavan las fases combinadas de acetato de etilo con 2.000 ml de solución sat. de cloruro de sodio. Se seca sobre sulfato de magnesio, se concentra y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 7:3). Se obtienen 50,2 g (77,5 % d. t.) del producto objetivo.

55 EM (DCI):  $m/z = 220\text{ (M+NH}_4\text{)}^+$

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3,85\text{--}3,75\text{ (m, 1H)}$ ,  $2,22\text{ (t, 2H)}$ ,  $1,68\text{--}1,54\text{ (m, 2H)}$ ,  $1,53\text{--}1,30\text{ (m, 4H)}$ ,  $1,45\text{ (s, 9H)}$ ,

1,18 (d, 3H).

$[\alpha]_D^{20} = -6,8^\circ$ ,  $c = 1,073$ , metanol.

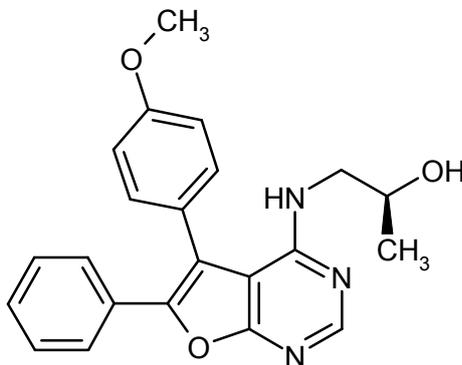
5 **Procedimiento 2:**

Se disuelven 32,2 g (160,8 mmol) de éster *tert*-butílico del ácido (2*E*,6*R*)-6-hidroxi-2-heptenoico en 200 ml de etanol y se añaden 1,7 g de paladio sobre carbón al 10 %. Se agita la mezcla a TA en atmósfera de hidrógeno (presión normal) durante 2 h y después se separa por filtración a través de Celite. Se concentra el filtrado al vacío. A partir del residuo, se obtienen mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1 → 6:1) 15,6 g del producto objetivo (48,1 % d. t.).

$[\alpha]_D^{20} = -21^\circ$ ,  $c = 0,118$ , cloroformo.

15 **Ejemplo 60A**

(+)-1-[[5-(4-Metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]propan-2-ol



20 Se añaden 500 mg (1,49 mmol) de 4-cloro-5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidina a 2 ml de DMF, 223 mg (2,97 mmol) de (*S*)-(+)-1-amino-2-propanol y 768 mg (5,94 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Se calienta durante 2 h a 100 °C y se deja enfriar a continuación hasta TA. Se separa la mezcla sin procesamiento adicional directamente mediante HPLC-FI preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua) y se obtienen 230 mg (41,3 % d. t.) del compuesto objetivo.

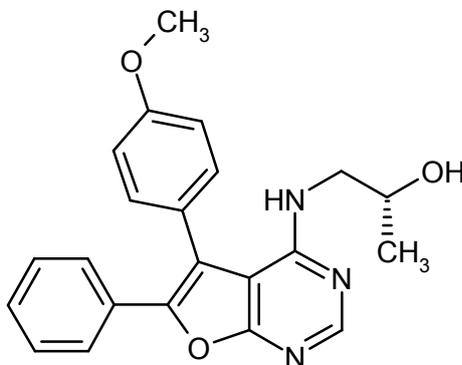
LC-EM (procedimiento 2):  $T_R = 2,25$  min;  $m/z = 376$  (M+H)<sup>+</sup>

30 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8,36$  (s, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,27 (m, 3H), 7,07 (d, 2H), 5,13 (m, 1H), 3,92 (m, 4H), 3,56 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 1,15 (d, 2H).

$[\alpha]_D^{20} = +3,0^\circ$ ,  $c = 0,298$ , metanol.

35 **Ejemplo 61A**

(-)-1-[[5-(4-Metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]propan-2-ol



40 A 1,00 g (2,97 mmol) de 4-cloro-5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidina se añaden 5 ml de DMSO, 446 mg (5,94 mmol) de (*R*)-(-)-1-amino-2-propanol y 2,07 ml (11,88 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Se calienta durante 2 h a 100 °C y se deja enfriar a continuación hasta TA. Se vierte después en una mezcla de hielo-agua y se deja descongelar el hielo. Se separa la fase acuosa por decantación, se diluye la fase orgánica con diclorometano y se lava una vez con agua. Se retextrae la fase acuosa una vez con diclorometano. Se lavan las fases orgánicas combinadas una vez con solución sat. de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. Se obtienen 1,10 g (98,7 % d. t.) del compuesto objetivo.

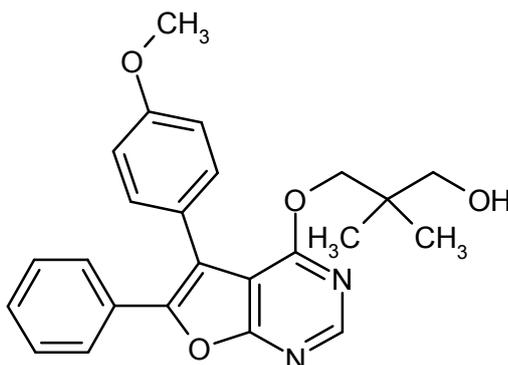
LC-EM (procedimiento 2):  $T_R = 2,25$  min;  $m/z = 376$  (M+H)<sup>+</sup>

5 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8,36$  (s, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,27 (m, 3H), 7,07 (d, 2H), 5,13 (t, 1H), 3,92 (m, 4H), 3,56 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 1,15 (d, 2H).

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -3,1°, c = 0,455, metanol.

### 10 **Ejemplo 62A**

3-[[5-(4-Metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-2,2-dimetilpropan-1-ol



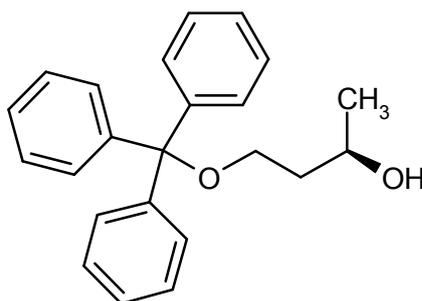
15 Se disponen 1,546 g (14,85 mmol) de 2,2-dimetilpropano-1,3-diol en 30 ml de THF. Se añaden 833 mg (7,42 mmol) de *tert*-butilato de potasio y se sigue agitando durante 15 min a TA. Después, se enfría a 0 °C y se añade gota a gota una solución de 1,00 g (2,97 mmol) de 4-cloro-5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidina en 15 ml de THF durante 30 min. Se deja alcanzar la TA y se sigue agitando durante 30 min a TA. Después, se añade diclorometano y agua, se acidifica con solución de ácido cítrico al 10 % y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa una vez con diclorometano. Se lavan las fases orgánicas combinadas una vez con solución sat. de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. Se obtienen 1,20 g (99,9 % d. t.) del compuesto objetivo.

LC-EM (procedimiento 7):  $T_R = 3,99$  min;  $m/z = 405$  (M+H)<sup>+</sup>

25 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8,57$  (s, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,42-7,33 (m, 5H), 7,02 (d, 2H), 4,52 (t, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,01 (d, 2H), 0,69 (s, 6H).

### 30 **Ejemplo 63A**

(+)-4-(Tritiloxi)butan-2-ol



35 Se disponen 18,560 g (205,94 mmol) de (*R*)-(-)-1,3-butanodiol en 260 ml de diclorometano y se añaden 27,092 g (267,72 mmol) de trietilamina. Se enfría a 0 °C y se añaden lentamente 57,987 g (208,00 mmol) de clorotrifetilmetano. Se deja alcanzar la TA y se sigue agitando durante una noche a TA. Se añaden después 12,9 ml de metanol y se agita durante 30 min. Se lava dos veces con agua, dos veces con solución sat. de cloruro de amonio y una vez con solución sat. de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1 → 2:1). Se obtienen 60,990 g (89,1 % d. t.) del compuesto objetivo.

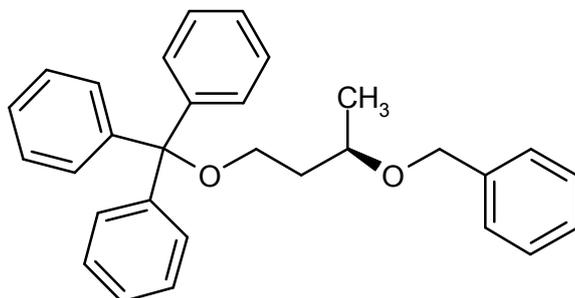
EM (DCI):  $m/z = 350$  (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>

45 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 7,40$ -7,30 (m, 12H), 7,38-7,23 (m, 3H), 4,32 (d, 1H), 3,80-3,70 (m, 1H), 3,10-2,97 (m, 2H), 1,70-1,55 (m, 2H), 1,00 (d, 3H).

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +24,2°, c = 0,520, cloroformo.

### **Beispiel 64A**

(-)-[[[3-(Benciloxi)butil]oxi](difenil)metil]benceno



5 Se disponen 10,997 g (274,95 mmol) de hidruro de sodio en 150 ml de DMF a TA. Se añaden 60,937 g (183,29 mmol) de (+)-4-(tritoloxi)-2-butanol y se sigue agitando durante 15 min a TA. Se enfría a 0 °C y se añaden 62,704 g (366,59 mmol) de bromuro de bencilo. Se añaden después 50 ml adicionales de DMF, se deja alcanzar la TA y se agita durante una noche. Se añade cuidadosamente agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas combinadas dos veces con solución sat. de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/diclorometano 5:1 → 1:1). Se obtienen 71,750 g (92,6 % d. t.) del compuesto objetivo.

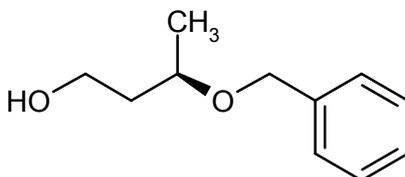
EM (DCI): m/z = 440 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>

15 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7,40-7,23 (m, 18H), 7,16 (d, 2H), 4,48 (d, 1H), 4,31 (d, 1H), 3,73-3,66 (m, 1H), 3,13-3,02 (m, 2H), 1,81-1,68 (m, 2H), 1,10 (d, 3H).

20 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -10,8°, c = 0,500, cloroformo.

#### **Ejemplo 65A**

(-)-3-(Benciloxi)butan-1-ol



25 A 71,750 g (169,79 mmol) de (-)-[[[3-(benciloxi)butil]oxi](difenil)metil]benceno se añade una mezcla de agua/ácido acético/metanol (3:4:3) y se agita durante una noche a 50 °C. Se añade después agua y se extrae con diclorometano. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentra. Se agita el residuo con ciclohexano. Se separa el sólido por filtración a través de una frita, se lava tres veces con ciclohexano, se desecha el sólido y se concentra el filtrado. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1 → 4:1). Se obtienen 21,97 g (71,8 % d. t.) del compuesto objetivo.

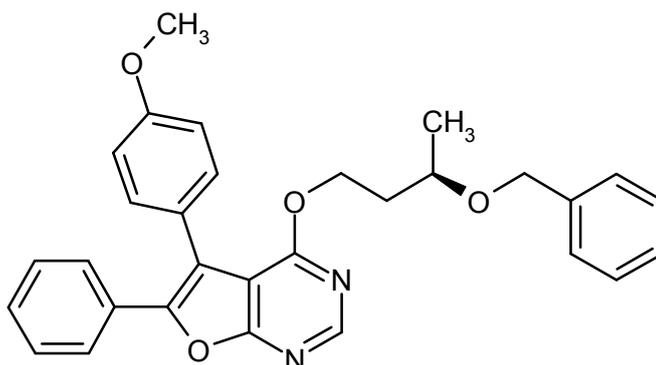
35 EM (DCI): m/z = 190 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7,35-7,24 (m, 5H), 4,52 (d, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,33 (t, 1H), 3,65-3,58 (m, 1H), 3,52-3,45 (m, 2H), 1,74-1,65 (m, 1H), 1,57-1,48 (m, 1H), 1,13 (d, 3H).

40 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -65,7°, c = 0,530, cloroformo.

#### **Ejemplo 66A**

(-)-4-[[[3-(Benciloxi)butil]oxi]-5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidina



Se disponen 802 mg (4,45 mmol) de (3R)-3-(benciloxi)-1-butanol en atmósfera de argón en 10 ml de THF y se enfrían a 0 °C. Se añaden 2,30 ml (4,45 mmol) de una solución 2 M de la base de fosfaceno P2-*tert*-butilo en THF y se agita durante 10 min a TA. Después, se enfría otra vez a 0 °C. Se añade 1,0 g (2,97 mmol) de 4-cloro-5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidina y se agita durante una noche a TA. Después, se diluye con acetato de etilo, se añade agua y se acidifica con una solución de ácido cítrico al 10 %. Se extrae la fase acuosa una vez con acetato de etilo. Se lavan las fases de acetato de etilo combinadas una vez con solución sat. de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. Se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 9:1) y se obtienen 1,16 g (81,3 % d. t.) del compuesto objetivo.

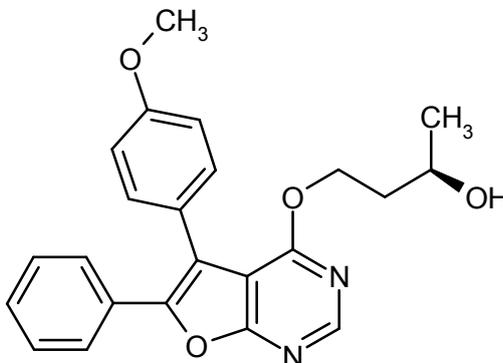
LC-EM (procedimiento 7):  $T_R = 4,70$  min;  $m/z = 481$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8,52$  (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,31 (m, 5H), 7,25-7,12 (m, 5H), 6,91 (d, 2H), 4,55-4,44 (m, 3H), 4,22 (d, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,40-3,31 (m, 1H), 1,88-1,82 (m, 1H), 1,79-1,71 (m, 1H), 1,12 (d, 3H).

$[\alpha]_D^{20} = -79,0^\circ$ ,  $c = 0,455$ , metanol.

### Ejemplo 67A

(-)-4-[[5-(4-Metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]butan-2-ol



Se disuelve 1,0 g (2,08 mmol) de (-)-4-[[3-(benciloxi)butil]oxi]-5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidina en 20 ml de dioxano y se añaden 100 mg de paladio/carbono (al 10 %). Se hidrogena a presión normal y TA durante aproximadamente 5 h hasta finalizar la captación de hidrógeno. A continuación, se separa el catalizador por filtración a través de Celite y se concentra el filtrado. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 7:3 → 1:1), y se obtienen 675 mg (83,1 % d. t.) del compuesto objetivo.

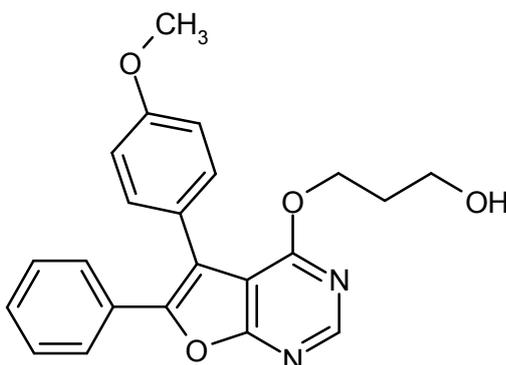
LC-EM (procedimiento 7):  $T_R = 3,78$  min;  $m/z = 391$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8,51$  (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,31 (m, 3H), 6,95 (d, 2H), 4,73-4,67 (m, 1H), 4,46-4,40 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,75-3,65 (m, 1H), 2,20 (s a, 1H), 1,83-1,76 (m, 1H), 1,75-1,68 (m, 1H), 1,16 (d, 3H).

$[\alpha]_D^{20} = -60,0^\circ$ ,  $c = 0,5305$ , metanol.

### Ejemplo 68A

3-[[5-(4-Metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]propan-1-ol



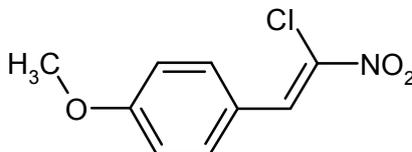
Se disponen 1,13 g (14,85 mmol) de 1,3-propanodiol en 30 ml de THF. Se añaden 833 mg (7,42 mmol) de *terc*-butilato de potasio y se agita durante 15 min a TA. Después, se enfría a 0 °C y se añade gota a gota una solución de 1,0 g (2,97 mmol) de 4-cloro-5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidina en 15 ml de THF durante 30 min. Después, se deja alcanzar la TA y se sigue agitando 2 h adicionales. Se diluye con diclorometano y agua, se acidifica con solución de ácido cítrico al 10 % y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa una vez con diclorometano. Se combinan las fases orgánicas y se lavan una vez con solución sat. de cloruro de sodio. Se seca sobre sulfato de magnesio, se concentra y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 7:3 → 1:1). Se obtienen 772 mg (69,0 % d. t.) del compuesto objetivo.

LC-EM (procedimiento 9):  $T_R = 3,47$  min;  $m/z = 377$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8,52$  (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,31 (m, 3H), 6,96 (d, 2H), 4,58 (t, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,58 (t, 2H), 1,90 (quin, 2H).

#### **Ejemplo 69A**

1-[(*Z*)-2-Cloro-2-nitrovinil]-4-metoxibenceno



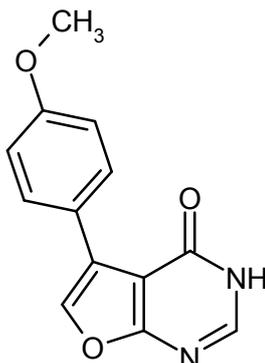
Análogamente a las instrucciones de la literatura [D. Dauzonne, *Synthesis*, 1990, 66-70], se agita una mezcla de 10,0 g (73,5 mmol) de 4-metoxibenzaldehído, 9,0 ml (13,5 g, 96,2 mmol) de bromonitrometano, 53,9 g (661,0 mmol) de cloruro de dimetilamonio y 0,6 g (11,0 mmol) de fluoruro de potasio en 150 ml de xileno en separador de agua a 160 °C durante 15 horas. Después de añadir 25 ml de agua y 100 ml de diclorometano, se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa tres veces con 100 ml de diclorometano cada vez. Se secan los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran al vacío. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/diclorometano 1:1). Se obtienen 9,6 g (59 % d. t.) del compuesto objetivo.

LC-EM (procedimiento 8):  $T_R = 2,52$  min.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8,60$  (s, 1H), 8,03 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 3,86 (s, 3H).

#### **Ejemplo 70A**

5-(4-Metoxifenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4(3H)-ona



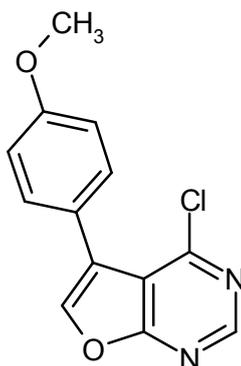
Análogamente a los procedimientos de la literatura [D. Dauzonne, *Tetrahedron*, 1992, 3069-3080], se agita una suspensión de 10,1 g (47,4 mmol) de 1-[(Z)-2-cloro-2-nitrovinil]-4-metoxibenceno y 5,8 g (52,2 mmol) de 4,6-dihidroxipirimidina en 200 ml de etanol durante 10 minutos a 85 °C. A continuación, se añaden lentamente 15,6 ml (15,9 g, 104,3 mmol) de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. Se agita durante 15 h a esta temperatura y después se concentra al vacío. Se recoge el residuo en diclorometano y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 95:5). Se agita el sólido obtenido en acetonitrilo y se filtra. Se obtienen 2,3 g (20 % d. t.) del producto objetivo.

LC-EM (procedimiento 2):  $T_R = 1,57$  min;  $m/z = 290$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 12,66$  (s, NH), 8,15 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 3,79 (s, 3H).

### **Ejemplo 71A**

4-Cloro-5-(4-metoxifenil)furo[2,3-*d*]pirimidina



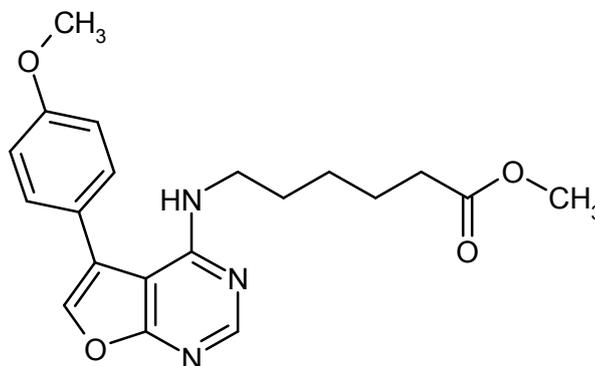
A una suspensión de 10,0 g (41,3 mmol) de 5-(4-metoxifenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona en 250 ml de tolueno se añaden 14,5 ml (13,6 g, 90,8 mmol) de *N,N*-dietilanilina, y se calienta a 100 °C. Se añaden gota a gota a esta temperatura 4,2 ml (7,0 g, 45,4 mmol) de cloruro de fosforilo y se agita la mezcla de reacción durante 15 h a 100 °C. Después, se añaden 1,2 ml (2,0 g, 13 mmol) adicionales de cloruro de fosforilo y se agita de nuevo la mezcla de reacción durante 22 h a 100 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se lava rápidamente la solución de reacción consecutivamente con 250 ml de agua con hielo, dos veces con solución de hidróxido sódico fría al 20 %, de nuevo con 250 ml de agua con hielo, con 250 ml de solución sat. de cloruro de sodio, con ácido clorhídrico 1 N, así como con 250 ml de agua con hielo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra al vacío. Se obtienen 6,3 g (59 % d. t.) del compuesto del título.

LC-EM (procedimiento 10):  $T_R = 2,28$  min;  $m/z = 261$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8,86$  (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 3,82 (s, 3H).

### **Ejemplo 72A**

Éster metílico del ácido 6-[[5-(4-metoxifenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]hexanoico



Se disuelven 7,1 g (27,2 mol) de 4-cloro-5-(4-metoxifenil)furo[2,3-*d*]pirimidina en 250 ml de acetonitrilo y se añaden 5,9 g (32,7 mmol) de clorhidrato de éster metílico del ácido 6-aminohexanoico, así como 9,4 g (68,1 mmol) de carbonato de potasio. Se calienta a reflujo la mezcla durante 18 horas y después se filtra tras enfriar a temperatura ambiente. Se agita el residuo tres veces con 50 ml de agua cada vez, se filtra y se seca al vacío. Se obtienen 4,1 g (41 % d. t.) del compuesto del título.

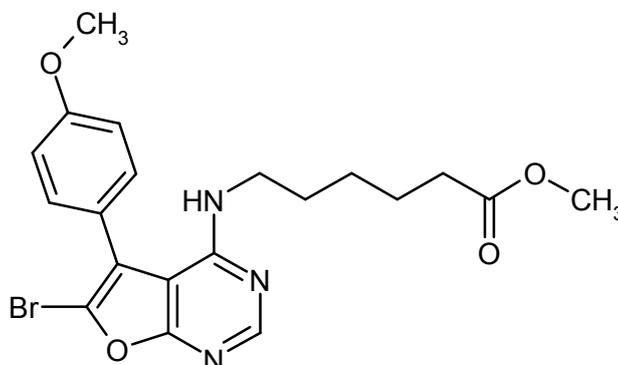
LC-EM (procedimiento 8):  $T_R = 2,47$  min;  $m/z = 370$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8,31 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 5,79 (t, NH), 3,82 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,43 (c, 2H), 2,30 (t, 2H), 1,57-1,48 (m, 4H), 1,31-1,24 (m, 2H).

### Ejemplo 73A

5

Éster metílico del ácido 6-[[6-bromo-5-(4-metoxifenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]hexanoico



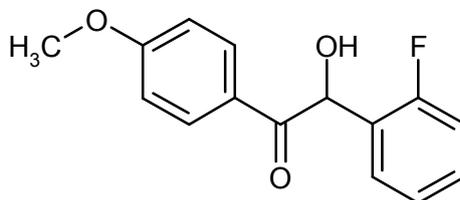
10 Se disuelven 4,1 g (11,1 mmol) de éster metílico del ácido 6-[[5-(4-metoxifenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]hexanoico a temperatura ambiente en 150 ml de tetracloruro de carbono y se añaden 2,2 g (12,2 mmol) de *N*-bromosuccinimida. Se agita la mezcla durante tres horas a reflujo, después de enfriar a temperatura ambiente se filtra, y se concentra el filtrado al vacío. Se obtienen 4,8 g (96 % d. t.) del compuesto del título.

15 LC-EM (procedimiento 10):  $T_R$  = 2,65 min;  $m/z$  = 448 (M+H) $^+$

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8,29 (s, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 5,61 (t, NH), 3,82 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,38 (c, 2H), 2,28 (t, 2H), 1,54-1,42 (m, 4H), 1,26-1,18 (m, 2H).

### 20 Ejemplo 74A

2-(2-Fluorofenil)-2-hidroxi-1-(4-metoxifenil)etanon



25

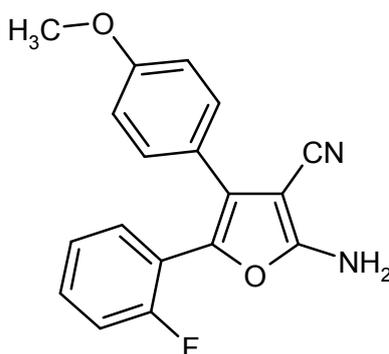
Se añaden gota a gota 441 ml (1,10 mol) de una solución de *n*-butil-litio 2,5 M en *n*-hexano a -78 °C a una solución de 156 ml (1,11 mol) de *N,N*-diisopropilamina en 1.937 ml de 1,2-dimetoxietano de modo que la temperatura no supere los -60 °C. Después de 1 min de agitación a esta temperatura, se añade gota a gota durante 30 min una solución de 236 g (1,00 mol) de (4-metoxifenil)[(trimetilsilil)oxi]acetronitrilo [N. Kurono, *J. Org. Chem.* 2005, 16, 6530-6532] en 753 ml de 1,2-dimetoxietano. A continuación, se añade gota a gota tras 30 min de agitación a esta temperatura una solución de 128 g (1,00 mol) de 2-fluorobenzaldehído en 753 ml de 1,2-dimetoxietano durante 20 minutos. Se deja calentar la mezcla de reacción durante 4 h hasta temperatura ambiente. Después de añadir 3.800 ml de solución sat. de cloruro de amonio, se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con solución sat. de cloruro de amonio, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra el filtrado al vacío. Se añaden al residuo 3.800 ml de dioxano, 2.700 ml de metanol y 3.120 ml de ácido clorhídrico 1 M y se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Después de añadir 8.000 ml de solución sat. acuosa de cloruro de sodio, se extrae con 4.000 ml de acetato de etilo. Se extrae de nuevo la fase acuosa con 2.000 ml de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas combinadas con 2.000 ml de agua y 2.000 ml de solución sat. de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentra el filtrado al vacío. Se agita el residuo en 600 ml de diisopropiléter y se filtra. Se concentran las aguas madre al vacío. Se recoge el residuo en diclorometano y se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 4:1). Se agita la fracción de producto así obtenida en diisopropiléter/éter de petróleo (1:1), se filtra y se seca al vacío. Se obtienen 94 g (80 % de pureza, 29 % d. t.) del compuesto del título.

45 LC-EM (procedimiento 11):  $T_R$  = 4,59 min;  $m/z$  = 261 (M+H) $^+$

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,93-7,91 (m, 2H), 7,28-7,18 (m, 2H), 7,10-7,04 (m, 2H), 6,89-6,86 (m, 2H), 6,19 (d, 1H), 4,69 (s, 1H), 3,82 (s, 3H).

### 50 Ejemplo 75A

2-Amino-5-(2-fluorofenil)-4-(4-metoxifenil)-3-furonitrilo

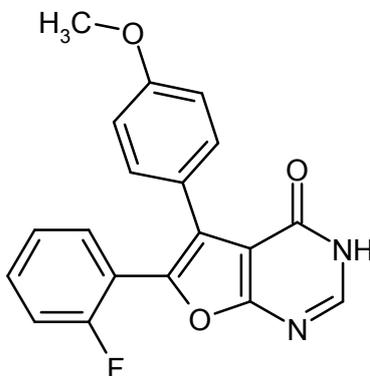


5 Se disponen 84 g (0,32 mol) de 2-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-1-(4-metoxifenil)etanona y 32 g (0,48 mol) de dinitrilo del ácido malónico en 153 ml de THF. Después de 5 minutos de agitación, se añaden con enfriamiento con hielo 49 ml (36 g, 0,36 mol) de trietilamina. Se agita la mezcla de reacción durante 1 h con enfriamiento con hielo. Después, se deja calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agita a esta temperatura durante 4 h. Después de añadir 1.000 ml de acetato de etilo, se lava la fase orgánica cinco veces con 300 ml de agua, se seca sobre sulfato de sodio y se filtra. Se concentra el filtrado al vacío. Se recoge el residuo en diclorometano y se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 70:1, después ciclohexano/acetato de etilo 2:1). Se hacen reaccionar 37 g (0,11 mol) de la 2-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-1-(4-metoxifenil)etanona así recuperada según las instrucciones anteriores con 14 g (0,03 mol) de dinitrilo del ácido malónico y 21 ml (15 g, 0,15 mol) de trietilamina en 67 ml de THF. Se obtienen 70 g (52 % de pureza, 36 % d. t.) del compuesto objetivo.

15 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,23-7,11 (m, 4H), 7,03-6,95 (m, 2H), 6,82-6,79 (m, 2H), 4,86 (s,  $\text{NH}_2$ ), 3,74 (s, 3H).

#### **Ejemplo 76A**

20 6-(2-Fluorofenil)-5-(4-metoxifenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona



25 A 436 ml de anhídrido del ácido acético a 0 °C se añaden gota a gota 268 ml de ácido fórmico y se agitan durante 30 min a esta temperatura. Después, se añade una solución de 70 g (0,12 mol) de 2-amino-5-(2-fluorofenil)-4-(4-metoxifenil)-3-furonitrilo en 100 ml de anhídrido del ácido acético y se agita la mezcla durante 24 h a 130 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentra la preparación al vacío de bomba de aceite a 50 °C. Se agita el residuo en 250 ml de diisopropiléter con enfriamiento con hielo durante 30 min, se filtra, se lava con 70 ml de diisopropiléter y se seca al vacío. Se obtienen 23,7 g (60 % d. t.) del compuesto del título.

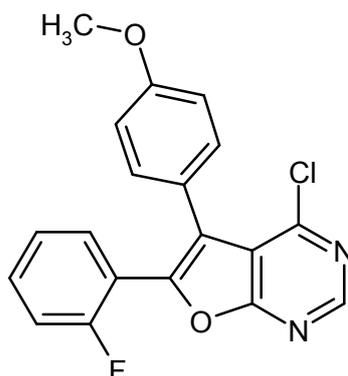
30 HPLC (procedimiento 1):  $T_R$  = 4,27 min.

EM (DCI):  $m/z$  = 354 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ )<sup>+</sup>

35 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 12,68 (s a, NH), 8,19 (d, 1H), 7,53-7,45 (m, 2H), 7,34-7,25 (m, 4H), 6,91-6,88 (m, 2H), 3,76 (s, 3H).

#### **Ejemplo 77A**

40 4-Cloro-6-(2-fluorofenil)-5-(4-metoxifenil)furo[2,3-*d*]pirimidina



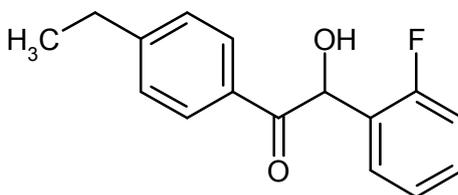
Se agita una mezcla de 20 g (0,06 mol) de 6-(2-fluorofenil)-5-(4-metoxifenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona en 78 ml de sulfolano y 11 ml (18 g, 0,12 mol) de cloruro de fosforilo durante 1 h a 120 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añade gota a gota la solución de reacción con agitación vigorosa y enfriamiento con hielo a una mezcla de 1.000 ml de agua y 100 ml de solución acuosa de amoniaco al 25 %. Se separa por filtración el sólido precipitado a 10 °C y se lava varias veces con agua. Se disuelve de nuevo el sólido en 700 ml de acetato de etilo y se lava la solución dos veces con 500 ml de agua cada vez. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra el filtrado al vacío. Se agita el residuo en 60 ml de diisopropiléter, se filtra y se seca al vacío. Se obtienen 18 g (81 % d. t.) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 5,03$  min.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 8,90$  (s, 1H), 7,58-7,50 (m, 2H), 7,36-7,27 (m, 4H), 7,01-6,97 (m, 2H), 3,79 (s, 3H).

#### **Ejemplo 78A**

1-(4-Etilfenil)-2-(2-fluorofenil)-2-hidroxietanona



Se añaden gota a gota 217 ml (0,54 mol) de una solución de *n*-butil-litio 2,5 M en hexano a  $-78$  °C a una solución de 77 ml (56 g, 0,55 mol) de *N,N*-diisopropilamina en 960 ml de 1,2-dimetoxietano de modo que la temperatura no supere los  $-60$  °C. Después de 15 min de agitación a esta temperatura, se añade gota a gota durante 30 min una solución de 116 g (0,50 mol) de (4-etilfenil)[(trimetilsilil)oxi]acetoneitrilo [D.S. Dhanoa, *J. Med. Chem.* 1993, 36 (23), 3738-3742] en 373 ml de 1,2-dimetoxietano. A continuación, se añade gota a gota después de 30 min de agitación a esta temperatura una solución de 64 g (0,50 mol) de 2-fluorobenzaldehído en 373 ml de 1,2-dimetoxietano durante 20 min. Se deja calentar la mezcla de reacción durante 4 h hasta temperatura ambiente. Después de añadir 1.900 ml de solución acuosa sat. de cloruro de amonio, se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con solución sat. de cloruro de amonio, se seca sobre sulfato de sodio y se filtra. Se concentra el filtrado al vacío. Se añaden al residuo 1.900 ml de dioxano, 1.350 ml de metanol, así como 1.560 ml de ácido clorhídrico 1 M y se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Después de añadir 4.000 ml de solución sat. de cloruro de sodio, se extrae con 2.000 ml de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con 1.000 ml de agua y 1.000 ml de solución sat. de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se filtra. Se concentra el filtrado al vacío. Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 5:1). Se agita la fracción de producto así obtenida en 80 ml de diisopropiléter y 240 ml de éter de petróleo, se filtra, se lava con éter de petróleo y se seca al vacío. Se obtienen 50 g (85 % de pureza, 33 % d. t.) del compuesto del título.

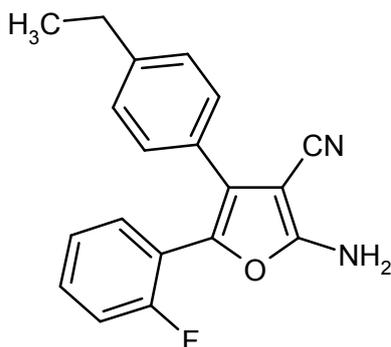
HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 4,50$  min.

EM (DCI):  $m/z = 276$  ( $M+\text{NH}_4$ ) $^+$

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,87$ -7,85 (m, 2H), 7,28-7,19 (m, 4H), 7,11-7,04 (m, 2H), 6,22 (d, 1H), 4,64 (d, 1H), 2,65 (c, 2H), 1,21 (t, 3H).

#### **Ejemplo 79A**

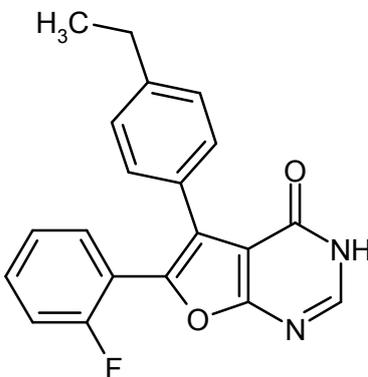
2-Amino-4-(4-etilfenil)-5-(2-fluorofenil)-3-furonitrilo



5 Se disponen 50 g (0,19 mol) de 1-(4-etilfenil)-2-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-etanona y 17 g (0,25 mol) de dinitrilo del ácido malónico en 93 ml de DMF. Después de 5 minutos de agitación, se añaden con enfriamiento con hielo 17 ml (12 g, 0,12 mol) de dietilamina. Se agita la mezcla de reacción durante 1 h con enfriamiento con hielo. Después, se deja calentar hasta temperatura ambiente y se agita durante 4 h a esta temperatura. Después de añadir 500 ml de agua, se separa la fase acuosa por decantación después de 30 min de agitación. Mediante una nueva adición de 500 ml de agua y una nueva decantación, se obtiene un residuo oleoso que se disuelve en acetato de etilo, se seca sobre sulfato de sodio y se filtra. Se concentra el filtrado al vacío. El residuo contiene, según el análisis de TLC, (eluyente: 10 ciclohexano/acetato de etilo 4:1) 1-(4-etilfenil)-2-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-etanona adicional. Se hace reaccionar el residuo por tanto según las instrucciones anteriores en 90 ml de DMF de nuevo con 5,5 g (0,08 mol) de dinitrilo del ácido malónico y 10 ml (7 g, 0,10 mol) de dietilamina. Se añade la mezcla de reacción a 500 ml de acetato de etilo y se lava tres veces con 300 ml de agua cada vez y una vez con 300 ml de solución sat. de cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se filtra. Se concentra el filtrado al vacío. Se purifica el residuo mediante 15 cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 3:1). Se obtienen 36 g (61 % d. t.) del compuesto del título, que se hacen reaccionar sin caracterización adicional.

#### **Ejemplo 80A**

20 5-(4-Etilfenil)-6-(2-fluorofenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona



25 A 280 ml (2,97 mol) de anhídrido del ácido acético a 0 °C se añaden gota a gota 140 ml (3,71 mmol) de ácido fórmico y se agita durante 30 min a esta temperatura. Después, se añaden 36,0 g (0,12 mol) de 2-amino-4-(4-etilfenil)-5-(2-fluorofenil)-3-furonitrilo y se agita la mezcla durante 24 h a 130 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentra la preparación al vacío de bomba de aceite a 50 °C. Se agita el residuo en 150 ml de diisopropiléter a 10 °C durante 30 min, se separa por filtración, se lava con 50 ml de diisopropiléter enfriado con hielo y se seca al vacío. Se obtienen 20,6 g (86 % de pureza, 45 % d. t.) del compuesto del título.

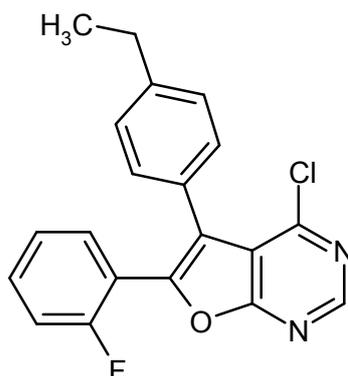
30 HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 4,65$  min.

EM (ESIpos):  $m/z = 335$  (M+H)<sup>+</sup>

35 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 12,68$  (s a, NH), 8,20 (s, 1H), 7,53-7,45 (m, 2H), 7,36-7,25 (m, 4H), 7,21-7,16 (m, 2H), 2,61 (c, 2H), 1,19 (t, 3H).

#### **Ejemplo 81A**

40 4-Cloro-5-(4-etilfenil)-6-(2-fluorofenil)furo[2,3-*d*]pirimidina



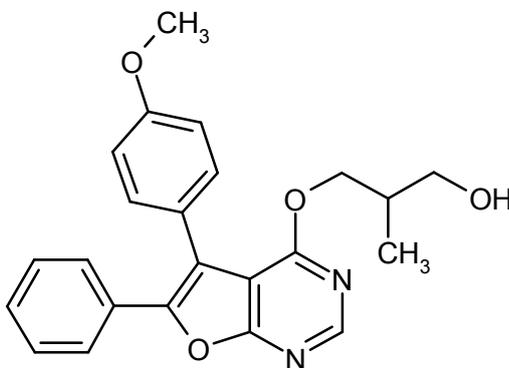
Se agita una suspensión de 20,0 g (0,06 mol) de 5-(4-etilfenil)-6-(2-fluorofenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona en 100 ml (165 g, 1,07 mol) de cloruro de fosforilo durante 1 h a 120 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añade gota a gota la solución de reacción con agitación vigorosa a una mezcla de 300 ml de agua y 610 ml de solución acuosa de amoníaco al 25 %, observando un aumento de temperatura a 55-65 °C. Se deja enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Después de extraer dos veces con 500 ml de diclorometano cada vez, se lava la fase orgánica con una solución acuosa sat. de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se filtra. Se concentra el filtrado al vacío. Se agita el residuo en 150 ml de éter de petróleo, se separa por filtración, se lava con éter de petróleo enfriado con hielo y se seca al vacío. Se obtienen 18,7 g (90 % de pureza, 80 % d. t.) del compuesto del título.

LC-EM (procedimiento 5):  $T_R = 3,14$  min;  $m/z = 353$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8,91$  (s, 1H), 7,58-7,49 (m, 2H), 7,36-7,24 (m, 6H), 2,66 (c, 2H), 1,21 (t, 3H).

### **Ejemplo 82A**

3-[[5-(4-Metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-2-metilpropan-1-ol



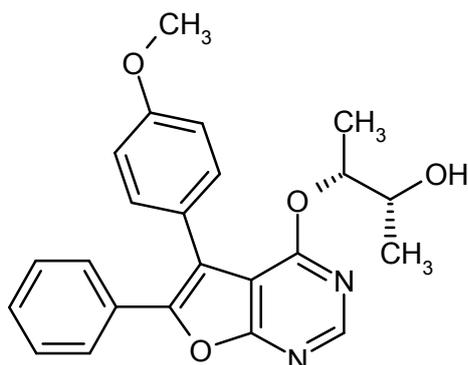
A una solución de 2,68 g (29,7 mmol) de 2-metilpropano-1,3-diol en 45 ml de tolueno, 15 ml de 1,2-dimetoxietano y 15 ml de agua a 70 °C se añaden 4,8 ml de hidróxido sódico 12,5 N. Después de añadir 202 mg (0,59 mmol) de hidrosulfato de tetra-*n*-butilamonio y 2,0 g (5,94 mmol) de 4-cloro-5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidina, se agita la mezcla de reacción durante 17 h a 70 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se ajusta a pH 7 con ácido clorhídrico concentrado. Se extrae tres veces con 50 ml de diclorometano cada vez. Se lavan los extractos orgánicos combinados con solución sat. de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran al vacío. Se agita el producto bruto en metanol, se filtra y se purifica el filtrado mediante HPLC-FI preparativa (gradiente: agua/acetonitrilo). Se obtienen 1,26 g (54 % d. t.) del producto deseado (racemato).

LC-EM (procedimiento 8):  $T_R = 2,73$  min;  $m/z = 391$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8,58$  (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,48-7,35 (m, 5H), 7,00 (d, 2H), 4,48 (t, OH), 4,34 (dd, 1H), 4,24 (dd, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,23-3,14 (m, 2H), 1,86-1,78 (m, 1H), 0,72 (d, 3H).

### **Ejemplo 83A**

(2*R*,3*R*)-3-[[5-(4-Metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]butan-2-ol



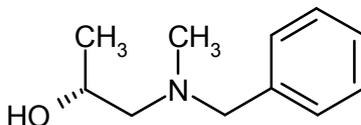
A una solución de 1,34 g (14,8 mmol) de (2*R*,3*R*)-butano-2,3-diol en 20 ml de tolueno, 7 ml de 1,2-dimetoxietano y 7 ml de agua a 70 °C se añaden 2,4 ml de solución de hidróxido sódico 12,5 N. Después de añadir 101 mg (0,30 mmol) de hidrogenosulfato de tetra-*n*-butilamonio y 1,00 g (2,97 mmol) de 4-cloro-5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidina, se agita la mezcla de reacción durante 17 h a 70 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se ajusta a pH 7 con ácido clorhídrico concentrado. Se extrae tres veces con 50 ml de diclorometano cada vez. Se lavan los extractos orgánicos combinados con solución sat. de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran al vacío. Se mezcla el producto bruto en metanol, se filtra y se purifica mediante HPLC-FI preparativa (gradiente: agua/acetonitrilo). Se obtienen 0,60 g (50 % d. t.) del producto deseado.

LC-EM (procedimiento 7):  $T_R = 3,95$  min;  $m/z = 391$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8,56$  (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,48-7,35 (m, 5H), 7,00 (d, 2H), 5,29 (dt, 1H), 4,71 (d, OH), 3,81 (s, 3H), 3,73-3,62 (m, 1H), 1,13 (d, 3H), 0,85 (d, 3H).

#### **Ejemplo 84A**

(2*R*)-1-[Bencil(metil)amino]propan-2-ol



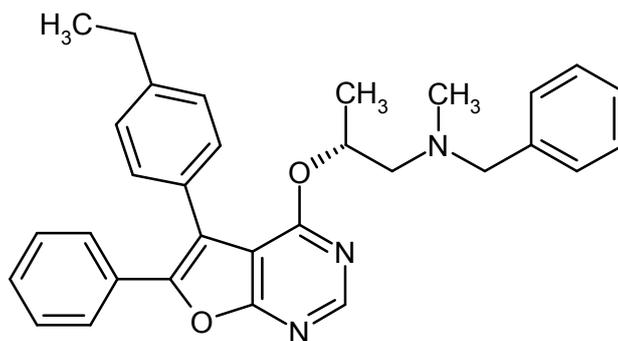
Se agita a reflujo una mezcla de 3,5 g (21,2 mmol) de (2*R*)-1-(bencilamino)propan-2-ol [F.L. Delft, *Synthesis* 1997, 4, 450-454], 1,85 ml (2,0 g, 23,3 mmol) de una solución acuosa de formaldehído al 35 % y 3,6 ml (4,4 g, 95,3 mmol) de ácido fórmico durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se neutraliza en primer lugar con solución de hidróxido sódico al 45 % y después se ajusta un valor de pH de 9. Se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica tres veces con 10 ml de agua cada vez, se seca sobre sulfato de sodio y se filtra. Se concentra el filtrado y se seca. Se obtienen 3,08 g (78 % d. t.) del producto deseado.

LC-EM (procedimiento 3):  $T_R = 1,85$  min;  $m/z = 180$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 7,31$ -7,21 (m, 5H), 4,28 (d, 1H), 3,81-3,72 (m, 1H), 3,48 (c, 2H), 2,24 (dc, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,04 (d, 3H).

#### **Ejemplo 85A**

(2*R*)-*N*-Bencil-2-[[5-(4-etilfenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-*N*-metil-propan-1-amina



A una solución de 600 mg (3,35 mmol) de (2*R*)-1-[bencil(metil)amino]propan-2-ol en 7 ml de THF a temperatura ambiente se añaden 167 mg (4,18 mmol) de hidruro de sodio (en forma de dispersión al 60 % en aceite mineral).

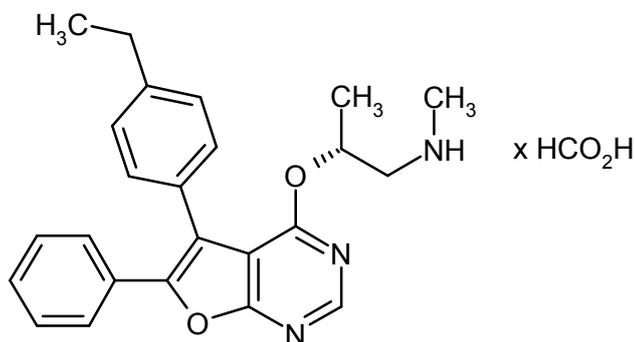
Después de 10 min de agitación, se añade una solución de 1.177 mg (3,51 mmol) de 4-cloro-5-(4-etilfenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidina en 8 ml de THF, así como 62 mg (0,17 mmol) de yoduro de tetra-*n*-butilamonio. Se agita la mezcla de reacción durante 16 h a reflujo. Después de añadir agua y acetato de etilo, se lava la fase orgánica separada con ácido clorhídrico 1 N y solución sat. de cloruro de sodio. Se vuelve a extraer la fase acuosa con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se filtran. Se concentra el filtrado al vacío. Se recoge el residuo en ciclohexano/acetato de etilo y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 5:1, 2:1, 1:1, después acetato de etilo). Se obtienen 1,366 mg (83 % d. t.) del producto deseado.

10 LC-EM (procedimiento 8):  $T_R = 2,08$  min;  $m/z = 478$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8,57$  (s, 1H), 7,55-7,53 (m, 2H), 7,42-7,34 (m, 5H), 7,26-7,17 (m, 5H), 7,13-7,11 (m, 2H), 5,57-5,49 (m, 1H), 3,36 (d, 2H), 2,63 (c, 2H), 2,48-2,39 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,23-1,17 (m, 6H).

### 15 Ejemplo 86A

Formiato de (2*R*)-2-[[5-(4-etilfenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-*N*-metilpropan-1-amonio



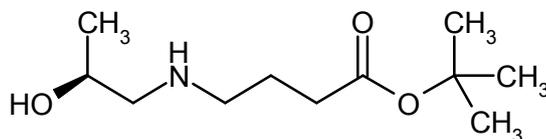
20 A una solución recubierta con argón de 1,45 g (3,04 mmol) de (2*R*)-*N*-bencil-2-[[5-(4-etilfenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-*N*-metilpropan-1-amina en 20 ml de ácido fórmico metanólico al 4,4 % se añaden 0,50 g (4,70 mmol) de negro de paladio y se agita durante 14 h a temperatura ambiente. Después de filtrar a través de un filtro Millipore y varios lavados con metanol/agua, se concentra el filtrado al vacío. Se recoge el residuo en acetonitrilo/metanol y se purifica mediante HPLC-FI preparativa (gradiente: agua/acetonitrilo). Se obtienen 1,03 g (77 % d. t.) del producto deseado.

LC-EM (procedimiento 8):  $T_R = 1,79$  min;  $m/z = 388$  (M-HCO<sub>2</sub>H+H)<sup>+</sup>

30 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8,60$  (s, 1H), 8,18 (s, HCOO<sup>-</sup>), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,46-7,35 (m, 5H), 7,34-7,28 (m, 2H), 5,48-5,40 (m, 1H), 4,22-2,93 (s a, H<sub>2</sub>N<sup>+</sup>), 2,86-2,82 (m, 1H), 2,72-2,62 (m, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,27-1,23 (m, 6H).

### 35 Ejemplo 87A

Éster *tert*-butílico del ácido 4-[[[(2*S*)-2-hidroxiopropil]amino]butírico



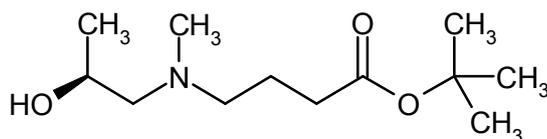
40 A una solución de 936 mg (12,46 mmol) de (2*S*)-1-aminopropan-2-ol en 10 ml de THF se añaden 2.583 mg (18,69 mmol) de carbonato de potasio, 2.780 mg (12,46 mmol) de éster *tert*-butílico del ácido 4-bromobutírico, así como 184 mg (0,50 mmol) de yoduro de tetra-*n*-butilamonio. Se agita la mezcla de reacción durante 48 h a temperatura ambiente. Después de filtrar las sales inorgánicas, se concentra el filtrado al vacío. Se recoge el residuo en diclorometano y se purifica por cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol/solución acuosa de amoníaco al 5 % 9:1:0,1). Se obtienen 810 mg (30 % d. t.) del producto deseado.

CG-EM (procedimiento 12):  $T_R = 4,73$  min;  $m/z = 172$  (M-CH<sub>3</sub>CHOH)<sup>+</sup>

50 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 4,39$  (s a, OH), 3,67-3,59 (m, 1H), 3,38-3,20 (s a, NH), 2,51-2,47 (m, 2H), 2,39-2,37 (m, 2H), 2,21 (t, 2H), 1,60 (quin, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,02 (d, 3H).

### 55 Ejemplo 88A

Éster *tert*-butílico del ácido 4-[[[(2*S*)-2-hidroxiopropil](metil)amino]butírico



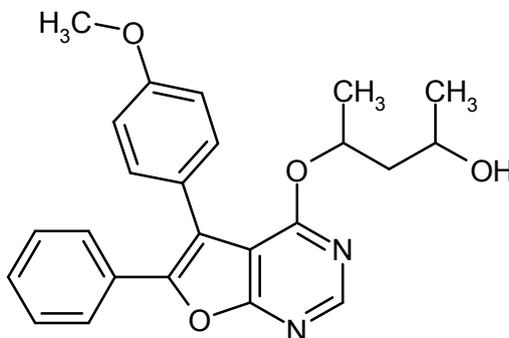
5 A una solución de 350 mg (1,61 mmol) de éster *tert*-butílico del ácido 4-[[*(2S)*-2-hidroxiopropil]amino]butírico en 10 ml de metanol se añaden 0,62 ml (670 mg, 7,81 mmol) de solución acuosa de formaldehído al 35 % y 101 mg (1,61 mmol) de cianoborohidruro de sodio. Se agita la mezcla de reacción durante 16 h a temperatura ambiente. Después de añadir 30 ml de agua y 40 ml de diclorometano, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se filtra. Se concentra el filtrado al vacío y se seca. Se obtienen 323 mg (81 % d. t.) del producto deseado.

10 CG-EM (procedimiento 12):  $T_R = 4,57$  min;  $m/z = 186$  (M-CH<sub>3</sub>CHOH)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 4,16$  (d, 1H), 3,71-3,62 (m, 1H), 2,29 (t, 2H), 2,23-2,18 (m, 3H), 2,16-2,10 (m, 4H), 1,63-1,55 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,02 (d, 3H).

### 15 Ejemplo 89A

4-[[5-(4-Metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]pentan-2-ol



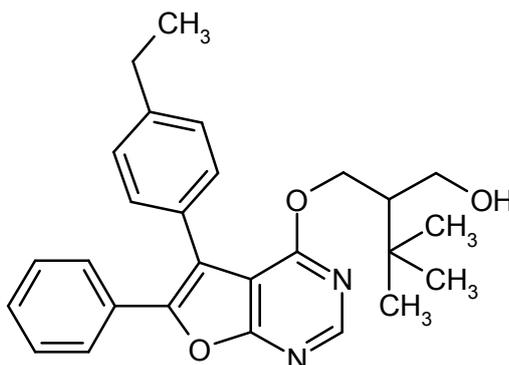
20 A una solución de 4,64 g (44,54 mmol) de pentano-2,4-diol en 75 ml de tolueno, 27 ml de 1,2-dimetoxietano y 25 ml de agua a 70 °C se añaden 7,9 ml de solución de hidróxido sódico 11,25 N. Después de añadir 302 mg (0,89 mmol) de hidrogenosulfato de tetra-*n*-butilamonio y 3,00 g (8,91 mmol) de 4-cloro-5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidina, se agita la mezcla de reacción durante 17 h a 70 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se ajusta a pH 7 con ácido clorhídrico concentrado. Se extrae tres veces con 150 ml de diclorometano cada vez. Se lavan los extractos orgánicos combinados con solución sat. de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se filtran. Se concentra el filtrado al vacío. Se agita el residuo en acetonitrilo, se filtra y se purifica el filtrado en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metano). Se obtienen 2,37 g (65 % d. t.) del producto deseado en forma de una mezcla de diastereómeros racémicos.

30 LC-EM (procedimiento 8):  $T_R = 2,81$  min;  $m/z = 405$  (M+H)<sup>+</sup>

35 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [estereoisómero minoritario entre corchetes]  $\delta = [8,57, s, 1H], 8,56 (s, 1H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,42-7,37 (m, 5H), 7,02-6,99 (m, 2H), 5,54-5,46 (m, 1H), [5,38-5,30, m, 1H], 4,46 (d, OH), [4,39, d, OH], 3,82 (s, 3H), [3,81, s, 3H], 3,69-3,60 (m, 1H), [3,46-3,37, m, 1H], 1,77-1,70 (m, 1H), 1,47-1,41 (m, 1H), [1,28, d, 3H], 1,26 (d, 3H), 1,00 (d, 3H), [0,93, d, 3H].$

### 40 Ejemplo 90A

2-([[5-(4-Etilfenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]metil)-3,3-dimetilbutan-1-ol



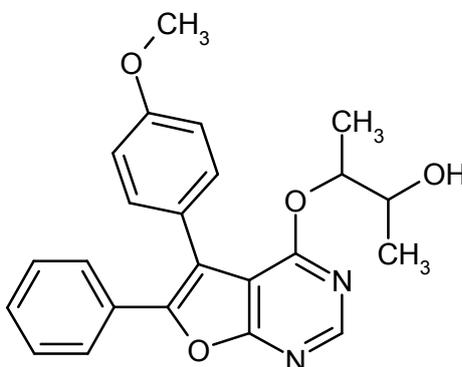
A una solución de 1.974 mg (14,93 mmol) de 2-*terc*-butilpropano-1,3-diol en 25 ml de tolueno, 8 ml de 1,2-dimetoxietano y 8 ml de agua a 70 °C se añaden 2,7 ml de solución de hidróxido sódico 11,25 N. Después de añadir 101 mg (0,30 mmol) de hidrogenosulfato de tetra-*n*-butilamonio y 1.000 mg (2,99 mmol) de 4-cloro-5-(4-etilfenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidina, se agita la mezcla de reacción durante 17 h a 70 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se ajusta a pH 7 con ácido clorhídrico concentrado. Se extrae con diclorometano. Se lavan las fases orgánicas con solución sat. de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se filtran. Se concentra el filtrado al vacío. Se mezcla el residuo en metanol, se filtra y se lava con dietiléter. Se purifica el filtrado mediante HPLC-FI preparativa (gradiente: agua/acetónitrilo). Se obtienen 275 mg (21 % d. t.) del producto deseado (racemato).

LC-EM (procedimiento 9):  $T_R = 4,55$  min;  $m/z = 431$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8,60$  (s, 1H), 7,53-7,51 (m, 2H), 7,39-7,36 (m, 5H), 7,30-7,28 (m, 2H), 4,53 (dd, 1H), 4,45 (dd, 1H), 4,40 (t, 1H), 3,45-3,41 (m, 1H), 3,30-3,25 (m, 1H), 2,68 (c, 2H), 1,39-1,34 (m, 1H), 1,29 (t, 3H), 0,67 (s, 9H).

### Ejemplo 91A

3-[[5-(4-Metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]butan-2-ol



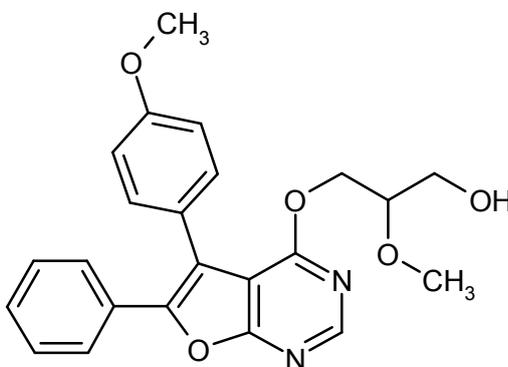
A una mezcla de 2,68 g (29,70 mmol) de (2*R*,3*S*)-butano-2,3-diol en 45 ml de tolueno, 15 ml de 1,2-dimetoxietano y 15 ml de agua a 70 °C se añaden 4,8 ml de solución de hidróxido sódico 12,5 N. Después de añadir 0,20 g (0,60 mmol) de hidrogenosulfato de tetra-*n*-butilamonio y 2,00 g (5,94 mmol) de 4-cloro-5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidina, se agita la mezcla de reacción durante 17 h a 70 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se ajusta a pH 7 con ácido clorhídrico concentrado. Se extrae tres veces con 100 ml de diclorometano cada vez. Se lavan los extractos orgánicos combinados con solución sat. de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran al vacío. Se purifica el producto bruto mediante HPLC-FI preparativa (gradiente: agua/acetónitrilo). Se obtienen 1,26 g (54 % d. t.) del producto deseado en forma de racemato (*R*,*S*/ *S*,*R*).

LC-EM (procedimiento 8):  $T_R = 2,81$  min;  $m/z = 391$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8,57$  (s, 1H), 7,55-7,53 (m, 2H), 7,43-7,36 (m, 5H), 7,01-7,00 (m, 2H), 5,21-5,16 (m, 1H), 4,68 (d, OH), 3,81 (s, 3H), 3,61-3,55 (m, 1H), 1,19 (d, 3H), 0,86 (d, 3H).

### Ejemplo 92A

(+/-)-2-Metoxi-3-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]propan-1-ol



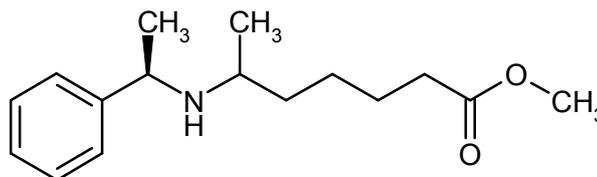
Se disponen 1,014 g (9,65 mmol) de 2-metoxi-1,3-propanodiol en 20 ml THF. Se añaden 542 mg (4,825 mmol) de *terc*-butilato de potasio y se agita durante 15 min a TA. Después, se enfría a 0 °C y se añade gota a gota una solución de 650 mg (1,93 mmol) de 4-cloro-5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidina en 10 ml de THF durante 30 min. Se deja alcanzar la TA y se agita durante una noche a TA. A continuación, se diluye con *terc*-butilmetiléter y agua. Se acidifica con solución de ácido cítrico al 10 % y se separan las fases. Se vuelve a extraer la fase acuosa

una vez con *tert*-butilmetiléter. Se combinan las fases orgánicas y se lavan una vez con solución sat. de cloruro de sodio. Después, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 7:3), y se obtienen así 587 mg (74,8 % d. t.) del compuesto objetivo.

5 LC-EM (procedimiento 8):  $T_R = 2,53$  min;  $m/z = 407$  (M+H)<sup>+</sup>  
 10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8,53$  (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,32 (m, 3H), 6,97 (d, 2H), 4,53 (d, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,62-3,52 (m, 1H), 3,52-3,43 (m, 2H), 3,32 (s, 3H).

### Ejemplo 93A

Éster metílico del ácido 6-[[*(1R)*-1-feniletil]amino]heptanoico

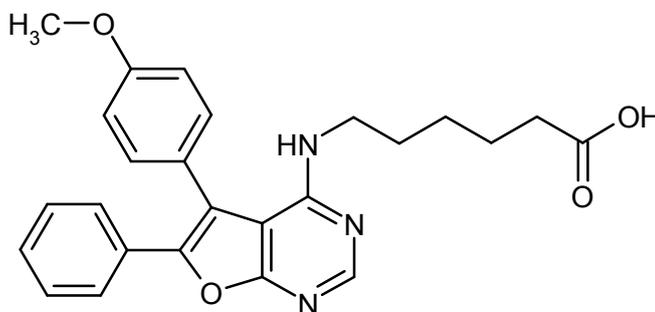


15 Se disponen conjuntamente 8,80 g (55,63 mmol) de ácido 6-oxoheptanoico y 6,741 g (55,63 mmol) de (*R*)-(+)-1-feniletilamina a TA en 100 ml de tolueno. Se añade una cantidad catalítica (aprox. 50 mg) de ácido *p*-toluenosulfónico y se calienta durante una noche con agitación en separador de agua. Se concentra después  
 20 parcialmente, se separan algunos componentes sólidos por filtración con ayuda de un papel de filtro y se concentra después el filtrado completamente. Se disuelve el residuo en 170 ml de metanol. Se añaden aproximadamente 1,7 g de níquel Raney (húmedo de agua) y se hidrogena durante 48 h a 400 kPa. A continuación, se filtra a través de tierra de diatomeas y se concentra el filtrado. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 95:5) y se obtienen así 4,15 g (48,5 % d. t.) del compuesto objetivo, que se hacen  
 25 reaccionar sin caracterización adicional.

### Ejemplos de aplicación:

#### Ejemplo 1

30 Ácido 6-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]hexanoico



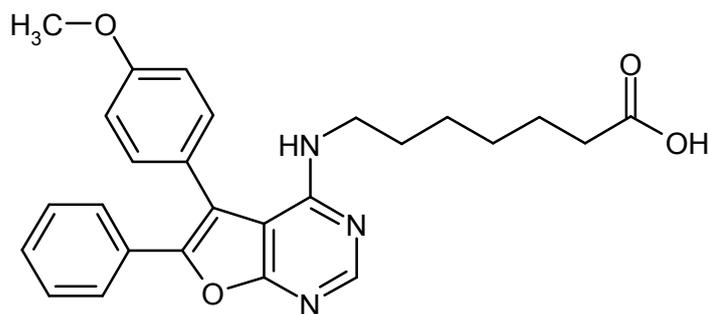
35 Se agitan 1,0 g (3,0 mmol) de 4-cloro-5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidina, 0,78 g (5,94 mmol) de ácido 6-aminoheptanoico y 1,5 ml de DIEA en 10 ml de DMF durante una noche a 120 °C. Se añade la mezcla de reacción a agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas combinadas con solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran al vacío. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 2:1 → 1:2). Se obtienen 560 mg (43,7 % d. t.) del compuesto objetivo.

40 LC-EM (procedimiento 4):  $T_R = 2,62$  min;  $m/z = 432$  (M+H)<sup>+</sup>

45 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 12,0$  (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,47-7,42 (m, 4H), 7,40-7,30 (m, 3H), 7,15 (d, 2H), 5,08 (t, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,08 (t, 2H), 1,50-1,35 (m, 4H), 1,25-1,10 (m, 4H).

#### Ejemplo 2

50 Ácido 7-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]heptanoico



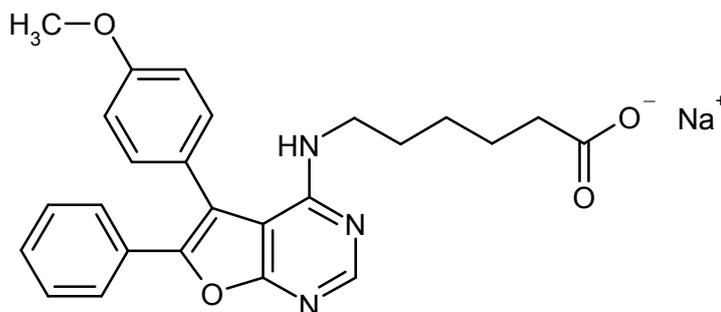
Se obtiene el compuesto del título de modo análogo al ejemplo 1 con un rendimiento de 55,1 % d. t.

5 LC-EM (procedimiento 4):  $T_R = 2,72$  min;  $m/z = 446$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 8,33$  (s, 1H), 7,48-7,43 (m, 4H), 7,40-7,30 (m, 3H), 7,15 (d, 2H), 5,04 (t, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,08 (t, 2H), 1,50-1,38 (m, 4H), 1,20-1,11 (m, 2H).

### 10 **Ejemplo 3**

Sal de sodio del ácido 6-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]hexanoico



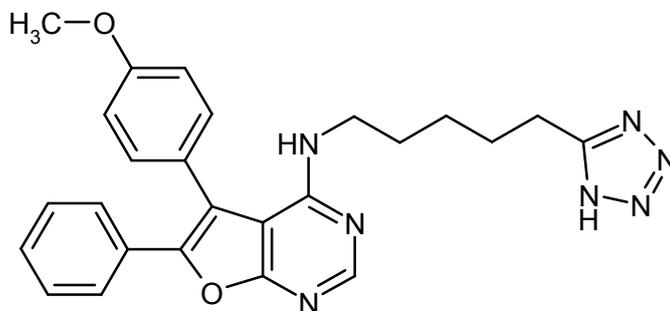
15 Se disuelven 200 mg (0,464 mmol) de ácido 6-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]hexanoico a TA en 0,75 ml de metanol, 0,5 ml de THF y algunas gotas de agua, y se añaden 0,464 ml de solución de hidróxido sódico 1 N. Se agita la mezcla durante 5 min, después se concentra al vacío y se seca el residuo a alto vacío. Se obtienen 221 mg del compuesto objetivo.

20 LC-EM (procedimiento 2):  $T_R = 2,34$  min;  $m/z = 432$  (M-Na+2H)<sup>+</sup>

25 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 8,32$  (s, 1H), 7,48-7,43 (m, 4H), 7,39-7,30 (m, 3H), 7,17 (d, 2H), 5,04 (t, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,72 (t, 2H), 1,40-1,32 (m, 4H), 1,15-1,08 (m, 2H).

### 25 **Ejemplo 4**

5-(4-Metoxifenil)-6-fenil-*N*-[5-(1*H*-tetrazol-5-il)pentil]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina



30 Se agitan 1,00 g (2,4 mmol) de 6-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]hexanonitrilo, 4,19 g (26,3 mmol) de trimetilsilazida y 0,91 g (3,6 mmol) de óxido de di-*n*-butilestaño en 50 ml de tolueno durante una noche a 80 °C. Después de concentrar por evaporación, se recoge el residuo en agua, se acidifica con ácido clorhídrico diluido y se extrae con cloruro de metileno. Se lava la fase orgánica con solución de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. Se purifica el producto bruto mediante HPLC-FI (columna: Gromsil 250 mm x 40 mm, 10  $\mu$ m; gradiente de acetonitrilo/agua: 0-3 min 10 % de acetonitrilo, 3-50 min 10 %  $\rightarrow$  98 % de acetonitrilo, 50-55 min 98 % de acetonitrilo). Se cristalizan las fracciones combinadas con dietiléter y se secan en cámara de secado al vacío durante una noche a 50 °C. Se obtienen 598 mg (54 % d. t.) del compuesto del título en forma de cristales

35

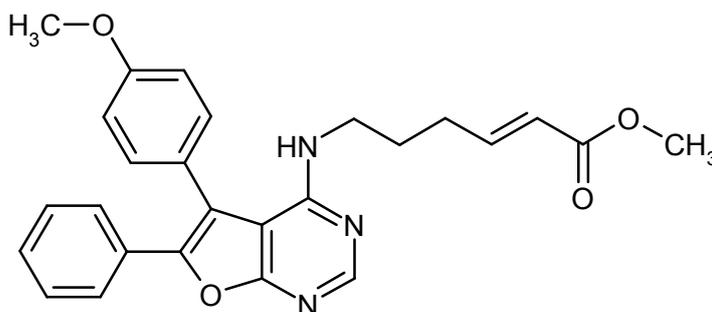
casi blancos.

LC-EM (procedimiento 2):  $T_R = 2,22$  min;  $m/z = 455$  (M+H)<sup>+</sup>

- 5 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 16$  (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 7,5-7,25 (m, 7H), 7,1 (m, 2H), 5,1 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), aprox, 3,5 (m, cubierto por la señal de DMSO), 2,75 (t, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,2 (m, 2H).

### Ejemplo 5

- 10 Éster metílico del ácido (2E)-6-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]hex-2-enoico



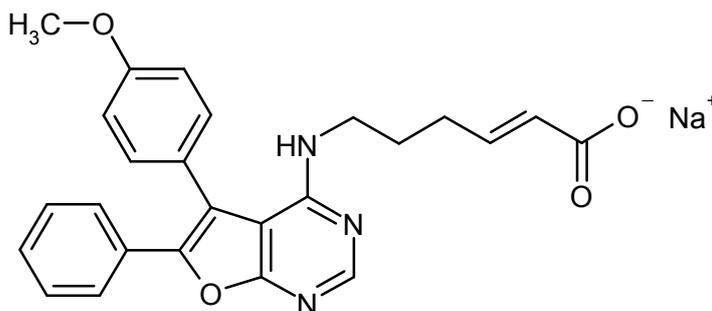
- 15 Se añaden gota a gota 0,095 ml (0,588 mmol) de éster trimetílico del ácido fosfonoacético a una suspensión de 21,6 mg de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite, aprox. 0,539 mmol) en 2 ml de THF a TA. Se sigue agitando la mezcla durante 1 h y a continuación se incorporan 190 mg (0,49 mmol) de 4-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]butanal. Se agita durante una noche a TA y se diluye después la mezcla con diclorometano y agua. Se lava la fase orgánica con solución saturada de cloruro de sodio, se seca y se concentra al vacío. A partir del producto bruto, se aísla el compuesto objetivo mediante HPLC-FI preparativa dos veces (gradiente: agua/acetonitrilo). Se obtienen 23,4 mg (10,8 % d. t.) del producto deseado.

LC-EM (procedimiento 2):  $T_R = 2,65$  min;  $m/z = 444$  (M+H)<sup>+</sup>

- 25 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 8,33$  (s, 1H), 7,47-7,43 (m, 4H), 7,40-7,31 (m, 3H), 7,14 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 5,84-5,78 (m, 1H), 5,68 (t, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,49 (c, 2H), 2,17-2,10 (m, 2H), 1,63-1,57 (m, 2H).

### Ejemplo 6

- 30 Sal de sodio del ácido (2E)-6-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]hex-2-enoico



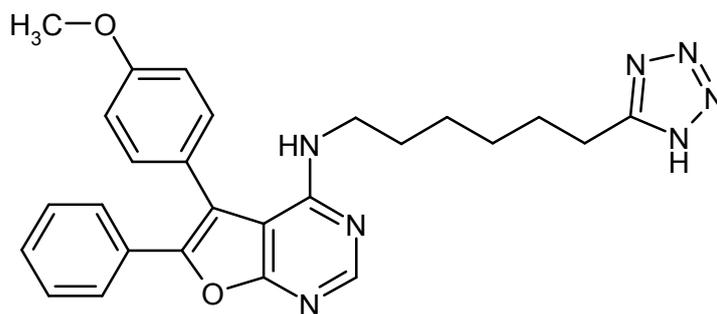
- 35 Se añaden 19 mg (0,043 mmol) de éster metílico del ácido (2E)-6-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]hex-2-enoico en 0,5 ml de THF, y se añaden 0,43 ml de solución de hidróxido sódico 1 N. Se agita la mezcla durante 24 h a TA, después se neutraliza con ácido clorhídrico 1 N y se concentra al vacío. Se añade al residuo solución de hidróxido sódico aproximadamente 1 N y se purifica directamente mediante HPLC-FI preparativa (gradiente: agua/acetonitrilo). Se aíslan 9 mg (46,5 % d. t.) del compuesto objetivo.

LC-EM (procedimiento 5):  $T_R = 2,51$  min;  $m/z = 429$  (M-Na+2H)<sup>+</sup>

- 40 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 8,3$  (s, 1H), 7,48-7,3 (m, 7H), 7,12 (d, 2H), 6,20 (dd, 1H), 5,58 (d, 2H), 5,60 (t, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,95 (c, 2H), 1,52 (m, 2H).

### Ejemplo 7

- 45 5-(4-Metoxifenil)-6-fenil-N-[6-(1H-tetrazol-5-il)hexil]furo[2,3-d]pirimidin-4-amina



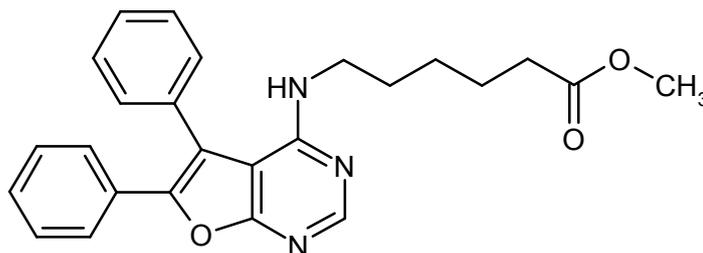
Se agitan 0,098 g (0,23 mmol) de 7-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]heptanonitrilo, 0,41 g (3,5 mmol) de trimetilsililazida y 86 mg (0,25 mmol) de óxido de di-*n*-butilestaño en 5 ml de tolueno durante una noche a 80 °C. Después de concentrar, se recoge el residuo en agua, se acidifica con ácido clorhídrico diluido y se extrae con cloruro de metileno. Se lava la fase orgánica con solución de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. Se purifica el producto bruto mediante HPLC-FI (columna: Gromsil 250 mm x 30 mm, 10 µm; gradiente de acetonitrilo/agua: 0-3 min 5 % de acetonitrilo, 3-34 min 5 % → 98 % de acetonitrilo, 34-38 min 98 % de acetonitrilo). Se obtienen 61 mg (55 % d. t.) del compuesto del título en forma de cristales blancos.

LC-EM (procedimiento 2):  $T_R = 2,30$  min;  $m/z = 469$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 16 (s a, 1H), 8,3 (s, 1H), 7,5-7,25 (m, 7H), 7,15 (m, 2H), 5,1 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), aprox. 3,5 (m, cubierto por la señal de DMSO), 2,85 (t, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 1,1-1,3 (m, 4H).

### Ejemplo 8

Éster metílico del ácido 6-[[5,6-difenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]hexanoico



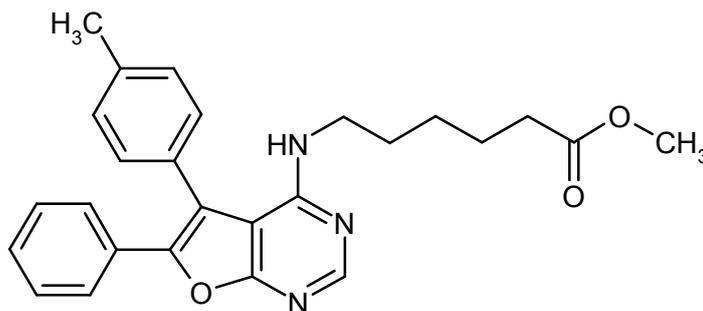
Se agitan 55 mg (0,131 mmol) de éster metílico del ácido 6-[[6-bromo-5-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]hexanoico, 0,131 ml de una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (0,26 mmol), 4,6 mg (0,006 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) y 20 mg (0,164 mmol) de ácido fenilborónico en atmósfera de argón en 0,4 ml de DMSO durante 1 h a 80 °C. Después de enfriar, se purifica directamente la mezcla mediante HPLC-FI preparativa (gradiente: agua/acetonitrilo). Se obtienen 35 mg (64,1 % d. t.) del compuesto objetivo.

LC-EM (procedimiento 4):  $T_R = 3,01$  min;  $m/z = 416$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 8,34 (s, 1H), 7,62-7,53 (m, 5H), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,39-7,30 (m, 3H), 4,97 (t, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,35 (c, 2H), 2,17 (t, 2H), 1,50-1,35 (m, 4H), 1,18-1,10 (m, 2H).

### Ejemplo 9

Éster metílico del ácido 6-[[5-(4-metilfenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]hexanoico



Se agitan 50 mg (0,12 mmol) de éster metílico del ácido 6-[[5-bromo-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]hexanoico, 0,12 ml de una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (0,24 mmol), 4,2 mg (0,006 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) y 20,3 mg (0,149 mmol) de ácido *p*-toluenoborónico en atmósfera de argón en 0,4 ml de

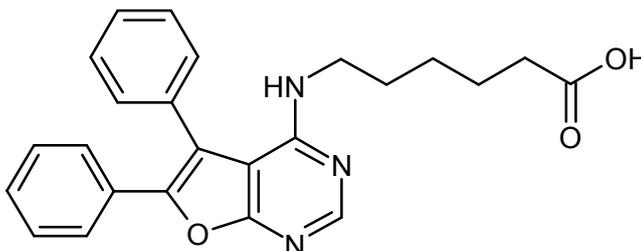
DMSO durante 1 h a 80 °C. Después de enfriar, se purifica directamente la mezcla mediante HPLC-FI preparativa (gradiente: agua/acetonitrilo) y posterior cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo). Se obtienen 38,1 mg (74,2 % d. t.) del compuesto objetivo.

5 LC-EM (procedimiento 4):  $T_R = 3,15$  min;  $m/z = 430$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 8,32$  (s, 1H), 7,48-7,30 (m, 10H), 5,01 (t, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,38 (c, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,27 (t, 2H), 1,50-1,35 (m, 4H), 1,17-1,10 (m, 2H).

#### 10 **Ejemplo 10**

Ácido 6-[(5,6-difenilfuro[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]hexanoico



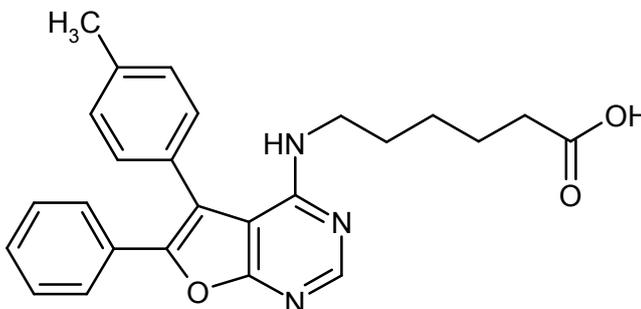
15 Se disuelven 27,5 mg (0,066 mmol) de éster metílico del ácido 6-[(5,6-difenilfuro[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]hexanoico en 0,1 ml de metanol, 0,05 ml de THF y una gota de agua, y se añaden 0,09 ml de solución de hidróxido sódico 2,5 M. Se agita la mezcla durante 1 h a TA y después se acidifica débilmente con ácido clorhídrico 1 N. Se extrae la fase acuosa tres veces con diclorometano. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se concentran al vacío y se seca el residuo a alto vacío. Se obtienen 25 mg (96,1 % d. t.) del compuesto objetivo.

20 LC-EM (procedimiento 5):  $T_R = 2,51$  min;  $m/z = 402$  (M+H)<sup>+</sup>

25 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 12,0$  (s a, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,62-7,51 (m, 5H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,39-7,30 (m, 3H), 4,97 (t, 1H), 3,39 (c, 2H), 2,18 (t, 2H), 1,45-1,35 (m, 4H), 1,18-1,10 (m, 2H).

#### 30 **Ejemplo 11**

Ácido 6-[[5-(4-metilfenil)-6-fenilfuro[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]hexanoico



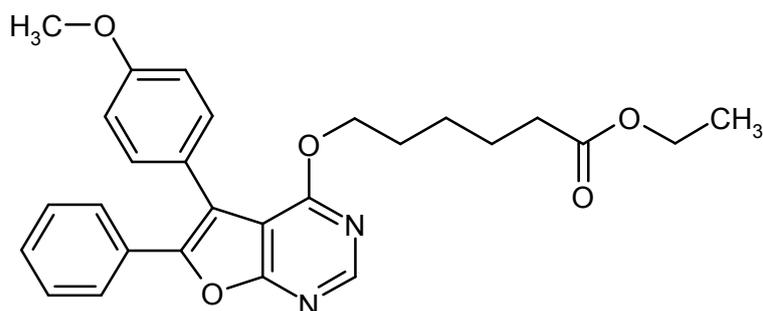
35 Se disuelven 30 mg (0,07 mmol) de éster metílico del ácido 6-[[5-(4-metilfenil)-6-fenilfuro[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]hexanoico en 0,1 ml de metanol, 0,05 ml de THF y una gota de agua, y se añaden 0,1 ml de solución de hidróxido sódico 2,5 M. Se agita la mezcla durante 1 h a TA y después se acidifica débilmente con ácido clorhídrico 1 N. Se separa el precipitado por filtración con succión, se lava varias veces con agua y se seca a alto vacío. Se obtienen 28 mg (96,5 % d. t.) del compuesto objetivo.

40 LC-EM (procedimiento 4):  $T_R = 2,70$  min;  $m/z = 416$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 12,0$  (s a, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,48-7,30 (m, 10H), 4,99 (t, 1H), 3,38 (c, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,18 (t, 2H), 1,46-1,37 (m, 4H), 1,18-1,10 (m, 2H).

#### 45 **Ejemplo 12**

Éster etílico del ácido 6-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]hexanoico



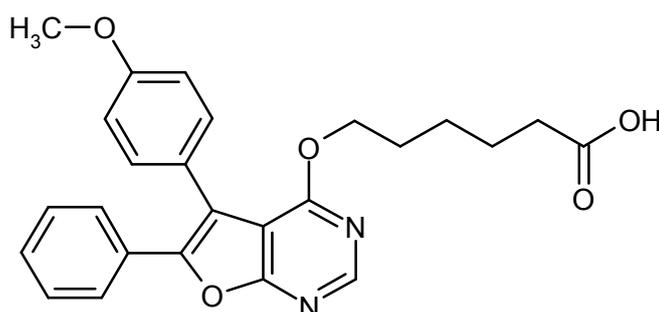
5 Se incorporan en porciones 42,8 mg de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral aprox. 1,07 mmol) a una mezcla de 300 mg (0,89 mmol) de 4-cloro-5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidina y 214 mg (1,34 mmol) de éster etílico del ácido 6-hidroxihexanoico en 1,0 ml de THF y 0,7 ml de DMF a TA. Se agita la mezcla durante 1 h a TA, antes de añadir diclorometano y agua. Se lava la fase orgánica con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío. A partir del residuo, se aíslan mediante HPLC-FI preparativa 120,9 mg (29,5 % d. t.) del compuesto objetivo.

10 LC-EM (procedimiento 5):  $T_R = 3,25$  min;  $m/z = 461$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8,57$  (s, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,44-7,39 (m, 5H), 7,03 (d, 2H), 4,37 (t, 2H), 4,04 (c, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,21 (t, 2H), 1,61-1,55 (m, 2H), 1,50-1,42 (m, 2H), 1,18 (m, 5H).

### 15 **Ejemplo 13**

Ácido 6-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]hexanoico

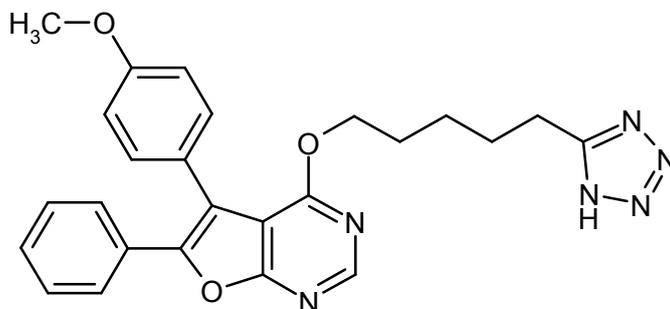


20 Se disuelven 103 mg (0,224 mmol) de éster etílico del ácido 6-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]hexanoico en 2 ml de THF y se añaden a TA 2,2 ml de solución de hidróxido sódico. Se agita la mezcla durante una noche, después se neutraliza con ácido clorhídrico 1 N y se concentra al vacío. Se purifica el residuo mediante HPLC-FI preparativa. Se obtienen 23,2 mg (24 % d. t.) del compuesto objetivo.

25 LC-EM (procedimiento 5):  $T_R = 2,73$  min;  $m/z = 433$  (M+H)<sup>+</sup>.

### **Ejemplo 14**

30 5-(4-Metoxifenil)-6-fenil-4-[[5-(1*H*-tetrazol-5-il)pentil]oxi]-furo[2,3-*d*]pirimidina



35 Se agitan 1,00 g (2,1 mmol) de 6-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]hexanonitrilo, 0,79 g (3,2 mmol) de óxido de di-*n*-butilestaño y 3,68 g (32 mmol) de trimetilsililazida en 44 ml de tolueno durante una noche a 80 °C. Después, se añade 1 ml de etilenglicol, se agita durante 1 h a reflujo y a continuación se concentra. Se recoge el residuo en acetato de etilo. Se lava con ácido clorhídrico diluido y con solución de cloruro de sodio, se seca y se concentra. La purificación del producto bruto se realiza mediante HPLC-FI (columna: Gromsil 250 mm x 40 mm, 10  $\mu$ m; gradiente de acetonitrilo/agua: 0-3 min 5 % de acetonitrilo, 3-50 min 5 %  $\rightarrow$  98 % de acetonitrilo, 50-55 min 98 %

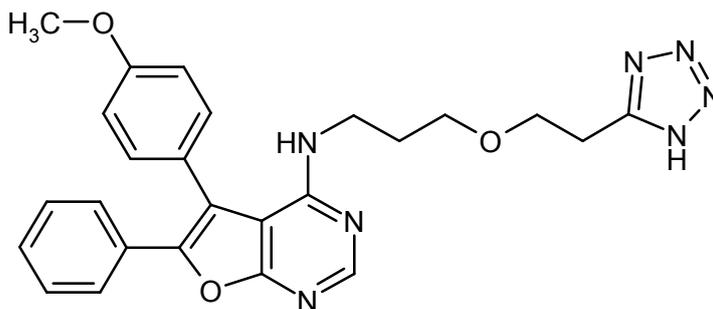
de acetonitrilo). Se cristalizan las fracciones de producto combinadas en dietiléter. Se obtienen 372 mg (38 % d.t.) del compuesto del título en forma de cristales beis.

LC-EM (procedimiento 5):  $T_R = 2,39$  min;  $m/z = 456$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta =$  aprox. 16-14 (ancho, 1H), 8,6 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,4 (m, 5H), 7,0 (m, 2H), 4,35 (t, 2H), 3,8 (s, 3H), 2,3 (t, 2H), 1,6 (m, 4H), 1,2 (m, 2H).

### Ejemplo 15

5-(4-Metoxifenil)-6-fenil-N-{3-[2-(1H-tetrazol-5-il)etoxi]propil}furo[2,3-d]pirimidin-4-amina



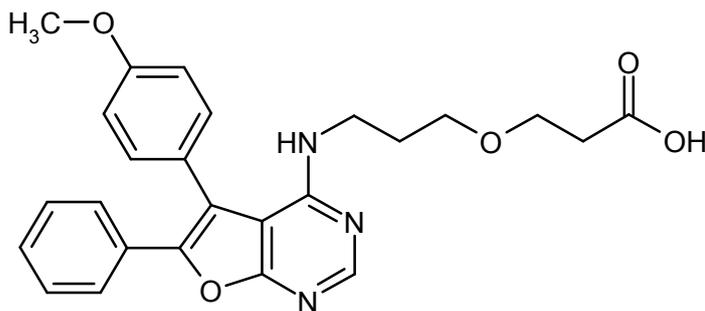
Se agitan 137 mg (0,32 mmol) de 5-(4-metoxifenil)-6-fenil-N-{3-[2-cianoetoxi]propil}furo[2,3-d]pirimidin-4-amina, 552 mg (4,8 mmol) de trimetilsililazida y 119 mg (0,48 mmol) de óxido de di-n-butilestaño en 10 ml de tolueno durante una noche a 80 °C. Se enfría después la preparación y se concentra. Se disuelve el residuo restante en cloruro de metileno y se lava con agua y solución de cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentra en evaporador rotatorio a presión reducida. Se purifica el residuo mediante HPLC-FI (columna: Gromsil 250 mm x 30 mm, 10  $\mu$ m; gradiente de acetonitrilo/agua: 0-3 min 5 % de acetonitrilo, 3-34 min 5 %  $\rightarrow$  98 % de acetonitrilo, 34-38 min 98 % de acetonitrilo). Se obtienen 48,6 mg (32 % d.t.) del compuesto del título en forma de sólido incoloro.

LC-EM (procedimiento 4):  $T_R = 2,44$  min;  $m/z = 472$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta =$  16,0 (s a, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,1-7,45 (m, 9H), 5,2 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,65 (t, 2H), aprox. 3,3 (m, 2H, parcialmente cubierto por H<sub>2</sub>O), 3,05 (t, 2H), 1,65 (quin, 2H).

### Ejemplo 16

Ácido 3-(3-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]propoxi)-propanoico



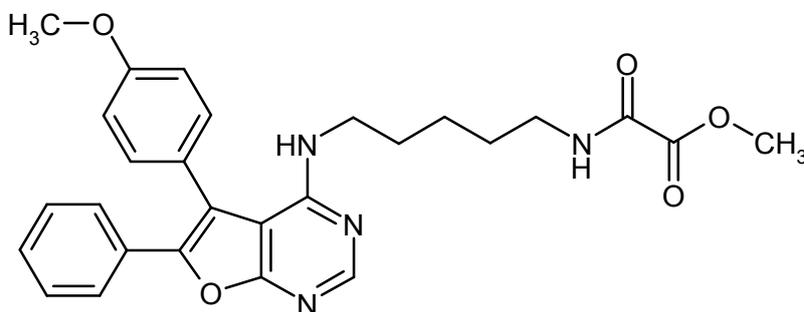
Se calientan a ebullición 160 mg (0,37 mmol) de 5-(4-metoxifenil)-6-fenil-N-{3-[2-cianoetoxi]propil}furo[2,3-d]pirimidin-4-amina en 6 ml de ácido clorhídrico concentrado y se agita durante 7 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas sobre sulfato de magnesio y se concentran. Varias purificaciones del residuo mediante HPLC-FI (columna: Gromsil 250 mm x 30 mm, 10  $\mu$ m; gradiente de acetonitrilo/agua: 0-3 min 5 % de acetonitrilo, 3-34 min 5 %  $\rightarrow$  98 % de acetonitrilo, 34-38 min 98 % de acetonitrilo), así como cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente de eluyente: acetato de etilo  $\rightarrow$  acetato de etilo/metanol 5:1), proporcionan un aceite, que se disuelve en acetato de etilo caliente. Se añade en caliente diisopropiléter hasta turbidez. Después de dejar reposar durante una noche en nevera, se obtiene un sólido amarillento que se recoge en diclorometano. Después de una nueva concentración, se agita el residuo con dietiléter. De este modo, se obtienen 7,1 mg (4,3 % d. t.) del compuesto del título en forma de un polvo gris, que después de cierto tiempo se vuelve oleoso otra vez.

LC-EM (procedimiento 4):  $T_R = 2,42$  min;  $m/z = 448$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta =$  8,35 (s, 1H), 7,1-7,45 (m, 9H), 5,2 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,65 (t, 2H), aprox. 3,3 (m, 4H, parcialmente cubierto por H<sub>2</sub>O), 2,1 (t, 2H), 1,6 (m, 2H).

**Ejemplo 17**

Acetato de (5-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino}pentil)-amino(oxo)metilo



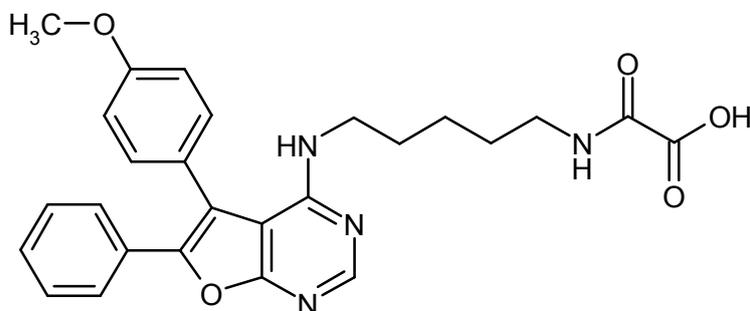
5 Se disuelven 150 mg (0,37 mmol) de 5-(4-metoxifenil)-6-fenil-*N*-(5-aminopentil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina en 10 ml de cloruro de metileno. Se añaden gota a gota lentamente a 0 °C 50 mg (0,41 mmol) de cloruro de éster metílico del ácido oxálico y 72 mg (0,56 mmol) de DIEA simultáneamente. Se sigue agitando durante 1 h a temperatura ambiente. Se diluye la preparación con cloruro de metileno y se lava con agua y solución de cloruro de sodio. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentran en evaporador rotatorio. Se purifica el residuo mediante HPLC-FI (columna: Gromsil 250 mm x 30 mm, 10 µm; gradiente de acetonitrilo/agua: 0-3 min 5 % de acetonitrilo, 3-34 min 5 % → 98 % de acetonitrilo, 34-38 min 98 % de acetonitrilo). Después de concentrar por evaporación las fracciones de producto, se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (cartucho Analogix F12M, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 1:1). Se obtienen 47,8 mg (26 % d. t.) del compuesto del título en forma de espuma incolora.

LC-EM (procedimiento 4):  $T_R = 2,60$  min;  $m/z = 489$  (M+H)<sup>+</sup>

20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 8,9 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,1-7,45 (m, 9H), 5,1 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), aprox. 3,4 (m, 2H, parcialmente cubierto por H<sub>2</sub>O), 3,1 (c, 2H), 1,6-1,1 (m, 6H).

**Ejemplo 18**

25 Ácido (5-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino}pentil)amino-(oxo)acético



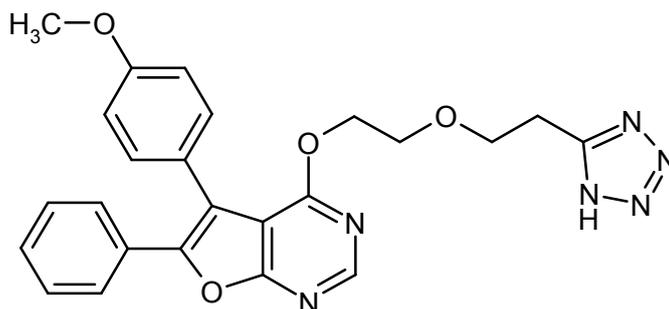
30 Se disuelven 30 mg (0,06 mmol) de acetato de (5-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino}pentil)-amino(oxo)metilo en 3 ml de dioxano y se añaden 0,12 ml de solución de hidróxido sódico 1 N. A continuación, se agita durante 1 h a 50 °C. Se concentra la preparación, se recoge el residuo en agua y se lava con cloruro de metileno. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico 1 N y se extrae con acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. Se obtienen 26,5 mg (91 % d. t.) del compuesto del título en forma de espuma blanca.

35 LC-EM (procedimiento 4):  $T_R = 2,10$  min;  $m/z = 475$  (M+H)<sup>+</sup>

40 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 8,75 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,1-7,45 (m, 9H), 5,05 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), aprox. 3,4 (m, 2H, parcialmente cubierto por H<sub>2</sub>O), 3,05 (c, 2H), 1,6-1,1 (m, 6H).

**Ejemplo 19**

5-(4-Metoxifenil)-6-fenil-4-{2-[2-(1*H*-tetrazol-5-il)etoxi]etoxi}furo[2,3-*d*]pirimidina



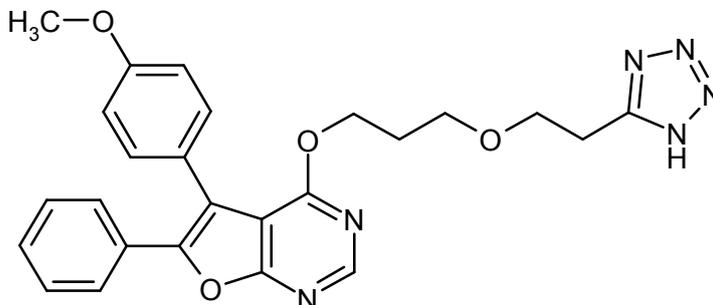
Se agitan 180 mg (0,43 mmol) de 4-[3-(2-cianoetoxi)etoxi]-5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-d]pirimidina, 749 mg (6,5 mmol) de trimetilsilazida y 161 mg (0,65 mmol) de óxido de di-n-butilestaño en 10 ml de tolueno durante una noche a 80 °C. Se concentra la preparación por evaporación, se recoge el residuo en agua y se acidifica con ácido clorhídrico diluido. A continuación, se extrae con cloruro de metileno. Se lavan los extractos orgánicos con solución de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. Se purifica el residuo restante mediante HPLC-FI (columna: Gromsil 250 mm x 30 mm, 10 µm; gradiente de acetonitrilo/agua: 0-3 min 5 % de acetonitrilo, 3-50 min 5 % → 98 % de acetonitrilo, 50-55 min 98 % de acetonitrilo). Se obtiene una espuma beis que, para la separación de los compuestos orgánicos de estaño, se disuelve en 10 ml de tolueno y se añade 1 ml de etilenglicol. Después de 1 h de calentamiento a reflujo, se retira el disolvente al vacío. Se disuelve el residuo en cloruro de metileno, se lava con ácido clorhídrico diluido y con solución de cloruro de sodio, se seca y se concentra. La purificación del residuo mediante HPLC-FI (columna: Gromsil 250 mm x 30 mm, 10 µm; gradiente de acetonitrilo/agua: 0-3 min 5 % de acetonitrilo, 3-34 min 5 % → 98 % de acetonitrilo, 34-38 min 98 % de acetonitrilo) proporciona 82,6 mg (42 % d. t.) del compuesto del título en forma de espuma beis.

LC-EM (procedimiento 5):  $T_R = 2,38$  min;  $m/z = 459$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8,55 (s, 1H), 7,3-7,55 (m, 7H), 6,9 (m, 2H), 4,5 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,6 (m, 4H), 3,0 (t, 2H).

### Ejemplo 20

5-(4-Metoxifenil)-6-fenil-4-{3-[2-(1H-tetrazol-5-il)etoxi]propoxi}furo[2,3-d]pirimidina



Se agitan 200 mg (0,47 mmol) de 4-[3-(2-cianoetoxi)propoxi]-5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-d]pirimidina, 804 mg (7,0 mmol) de trimetilsilazida y 174 mg (0,70 mmol) de óxido de di-n-butilestaño en 10 ml de tolueno durante una noche a 80 °C. Se concentra la mezcla, se recoge el residuo en agua y se acidifica con ácido clorhídrico diluido. A continuación, se extrae con cloruro de metileno. Se lavan los extractos orgánicos con solución de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. Se purifica el residuo restante mediante HPLC-FI (columna: Gromsil 250 mm x 30 mm, 10 µm; gradiente de acetonitrilo/agua: 0-3 min 5 % de acetonitrilo, 3-50 min 5 % → 98 % de acetonitrilo, 50-55 min 98 % de acetonitrilo). Se obtiene una espuma beis que, para la separación de compuestos orgánicos de estaño, se disuelve en 10 ml de tolueno y se añade 1 ml de etilenglicol. Después de 1 h de calentamiento a reflujo, se retira el disolvente al vacío. Se disuelve el residuo en cloruro de metileno, se lava con ácido clorhídrico diluido y con solución de cloruro de sodio, se seca y se concentra. La purificación mediante HPLC-FI (columna: Gromsil 250 mm x 30 mm, 10 µm; gradiente de acetonitrilo/agua: 0-3 min 5 % de acetonitrilo, 3-34 min 5 % → 98 % de acetonitrilo, 34-38 min 98 % de acetonitrilo), proporciona 46 mg (21 % d. t.) del compuesto del título en forma de una espuma beis.

LC-EM (procedimiento 4):  $T_R = 2,62$  min;  $m/z = 473$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 16,0 (s a, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,3-7,55 (m, 7H), 6,9 (m, 2H), 4,35 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,65 (t, 2H), aprox. 3,4 (m, 2H, parcialmente cubierto por H<sub>2</sub>O), 3,05 (t, 2H), 1,65 (quin, 2H).

### Procedimiento general A: arilación catalizada por paladio de derivados de 5-bromo-6-fenilfuro[2,3-d]pirimidina

Se añaden consecutivamente 1,2 a 1,5 eq. del ácido arilborónico correspondiente, aproximadamente 2,0 eq. de carbonato de sodio (en forma de solución acuosa 2 M), así como aproximadamente 5 % en moles de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) a una solución de 1,0 eq. de éster metílico del ácido 6-[(5-bromo-6-fenilfuro[2,3-

5 d]pirimidin-4-il)amino]hexanoico en DMSO (aproximadamente 3 mol/l) a TA. Se agita la mezcla durante un intervalo de tiempo de 3-18 h a temperaturas de 70-90 °C. Después del enfriamiento, se aísla directamente el producto objetivo a partir de la solución de reacción mediante HPLC-FI (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Dado el caso, puede realizarse una purificación adicional mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: mezclas de diclorometano/metanol o ciclohexano/acetato de etilo).

Se preparan los siguientes ejemplos según el Procedimiento general A:

Ejemplo	Estructura	Datos analíticos
21		LC-EM (procedimiento 5): $T_R = 2,95$ min; $m/z = 464$ (M+H) <sup>+</sup> RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta = 8,33$ (s, 1H), 7,45-7,25 (m, 8H), 5,35 (t, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,39 (c, 2H), 2,29 (t, 2H), 1,54-1,40 (m, 4H), 1,26-1,17 (m, 2H).
22		LC-EM (procedimiento 5): $T_R = 2,89$ min; $m/z = 460$ (M+H) <sup>+</sup> RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta = 8,32$ (s, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,41-7,32 (m, 3H), 7,13-7,08 (m, 2H), 6,97 (d, 1H), 5,30 (t, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,42-3,35 (m, 2H), 2,29 (t, 2H), 1,54-1,40 (m, 4H), 1,24-1,15 (m, 2H).
23		LC-EM (procedimiento 5): $T_R = 2,79$ min; $m/z = 460$ (M+H) <sup>+</sup> RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta = 8,32$ (s, 1H), 7,42-7,30 (m, 6H), 7,09 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,88 (t, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,39-3,30 (m, 2H), 2,26 (t, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,49-1,33 (m, 4H), 1,14-1,07 (m, 2H).
24		LC-EM (procedimiento 2): $T_R = 2,90$ min; $m/z = 484$ (M+H) <sup>+</sup> RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta = 8,36$ (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,72 (d, 2H), 7,38 (s, 5H), 5,37 (t, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,37 (c, 2H), 2,29 (t, 2H), 1,51-1,40 (m, 4H), 1,23-1,14 (m, 2H).
25		LC-EM (procedimiento 5): $T_R = 3,06$ min; $m/z = 450$ (M+H) <sup>+</sup> RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta = 8,35$ (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,41-7,31 (m, 5H), 3,60 (s, 3H), 3,39 (c, 2H), 2,30 (t, 2H), 1,55-1,41 (m, 4H), 1,24-1,15 (m, 2H).

Ejemplo	Estructura	Datos analíticos
26		LC-EM <sup>+</sup> (procedimiento 2): T <sub>R</sub> = 2,93 min; m/z = 442 (M+H) <sup>+</sup> RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 8,35 (s, 1H), 7,19 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,45-7,31 (m, 5H), 6,84 (dd, 1H), 5,99 (d, 1H), 5,39 (d, 1H), 5,15 (d, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,37 (c, 2H), 2,25 (t, 2H), 1,49-1,39 (m, 4H), 1,19-1,10 (m, 2H).
27		LC-EM <sup>+</sup> (procedimiento 2): T <sub>R</sub> = 2,99 min; m/z = 500 (M+H) <sup>+</sup> RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 8,36 (s, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,40-7,31 (m, 5H), 5,21 (t, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,38 (c, 2H), 2,28 (t, 2H), 1,51-1,39 (m, 4H), 1,22-1,13 (m, 2H).

Procedimiento general B: hidrólisis de ésteres metílicos hasta los derivados de ácido carboxílico correspondientes

Se añaden 1,5 a 10 eq. de hidróxido de sodio en forma de solución acuosa 1 N a una solución del éster metílico en THF o THF/metanol (1:1) (concentración de aproximadamente 0,05 a 0,5 mol/l) a TA, y después se neutraliza con ácido clorhídrico 1 N o se acidifica débilmente. En caso de precipitar un sólido, puede aislarse el producto mediante filtración, lavado con agua y secado a alto vacío. Como alternativa, se aísla el compuesto objetivo directamente a partir del producto bruto, eventualmente después de procesamiento extractivo con diclorometano, mediante HPLC-FI preparativa (eluyente: gradiente de agua/acetonitrilo).

Se preparan los siguientes ejemplos según el Procedimiento general B:

Ejemplo	Estructura	Datos analíticos
28		LC-EM (procedimiento 4): T <sub>R</sub> = 2,63 min; m/z = 450 (M+H) <sup>+</sup> RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 12,01 (s a, 1H), 7,47-7,25 (m, 9H), 5,35 (s a, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,42-3,30 (m, 2H), 2,19 (t, 2H), 1,52-1,40 (m, 4H), 1,28-1,16 (m, 2H).
29		LC-EM (procedimiento 5): T <sub>R</sub> = 2,43 min; m/z = 446 (M+H) <sup>+</sup> RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 8,32 (s, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,41-7,32 (m, 3H), 7,12 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,19 (s, 2H), 5,21 (t, 1H), 3,45-3,25 (m, 2H), 1,82 (t, 2H), 1,45-1,35 (m, 4H), 1,18-1,10 (m, 2H).
30		LC-EM (procedimiento 4): T <sub>R</sub> = 2,69 min; m/z = 446 (M+H) <sup>+</sup> RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 8,33 (s, 1H), 7,42-7,30 (m, 7H), 7,09 (d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 4,82 (t, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,40-3,38 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,76 (t, 2H), 1,38-1,26 (m, 4H), 1,10-1,01 (m, 2H).

Ejemplo	Estructura	Datos analíticos
31		LC-EM (procedimiento 5): $T_R = 2,98$ min; $m/z = 470$ (M+H) <sup>+</sup> RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta = 11,99$ (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,74 (d, 2H), 7,40-7,34 (m, 5H), 5,38 (t, 1H), 3,38 (c, 2H), 2,19 (t, 2H), 1,50-1,40 (m, 4H), 1,21-1,13 (m, 2H).
32		LC-EM (procedimiento 4): $T_R = 2,79$ min; $m/z = 436$ (M+H) <sup>+</sup> RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta = 11,99$ (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,43-7,31 (m, 5H), 6,35 (t, 1H), 3,39 (c, 2H), 2,19 (m, 2H), 1,50-1,40 (m, 4H), 1,24-1,15 (m, 2H).
33		LC-EM (procedimiento 4): $T_R = 2,82$ min; $m/z = 428$ (M+H) <sup>+</sup> RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta = 11,99$ (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,40-7,30 (m, 5H), 6,87 (dd, 1H), 5,99 (d, 1H), 5,39 (d, 1H), 5,15 (t, 1H), 3,42-3,30 (m, 2H), 2,16 (t, 2H), 1,48-1,12 (m, 6H).
34		LC-EM (procedimiento 5): $T_R = 2,80$ min; $m/z = 486$ (M+H) <sup>+</sup> RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta = 12,01$ (s a, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,67 (s a, 2H), 7,58 (s a, 2H), 7,45-7,30 (m, 5H), 5,19 (s a, 1H), 2,20 (s a, 2H), 1,51-1,35 (m, 4H), 1,25-1,12 (m, 2H).

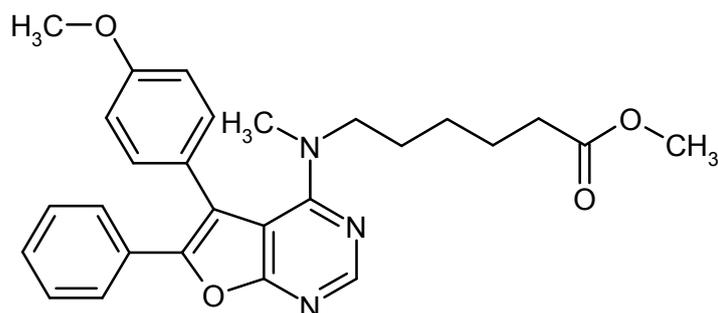
Se preparan los siguientes ejemplos según el Procedimiento general A (véase la descripción anterior) a partir de los correspondientes derivados de 5-bromo-6-fenilfuro[2,3-d]pirimidina y ácido fenilborónico:

Ejemplo	Estructura	Datos analíticos
35		LC-EM (procedimiento 5): $T_R = 3,06$ min; $m/z = 462$ (M+H) <sup>+</sup> RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta = 8,34$ (s, 1H), 7,48-7,33 (m, 9H), 5,18 (t, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,38 (c, 2H), 2,55 (s, aprox. 3H), 2,29 (t, 2H), 1,50-1,40 (m, 4H), 1,20-1,12 (m, 2H).
36		LC-EM (procedimiento 8): $T_R = 3,19$ min; $m/z = 444$ (M+H) <sup>+</sup> RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta = 8,34$ (s, 1H), 7,49-7,42 (m, 5H), 7,39-7,28 (m, 4H), 4,93 (t, 1H), 3,35 (m, 2H), 2,75 (c, 2H), 2,28 (t, 2H), 1,49-1,35 (m, 4H), 1,28 (t, 3H), 1,16-1,10 (m, 2H).
37		LC-EM (procedimiento 8): $T_R = 3,08$ min; $m/z = 460$ (M+H) <sup>+</sup> RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta = 8,32$ (s, 1H), 7,48-7,30 (m, 7H), 7,12 (d, 2H), 5,07 (t, 1H), 4,11 (c, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,36 (c, 2H), 2,27 (t, 2H), 1,50-1,38 (m, 4H), 1,40 (t, 3H), 1,18-1,11 (m, 2H).

Ejemplo	Estructura	Datos analíticos
38		LC-EM (procedimiento 8): $T_R = 3,22$ min; $m/z = 474$ (M+H) <sup>+</sup> RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta = 8,32$ (s, 1H), 7,48-7,30 (m, 7H), 7,12 (d, 2H), 5,08 (t, 1H), 4,03 (t, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,37 (c, 2H), 2,28 (t, 2H), 1,82-1,77 (m, 2H), 1,50-1,60 (m, 4H), 1,18-1,10 (m, 2H), 1,02 (t, 3H).
39		LC-EM (procedimiento 8): $T_R = 2,73$ min; $m/z = 455$ (M+H) <sup>+</sup> RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta = 8,43$ (s, 1H), 7,58-7,48 (m, 6H), 7,30-7,24 (m, aprox. 3H), 4,55 (t, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,45 (c, 2H), 2,30 (t, 2H), 1,65-1,45 (m, aprox. 4H), 1,30-1,22 (m, 2H).
40		LC-EM (procedimiento 2): $T_R = 2,92$ min; $m/z = 448$ (M+H) <sup>+</sup> RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta = 8,41$ (s, 1H), 7,55-7,50 (m, 2H), 7,38 (t, 1H), 7,32-7,25 (m, aprox. 3H), 7,16 (dd, 2H), 4,66 (t, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,44 (c, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,29 (t, 2H), 1,65-1,45 (m, 4H), 1,30-1,22 (m, 2H).
41		LC-EM (procedimiento 2): $T_R = 2,77$ min; $m/z = 434$ (M+H) <sup>+</sup> RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta = 8,41$ (s, 1H), 7,53-7,47 (m, 4H), 7,31-7,22 (m, aprox. 5H), 4,54 (s a, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,45 (c, 2H), 2,29 (t, 2H), 1,67-1,55 (m, aprox. 2H), 1,50-1,42 (m, 2H), 1,30-1,22 (m, 2H).
42		LC-EM (procedimiento 8): $T_R = 3,31$ min; $m/z = 458$ (M+H) <sup>+</sup> RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta = 8,35$ (s, 1H), 7,48-7,40 (m, 5H), 7,38-7,30 (m, 4H), 4,89 (t, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,35 (c, 2H), 2,69 (t, 2H), 2,25 (t, 2H), 1,69 (c, 2H), 1,50-1,42 (m, 2H), 1,40-1,35 (m, 2H), 1,17-1,11 (m, 2H), 0,95 (t, 3H).
43		LC-EM (procedimiento 5): $T_R = 2,52$ min; $m/z = 431$ (M+H) <sup>+</sup> RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta = 8,31$ (s, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,40-7,30 (m, 3H), 7,15 (d, 2H), 6,72 (d, 2H), 5,49 (s, 2H), 5,14 (t, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,38 (c, 2H), 2,29 (t, 2H), 1,52-1,38 (m, 4H), 1,22-1,17 (m, 2H).
44		LC-EM (procedimiento 5): $T_R = 2,93$ min; $m/z = 446$ (M+H) <sup>+</sup> RMN de <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta = 8,40$ (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,30-7,23 (m, aprox. 3H), 7,07 (d, 2H), 4,68 (s a, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,43 (c, 2H), 2,29 (t, 2H), 1,62-1,55 (m, 2H), 1,50-1,42 (m, 2H), 1,27-1,21 (m, 2H).

**Ejemplo 45**

Éster metílico del ácido 6-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino]hexanoico



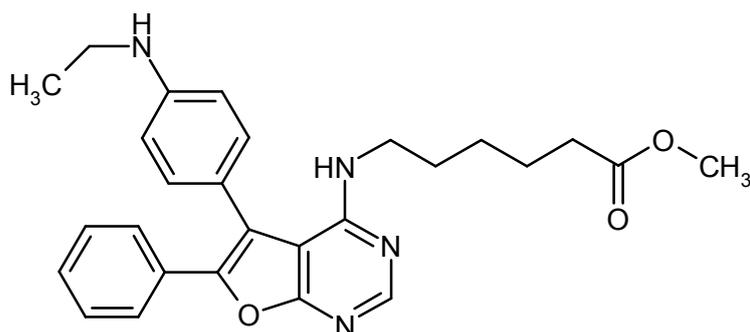
5 Se disuelven 200 mg (0,463 mmol) de éster metílico del ácido [(5-bromo-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il)(metilamino)hexanoico en 1,25 ml de DMSO y 0,125 ml de metanol. Se añaden en atmósfera de argón a TA consecutivamente 16,2 mg (0,023 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), 127 mg (0,925 mmol) de carbonato de potasio y 105,4 mg (0,694 mmol) de ácido 4-metoxifenilborónico. Se calienta a 80 °C la mezcla con agitación vigorosa durante aproximadamente 3 h. Después de enfriar, se purifica directamente la mezcla de reacción mediante HPLC-FI preparativa (gradiente: acetonitrilo/agua). Se obtienen 133,9 mg (63 % d. t.) del producto objetivo.

10 LC-EM (procedimiento 2):  $T_R = 2,85$  min;  $m/z = 460$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8,33$  (s, 1H), 7,40-7,30 (m, 7H), 7,07 (d, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,30 (m, aprox. 2H), 2,58 (s, 3H), 2,25 (t, 2H), 1,50-1,33 (m, 4H), 1,12-1,03 (m, 2H).

#### 15 **Ejemplo 46**

Éster metílico del ácido 6-({5-[4-(etilamino)fenil]-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il}amino)hexanoico



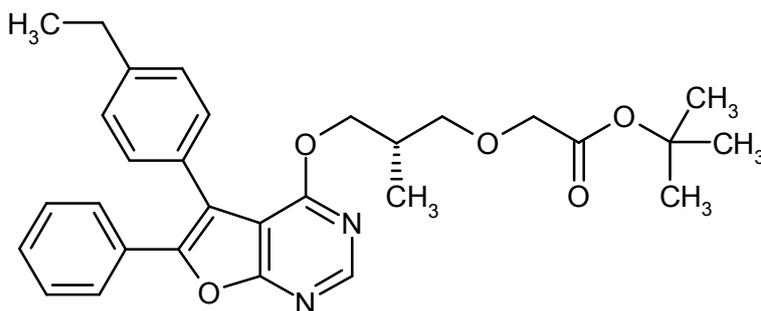
20 Se disponen 29,2 mg (0,068 mmol) de éster metílico del ácido 6-({5-[4-aminofenil]-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il}amino)hexanoico en 0,5 ml de acetonitrilo con 14  $\mu$ l (0,102 mmol) de trietilamina, y se añaden a 45 °C en un aparato cerrado durante un intervalo de tiempo de 12 h con un exceso de yodoetano. Después de enfriar, se diluye la mezcla de reacción con diclorometano, se lava consecutivamente con solución sat. de hidrogenocarbonato de sodio y solución sat. de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío. Se aísla a partir de la mezcla de producto bruto según HPLC-FI preparativa (gradiente: acetonitrilo/agua), 6,2 mg del compuesto objetivo (19,9 % d.t).

30 LC-EM (procedimiento 5):  $T_R = 2,96$  min;  $m/z = 459$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8,39$  (s, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,30-7,21 (m, aprox. 5H), 6,73 (d, 2H), 4,83 (t, 1H), 3,88 (s a, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,43 (c, 2H), 3,25 (c, 2H), 2,29 (t, 2H), 1,66-1,60 (m, 2H), 1,52-1,45 (m, 2H), 1,35 (t, 3H), 1,29-1,21 (m, 2H).

#### 35 **Ejemplo 47**

Éster *terc*-butílico del ácido (+)-{[(2*S*)-3-[[5-(4-etilfenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-2-metilpropil]oxi}acético



Se disuelven 85 mg (0,416 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido (+)-{[(2*R*)-3-hidroxi-2-metilpropil]oxi}acético en 2 ml de THF abs., se enfrían a 0 °C y se añaden 0,21 ml (0,416 mmol) de la base de fosfaceno P2-*terc*-Bu (solución 2 M en THF). Después de 10 min a 0 °C, se añaden 126,7 mg (0,378 mmol) de 4-cloro-5-(4-etilfenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidina, se agita la mezcla durante 10 min a 0 °C y se agita 2 h adicionales a TA. Después, se añade agua, se ajusta aproximadamente a pH 7 con ácido clorhídrico 1 N y se extrae con diclorometano. Se lava la fase orgánica con solución sat. de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío. A partir del producto bruto, se aíslan mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 1:1) 125,1 mg del producto objetivo (65,8 % d. t.).

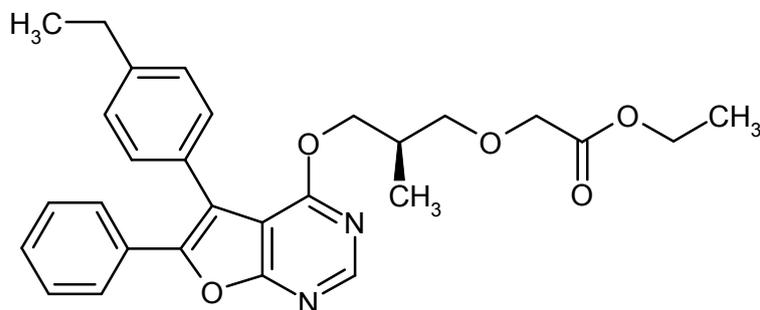
LC-EM (procedimiento 9):  $T_R = 4,88$  min;  $m/z = 503$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8,59$  (s, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,43-7,38 (m, 5H), 7,32 (d, 2H), 4,30 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,13 (d, 2H), 2,69 (c, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,24 (t, 3H), 0,72 (d, 3H).

$[\alpha]_D^{20} = +11^\circ$ ,  $c = 0,255$ , cloroformo.

#### Ejemplo 48

Éster etílico del ácido (-)-{[(2*R*)-3-{[5-(4-etilfenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-2-metilpropil]oxi}acético



Se enfría a 0 °C una solución de 670,3 mg (2,0 mmol) de 4-cloro-5-(4-etilfenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidina y 441 mg (2,5 mmol) de éster etílico del ácido (-)-{[(2*S*)-3-hidroxi-2-metilpropil]oxi}acético en 5,5 ml de THF abs. y se añaden 2,4 ml (2,4 mmol) de la base de fosfaceno P4-*terc*-Bu (solución 1 M en hexano). Una vez terminada la adición, se calienta a TA y se agita durante 2 ha a TA, antes de añadir agua a la mezcla de reacción, y se neutraliza con ácido clorhídrico 1 N. Se extrae con diclorometano, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío. A partir del producto bruto, se obtienen mediante HPLC-FI preparativa (gradiente: agua/acetonitrilo), 107,6 mg del producto objetivo (68,5 % d.t.).

LC-EM (procedimiento 8):  $T_R = 3,36$  min;  $m/z = 475$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8,59$  (s, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,43-7,37 (m, 5H), 7,31 (d, 2H), 4,35-4,27 (m, 2H), 4,09 (c, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,19-3,11 (m, 2H), 2,68 (c, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,22 (t, 3H), 1,17 (t, 3H), 0,71 (d, 3H).

$[\alpha]_D^{20} = -17,1^\circ$ ,  $c = 0,52$ , cloroformo.

Se preparan los siguientes ejemplos según el Procedimiento general B (hidrólisis de ésteres metílicos o etílicos análogos) a partir de los correspondientes ésteres de ácidos carboxílicos:

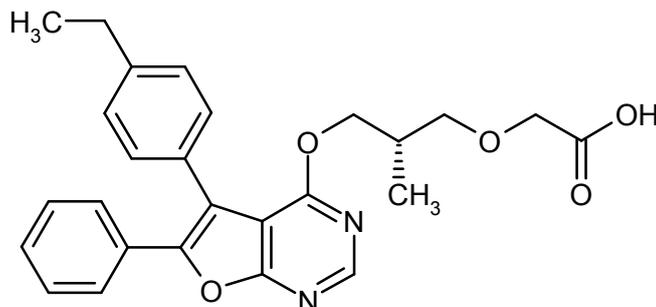
Ejemplo	Estructura	Datos analíticos
49		LC-EM <sup>+</sup> (procedimiento 8): T <sub>R</sub> = 2,70 min; m/z = 448 (M+H) <sup>+</sup>
50		LC-EM <sup>+</sup> (procedimiento 2): T <sub>R</sub> = 2,61 min; m/z = 430 (M+H) <sup>+</sup> RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 8,33 (s, 1H), 7,49-7,42 (m, 6H), 7,40-7,30 (m, 3H), 4,89 (t a, 1H), 3,35 (c, aprox. 2H), 2,75 (c, 2H), 1,84 (t, 2H), 1,39-1,30 (m, 4H), 1,28 (t, 3H), 1,11-1,05 (m, 2H).
51		LC-EM <sup>+</sup> (procedimiento 5): T <sub>R</sub> = 2,66 min; m/z = 446 (M+H) <sup>+</sup> RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 8,30 (s, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,20-7,15 (m, 2H), 6,98 (d, 2H), 4,71 (t a, 1H), 4,04 (c, 2H), 3,35-3,25 (m, 2H), 2,14-2,07 (m, 2H), 1,52-1,43 (m, 2H), 1,40 (t, 3H), 1,40-1,32 (m, 2H), 1,20-1,10 (m, 2H).
52		LC-EM <sup>+</sup> (procedimiento 8): T <sub>R</sub> = 2,86 min; m/z = 460 (M+H) <sup>+</sup> RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 8,38 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,30-7,23 (m, aprox. 3H), 7,08 (d, 2H), 4,74 (t, 1H), 4,03 (t, 2H), 3,40 (c, 2H), 2,30-2,23 (m, 2H), 1,87 (c, 2H), 1,65-1,57 (m, 2H), 1,48-1,41 (m, 2H), 1,30-1,22 (m, aprox. 2H), 1,10 (t, 3H).
53		LC-EM <sup>+</sup> (procedimiento 8): T <sub>R</sub> = 2,42 min; m/z = 441 (M+H) <sup>+</sup> RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 8,30 (s, 1H), 7,55-7,40 (m, 7H), 7,27-7,19 (m, 3H), 4,55 (t a, 1H), 3,98 (s, aprox. 2H), 3,37-3,29 (m, 2H), 2,15-2,09 (m, 2H), 1,52-1,42 (m, 2H), 1,40-1,30 (m, 2H), 1,18-1,09 (m, 2H).
54		LC-EM <sup>+</sup> (procedimiento 2): T <sub>R</sub> = 2,50 min; m/z = 434 (M+H) <sup>+</sup> RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 8,33 (s, 1H), 7,53-7,22 (m, aprox. 6H), 7,15-7,05 (m, 2H), 4,66 (t, 1H), 3,41-3,35 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,25-2,15 (m, 2H), 1,58-1,49 (m, 2H), 1,47-1,38 (m, 2H), 1,27-1,18 (m, 2H).
55		LC-EM <sup>+</sup> (procedimiento 5): T <sub>R</sub> = 2,55 min; m/z = 420 (M+H) <sup>+</sup>

Ejemplo	Estructura	Datos analíticos
56		LC-EM <sub>1</sub> (procedimiento 2): T <sub>R</sub> = 2,61 min; m/z = 430 (M+H) <sup>+</sup>  RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 8,34 (s, 1H), 7,49-7,42 (m, 6H), 7,39-7,30 (m, 3H), 4,39 (t, 1H), 3,33 (c, 2H), 2,73 (c, 2H), 1,82 (t, 2H), 1,39-1,30 (m, 4H), 1,28 (t, 3H), 1,10-1,03 (m, 2H).
57		LC-EM <sub>1</sub> (procedimiento 8): T <sub>R</sub> = 3,07 min; m/z = 444 (M+H) <sup>+</sup>  RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 8,33 (s, 1H), 7,50-7,40 (m, 6H), 7,38-7,30 (m, 3H), 4,85 (t, 1H), 3,35 (c, 2H), 2,70 (t, 2H), 1,82 (t, 2H), 1,72-1,65 (m, 2H), 1,40-1,30 (m, 4H), 1,13-1,04 (m, 2H), 0,93 (t, 3H).
58		LC-EM <sub>1</sub> (procedimiento 2): T <sub>R</sub> = 2,03 min; m/z = 416 (M+H) <sup>+</sup>  RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 8,30 (s, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,40-7,28 (m, 3H), 7,14 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 5,60 (s a, 2H), 5,07 (t, 1H), 3,34 (c, aprox. 2H), 1,81 (t, 2H), 1,41-1,32 (m, 4H), 1,16-1,10 (m, 2H).
59		LC-EM <sub>1</sub> (procedimiento 5): T <sub>R</sub> = 2,55 min; m/z = 445 (M+H) <sup>+</sup>
60		LC-EM <sub>1</sub> (procedimiento 2): T <sub>R</sub> = 2,45 min; m/z = 446 (M+H) <sup>+</sup>  RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 8,34 (s, 1H), 7,40-7,28 (m, aprox. 7H), 7,11-7,06 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,27 (m, aprox. 2H), 2,58 (s, aprox. 3H), 1,89-1,80 (m, 2H), 1,40-1,30 (m, 4H), 1,08-0,98 (m, 2H).

**Ejemplo 61**

Ácido (+)-{[(2S)-3-[[5-(4-etilfenil)-6-fenilfuro[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-2-metil-propil]oxi}acético

5



Se tratan 120 mg (0,239 mmol) de éster *tert*-butílico del ácido {[(2S)-3-[[5-(4-etilfenil)-6-fenilfuro[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-2-metilpropil]oxi}acético en 2,0 ml de diclorometano a TA en primer lugar con 0,46 ml de TFA. Se agita la mezcla a TA durante aproximadamente 4 h y, a este respecto, se añade en porciones más TFA. Se concentra después la mezcla de reacción al vacío y se aísla el producto objetivo mediante HPLC-FI preparativa (gradiente:

10

acetonitrilo/agua). Se obtienen 106,8 mg (96,1 % d. t.).

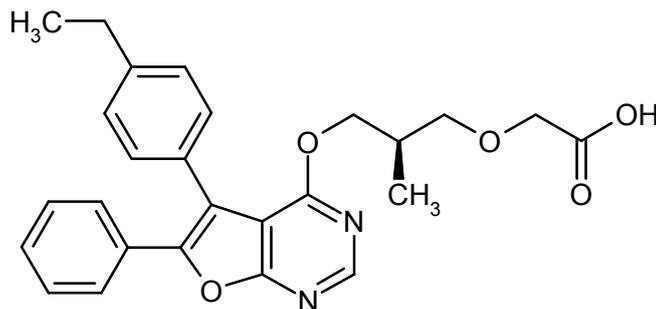
LC-EM (procedimiento 8):  $T_R = 2,98$  min;  $m/z = 447$  (M+H)<sup>+</sup>

5 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 8,58$  (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,42-7,37 (m, 5H), 7,30 (d, 2H), 4,30 (m, aprox. 2H), 3,89 (s, 2H), 3,20-3,10 (m, 2H), 2,69 (c, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,24 (t, 3H), 0,71 (d, 3H).

$[\alpha]_D^{20} = +12,8^\circ$ ,  $c = 0,41$ , cloroformo.

### 10 **Ejemplo 62**

Ácido (-)-{[(2R)-3-[[5-(4-etilfenil)-6-fenilfuro[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-2-metilpropil]-oxi}acético



15 Se disuelven 85,3 mg (0,18 mmol) de éster etílico del ácido (-)-{[(2R)-3-[[5-(4-etilfenil)-6-fenilfuro[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-2-metilpropil]oxi}acético en 1 ml de THF y se añaden 0,9 ml de solución de hidróxido sódico 1 N. Se agita la mezcla durante 3,5 h a TA, antes de neutralizar con ácido clorhídrico 1 N, y se extrae con diclorometano. Se concentra la fase orgánica al vacío, y se aíslan a partir del residuo mediante HPLC-FI preparativa (gradiente: acetoneitrilo/agua) 18,3 mg del producto objetivo (22,8 % d. t.).

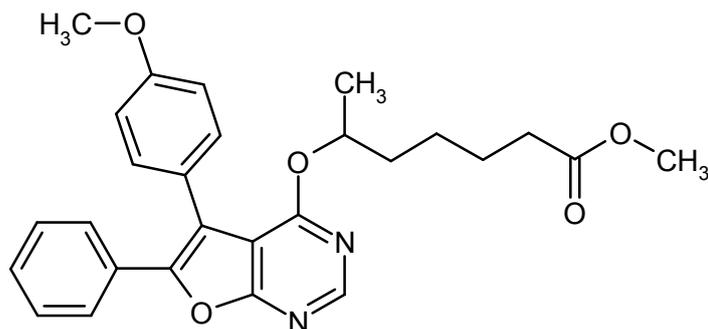
LC-EM (procedimiento 9):  $T_R = 4,02$  min;  $m/z = 447$  (M+H)<sup>+</sup>

25 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 8,59$  (s, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,42-7,36 (m, 5H), 7,32 (d, 2H), 4,30 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,20-3,10 (m, 2H), 2,69 (c, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,21 (t, 3H), 0,70 (d, 3H).

$[\alpha]_D^{20} = -18,5^\circ$ ,  $c = 0,585$ , cloroformo.

### 30 **Ejemplo 63**

Éster metílico del ácido (+/-)-6-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]heptanoico



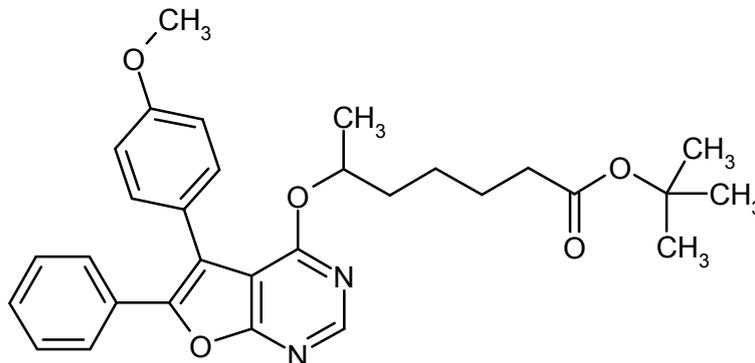
35 Se disponen 1,902 g (11,9 mmol) de éster metílico del ácido (+/-)-6-hidroxiheptanoico en atmósfera de argón en 20 ml de THF y se enfrían a 0 °C. Se añaden 6 ml (11,9 mmol) de una solución 2 M de la base de fosfaceno P2-terc-butilo en THF y se sigue agitando durante 10 min a TA. Después, se enfría de nuevo a 0 °C. Se añaden 2,00 g (5,94 mmol) de 4-cloro-5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-d]pirimidina y se sigue agitando a continuación durante 1 h a TA. Se diluye con agua, se acidifica con solución acuosa de ácido cítrico al 10 % y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se combinan las fases de acetato de etilo y se lavan una vez con solución sat. de cloruro de sodio. Se seca sobre sulfato de magnesio, se concentra y se purifica el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 9:1). Se obtienen 1,38 g (78,0 % d. t.) del compuesto objetivo.

LC-EM (procedimiento 2):  $T_R = 3,12$  min;  $m/z = 461$  (M+H)<sup>+</sup>

45 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 8,50$  (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,30 (m, 3H), 6,94 (d, 2H), 5,35-5,26 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 2,22 (m, 2H), 1,61-1,47 (m, 4H), 1,28 (d, 3H), 1,28-1,15 (m, 2H).

### 50 **Ejemplo 64**

Éster *terc*-butílico del ácido (+/-)-6-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]heptanoico



- 5 Se disponen 9,010 g (44,54 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido (+/-)-6-hidroxiheptanoico en atmósfera de argón en 100 ml de THF y se enfría a 0 °C. Se añaden 15,117 g (44,54 mmol) de la base de fosfaceno P2-etilo y se agita durante 10 min a TA. Después, se enfría de nuevo a 0 °C. Se añaden 10,00 g (29,69 mmol) de 4-cloro-5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidina y se agita a continuación durante una noche a TA. Se diluye después con agua, se acidifica con solución de ácido cítrico al 10 % y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se combinan las fases de acetato de etilo y se lava una vez con solución sat. de cloruro de sodio. Se seca sobre sulfato de magnesio, se concentra y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 9:1). Se obtienen 11,4 g (76,4 % d. t.) del compuesto objetivo.

15 LC-EM (procedimiento 8):  $T_R = 3,53$  min;  $m/z = 503$  (M+H)<sup>+</sup>

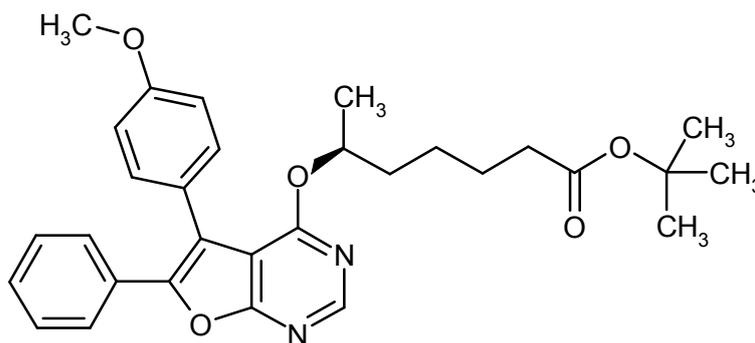
15 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8,49$  (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,30 (m, 3H), 6,94 (d, 2H), 5,36-5,27 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,12 (t, 2H), 1,64-1,45 (m, 4H), 1,42 (s, 9H), 1,28 (d, 3H), 1,28-1,12 (m, 2H).

#### 20 Separación de enantiómeros:

- 20 Se separa el racemato obtenido anteriormente en los enantiómeros mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 250 mm x 20 mm; flujo: 25 ml/min; detección: 260 nm; volumen de inyección: 1.500  $\mu$ l; temperatura: 24 °C; eluyente: 98 % de isohexano / 2 % de 2-propanol]. A partir de 11,4 g del racemato se obtienen así 3,9 g (7,76 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido (+)-6-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]heptanoico (ejemplo 65) y 4,8 g (9,45 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido (-)-6-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]heptanoico (ejemplo 66).

#### 30 Ejemplo 65

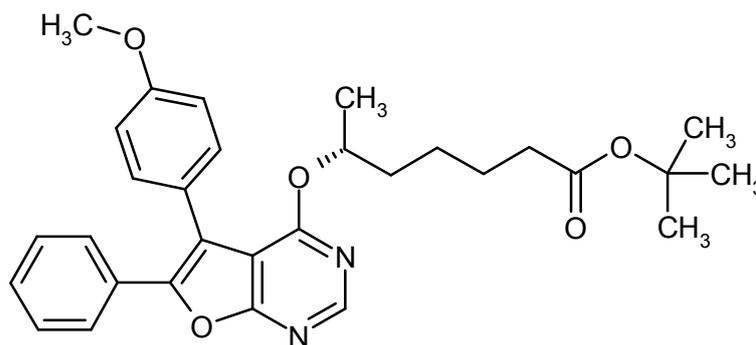
- 30 Éster *terc*-butílico del ácido (+)-6-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]heptanoico (Enantiómero 1)



- 35 HPLC:  $T_R = 11,76$  min; ee >99,5 % [columna: Daicel AD-H, 250 mm x 4 mm; eluyente: isopropanol/ isohexano 3:97; flujo: 1 ml/min; detección UV: 250 nm].

#### 40 Ejemplo 66

- 40 Éster *terc*-butílico del ácido (-)-6-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]heptanoico (Enantiómero 2)



HPLC:  $T_R = 14,00$  min; ee > 98,9 % [columna: Daicel AD-H, 250 mm x 4 mm; eluyente: isopropanol/ isohexano 3:97; flujo: 1 ml/min; detección UV: 250 nm].

5 Como alternativa, puede prepararse éster *tert*-butílico del ácido (-)-6-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]heptanoico mediante reacción de 4-cloro-5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidina con éster *tert*-butílico del ácido (-)-6-hidroxiheptanoico:

10 Se enfría a 0 °C una solución de 5,50 g (27,19 mmol) de éster *tert*-butílico del ácido (-)-6-hidroxiheptanoico en 10 ml de DMF en atmósfera de argón, y se añaden con enfriamiento con hielo 1,054 g (26,36 mmol, al 60 %) de hidruro de sodio. Se agita la mezcla durante aproximadamente 20 min a entre 0 °C y TA. Después, se añaden tras nuevo enfriamiento con hielo a 0 °C 5,549 g (16,47 mmol) de 4-cloro-5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidina. Una vez terminada la adición, se calienta lentamente la mezcla a TA y se agita durante una noche a TA, antes de añadir agua, y se ajusta a neutralidad con ácido clorhídrico 1 N. Se extrae la mezcla con diclorometano. Se lava la fase orgánica con solución sat. de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentran al vacío. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Se obtienen 4,68 g del compuesto objetivo (56,5 % d. t.).

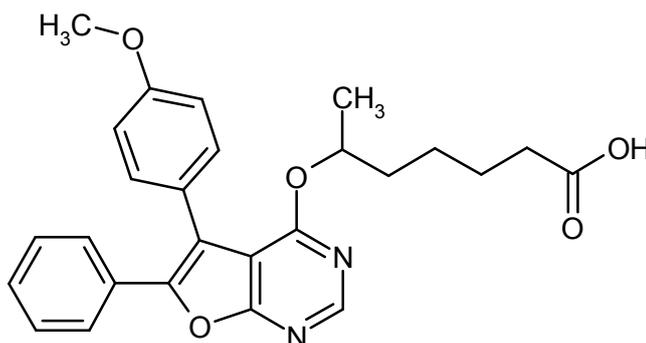
20 LC-EM (procedimiento 2):  $T_R = 3,33$  min;  $m/z = 503$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8,56$  (s, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,43-7,35 (m, 5H), 7,02 (d, 2H), 5,29 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,10 (t, 2H), 1,54-1,36 (m, 4H), 1,36 (s, 9H), 1,22 (d, 3H), 1,21-1,09 (m, 2H).

25  $[\alpha]_D^{20} = -61,4^\circ$ ,  $c = 0,55$ , cloroformo.

### Ejemplo 67

30 Ácido (+/-)-6-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]heptanoico



#### Procedimiento 1:

35 Síntesis a partir de éster metílico del ácido (+/-)-6-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]heptanoico:

Se disponen 1,38 g (3,0 mmol) de éster metílico del ácido (+/-)-6-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]heptanoico en 40 ml de THF. Se añaden 30 ml de solución de hidróxido sódico 1 N y se agita durante una noche a TA. Se añaden después aproximadamente 40 ml de ácido clorhídrico 1 M hasta un pH de aproximadamente 2, se diluye con algo de agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se combinan las fases de acetato de etilo y se lavan una vez con solución sat. de cloruro de sodio. Se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. Se obtienen 1,34 g (78,0 % d. t.) del compuesto objetivo.

#### Procedimiento 2:

45 Síntesis a partir de éster *tert*-butílico del ácido (+/-)-6-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]heptanoico:

Se disuelven 800 mg (1,59 mmol) de éster *tert*-butílico del ácido (+/-)-6-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-

4-il]oxi}heptanoico en 10 ml de diclorometano. Se añaden 2,5 ml de ácido trifluoroacético y se agita durante 2 h a TA. Se concentra después, se añade al residuo éter de petróleo y se deja cristalizar el producto. Se añade después algo de *tert*-butilmetiléter, se agita varios minutos y se separa después por filtración con succión a través de una frita. Se obtienen 640 mg (89,9 % d. t.) del compuesto objetivo.

LC-EM (procedimiento 2):  $T_R = 2,71$  min;  $m/z = 447$  (M+H)<sup>+</sup>

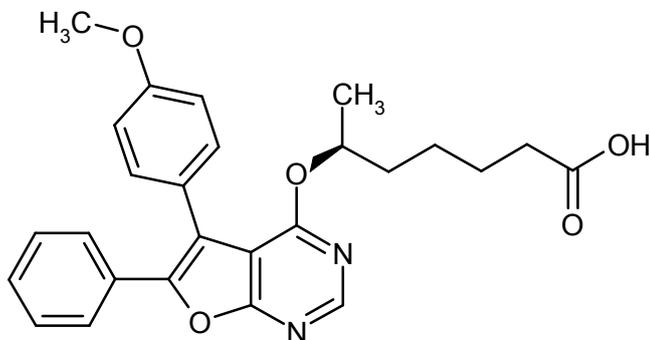
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 8,55$  (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,45-7,35 (m, 5H), 7,02 (d, 2H), 5,31-5,25 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,21 (m, 2H), 1,55-1,35 (m, 4H), 1,22 (d, 3H), 1,22-1,05 (m, 2H).

#### Separación de enantiómeros:

Se disuelven 1,330 g de ácido (+/-)-6-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}heptanoico en 240 ml de etanol caliente. Se separa el racemato en los enantiómeros mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AS-H, 5  $\mu$ m, 250 mm x 20 mm; flujo: 15 ml/min; detección: 220 nm; volumen de inyección: 1.000  $\mu$ l; temperatura: 30 °C; eluyente: 50 % de isohexano / 50 % de etanol + 0,2 % de ácido acético glacial + 1 % de agua] (véanse los ejemplos 68 y 69).

#### Ejemplo 68

Ácido (+)-6-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}heptanoico (*enantiómero 1*)

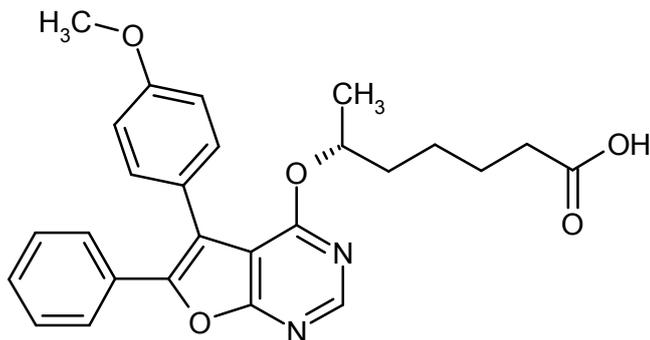


$[\alpha]_D^{20} = +86,2^\circ$ ,  $c = 0,630$ , metanol.

LC-EM (procedimiento 2):  $T_R = 2,68$  min;  $m/z = 447$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 69

Ácido (-)-6-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}heptanoico (*enantiómero 2*)



$[\alpha]_D^{20} = -79,5^\circ$ ,  $c = 0,520$ , metanol.

LC-EM (procedimiento 8):  $T_R = 2,93$  min;  $m/z = 447$  (M+H)<sup>+</sup>.

Como alternativa, puede prepararse ácido (-)-6-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}heptanoico mediante escisión de éster *tert*-butílico del ácido (-)-6-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}heptanoico:

Se disuelven 9,24 g (18,38 mmol) de éster *tert*-butílico del ácido (-)-6-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}heptanoico a TA en 100 ml de diclorometano y se añaden 25 ml de TFA. Después de 2 h a TA, se diluye la mezcla con diclorometano, se lava varias veces con agua y una vez con solución sat. de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentran al vacío. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice

(eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 5:1 → 2:1, después ciclohexano/acetato de etilo 2:1 + 0,5 % de ácido acético). Se concentran las fracciones que contienen producto por evaporación al vacío, se recoge de nuevo el residuo en diclorometano y se lava varias veces con agua y solución sat. de cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se concentra y se seca a alto vacío. Se obtienen 6,89 g del compuesto objetivo

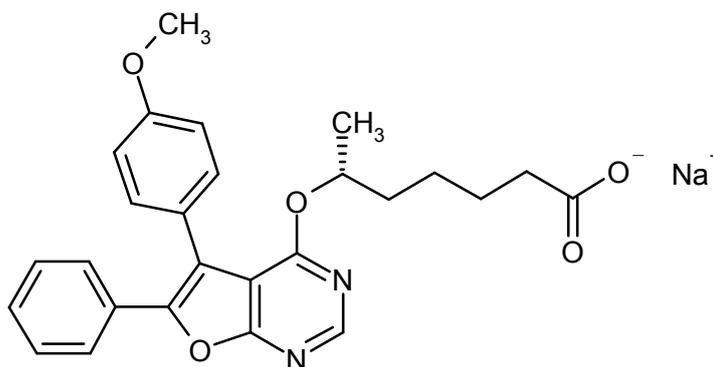
LC-EM (procedimiento 7):  $T_R = 4,10$  min;  $m/z = 447$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 11,98$  (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,45-7,36 (m, 5H), 7,02 (d, 2H), 5,29 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,12 (t, 2H), 1,54-1,37 (m, 4H), 1,22 (d, 3H), 1,21-1,08 (m, 2H).

$[\alpha]_D^{20} = -70,8^\circ$ ,  $c = 0,685$ , cloroformo.

### Ejemplo 70

Sal de sodio del ácido (-)-6-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]heptanoico



Se añaden 893 mg (2,0 mmol) de ácido (-)-6-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]heptanoico a 5,0 ml de agua desmineralizada (intercambiador iónico Millipore). Se añaden 2,0 ml (2,0 mmol) de solución de hidróxido sódico 1 N y se agita durante 30 min a TA. A continuación, se trata durante varios minutos en baño de ultrasonidos. Se añaden 50 ml de agua desmineralizada, se filtra una vez a través de un papel de filtro y se lava después el filtro con 10 ml de agua desmineralizada. Se añaden al filtrado 200 ml adicionales de agua desmineralizada y se liofiliza durante una noche. Se obtienen 935 mg (99,7 % d. t.) del compuesto objetivo.

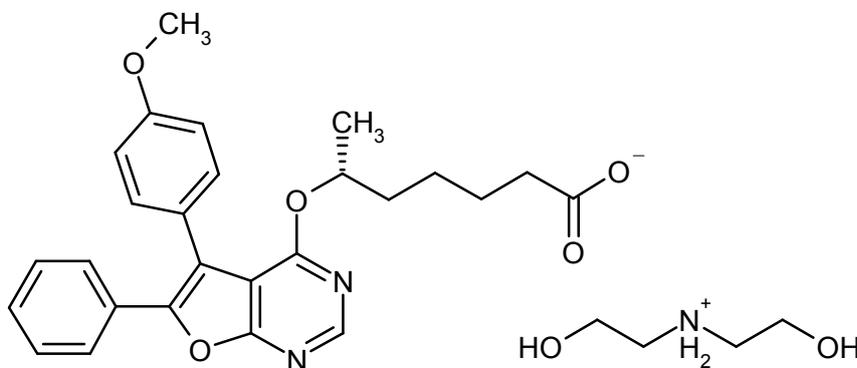
LC-EM (procedimiento 8):  $T_R = 2,93$  min;  $m/z = 447$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 8,55$  (s, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,42-7,35 (m, 5H), 7,01 (d, 2H), 5,31-5,24 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,79 (t, 2H), 1,52-1,40 (m, 2H), 1,39-1,31 (m, 2H), 1,21 (d, 3H), 1,21-1,06 (m, 2H).

$[\alpha]_D^{20} = -32,0^\circ$ ,  $c = 0,145$ , dimetilsulfóxido.

### Ejemplo 71

Sal de sodio del ácido (-)-6-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]heptanoico



Se añaden 26,8 mg (0,060 mmol) de ácido (-)-6-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]heptanoico a 250  $\mu$ l de agua desmineralizada (intercambiador iónico Millipore). Se añaden 6,3 mg (0,060 mmol) de 2,2'-iminodietanol y se agita durante 30 min a TA. A continuación, se trata durante varios minutos en baño de ultrasonidos. Se añaden algunas gotas de dioxano, se liofiliza después durante una noche y se obtienen 33,0 mg (99,7 % d. t.) del compuesto objetivo.

LC-EM (procedimiento 8):  $T_R = 2,93$  min;  $m/z = 447$  (M+H)<sup>+</sup>

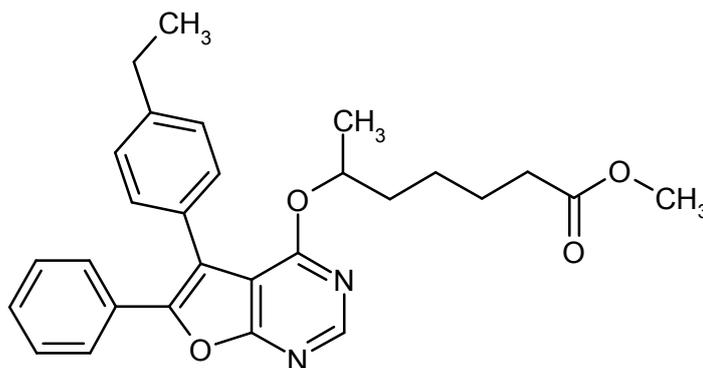
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 8,55 (s, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,42-7,35 (m, 5H), 7,01 (d, 2H), 5,31-5,24 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,44 (t, 4H), 2,61 (t, 3H), 2,10 (t, 2H), 1,52-1,45 (m, 2H), 1,45-1,35 (m, 2H), 1,22 (d, 3H), 1,22-1,06 (m, 2H).

5

$[\alpha]_D^{20}$  = -36,0°, c = 0,325, dimetilsulfóxido.

### Ejemplo 72

10 Éster metílico del ácido (+/-)-6-[[5-(4-etilfenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]heptanoico



15 Se disponen 717 mg (4,48 mmol) de éster metílico del ácido (+/-)-6-hidroxiheptanoico en atmósfera de argón en 10 ml de THF y se enfría a 0 °C. Se añaden 2,25 ml (4,48 mmol) de una solución de la base de fosfaceno P2-*tert*-butilo 2 M en THF y se sigue agitando durante 10 min. Después, se enfría de nuevo a 0 °C. Se añade 1,0 g (2,99 mmol) de 4-cloro-5-(4-etilfenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidina y se sigue agitando a continuación durante una noche a TA. Se diluye con agua, se acidifica con solución acuosa de ácido cítrico al 10 % y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se combinan las fases de acetato de etilo y se lava una vez con solución sat. de cloruro de sodio. Se seca sobre sulfato de magnesio, se concentra y se purifica el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 9:1). Se obtienen 640 mg (46,7 % d. t.) del compuesto objetivo.

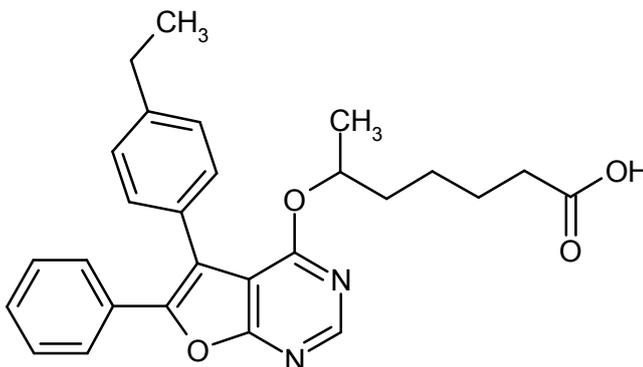
20

LC-EM (procedimiento 8):  $T_R$  = 3,44 min;  $m/z$  = 459 (M+H)<sup>+</sup>

25 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8,50 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,31 (m, 3H), 7,24 (d, 2H), 5,35-5,26 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,76-2,67 (c, 2H), 2,21 (dd, 2H), 1,60-1,41 (m, 4H), 1,32-1,22 (m, 6H), 1,22-1,10 (m, 2H).

### 30 Ejemplo 73

Ácido (+/-)-6-[[5-(4-etilfenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]heptanoico



35 Se disponen 1,38 g (3,0 mmol) de éster metílico del ácido (+/-)-6-[[5-(4-etilfenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]heptanoico en 25 ml de THF. Se añaden 13,8 ml de solución de hidróxido sódico 1 N y se agita durante una noche a TA. Se diluye con agua y acetato de etilo y se añade después ácido clorhídrico 1 M hasta un valor de pH de aproximadamente 2. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se combinan las fases de acetato de etilo y se lavan una vez con solución sat. de cloruro de sodio. Se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. Se obtienen 600 mg (98,2 % d. t.) del compuesto objetivo.

40

LC-EM (procedimiento 8):  $T_R$  = 3,32 min;  $m/z$  = 445 (M+H)<sup>+</sup>

45 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8,51 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,23 (m, 2H), 5,34-5,25 (m, 1H), 2,76-2,58 (c, 2H), 2,24 (dd, 2H), 1,59-1,49 (m, 4H), 1,32-1,23 (m, 6H), 1,23-1,12 (m, 2H).

Separación de los enantiómeros:

5 Se disuelven 600 mg de ácido (+/-)-6-[[5-(4-etilfenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]heptanoico en 20 ml de 2-propanol / 20 ml de isohexano y se separa el racemato en los enantiómeros mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AS-H, 5  $\mu$ m, 250 mm x 20 mm; flujo: 15 ml/min; detección: 220 nm; volumen de inyección: 400  $\mu$ l; temperatura: 40 °C; eluyente: 80 % de isohexano / 20 % de 2-propanol + 0,2 % de TFA + 1 % de agua] (véase los ejemplos 74 y 75).

10 **Ejemplo 74**

Ácido (+)-6-[[5-(4-etilfenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]heptanoico (*enantiómero 1*)

15  $[\alpha]_D^{20} = +83,4^\circ$ ,  $c = 0,580$ , metanol.

LC-EM (procedimiento 8):  $T_R = 3,28$  min;  $m/z = 445$  (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 75**

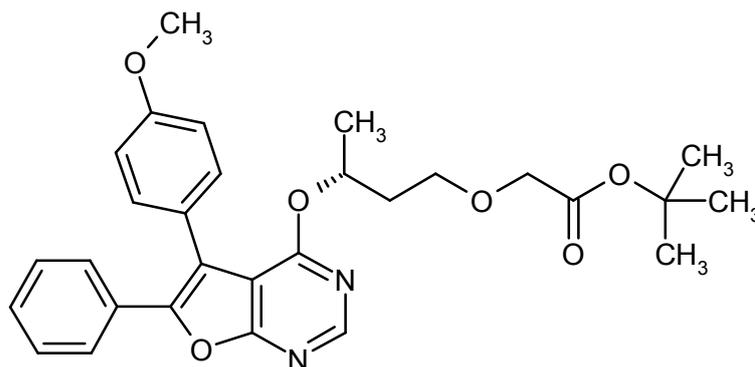
20 Ácido (-)-6-[[5-(4-etilfenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]heptanoico (*enantiómero 2*)

$[\alpha]_D^{20} = -81,3^\circ$ ,  $c = 0,520$ , metanol.

25 LC-EM (procedimiento 8):  $T_R = 3,17$  min;  $m/z = 445$  (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 76**

Éster *terc*-butílico del ácido {[*(3R)*-3-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]butil]oxi]acético



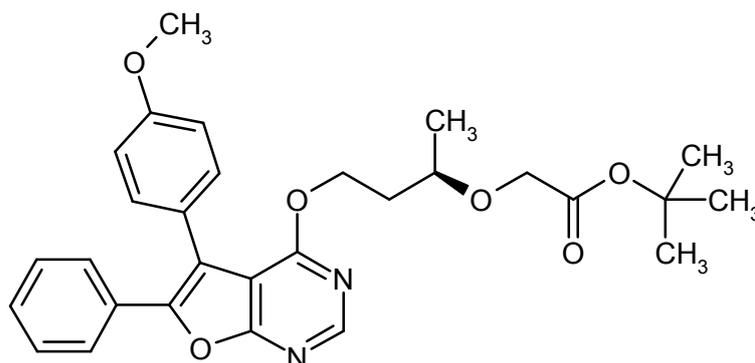
30 Se disponen 455 mg (2,23 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido {[*(3R)*-3-hidroxi-butil]oxi]acético (que contiene aproximadamente un 10 % de éster *terc*-butílico del ácido {[*(1R)*-3-hidroxi-1-metilpropil]oxi]acético) en atmósfera de argón en 5 ml de THF y se enfría a 0 °C. Se añaden 1,15 ml (2,23 mmol) de una solución de la base de fosfaceno P2-*terc*-butilo en THF 2 M y se sigue agitando durante 10 min a TA. Después, se enfría a 0 °C. Se añaden 500 mg (1,49 mmol) de 4-cloro-5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidina y se agita durante una noche a TA. Se diluye después con agua, se acidifica con solución acuosa de ácido cítrico al 10 % y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se combinan las fases de acetato de etilo y se lava una vez con solución sat. de cloruro de sodio. Se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 9:1). Se obtienen 450 mg (60,1 % d. t.) del compuesto objetivo. Se aíslan como subproducto 75 mg (9,0 % d. t.) de éster *terc*-butílico del ácido (-)-[[*(1R)*-3-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-1-metilpropil]oxi]acético (véase el ejemplo 77).

45 LC-EM (procedimiento 2):  $T_R = 3,15$  min;  $m/z = 405$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8,51$  (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,31 (m, 3H), 6,94 (d, 2H), 5,53-5,45 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,47-3,32 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,32 (d, 3H).

50 **Ejemplo 77**

Éster *terc*-butílico del ácido (-)-[[*(1R)*-3-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-1-metilpropil]oxi]acético



Se obtiene el compuesto del título en forma de subproducto en la preparación del ejemplo 76.

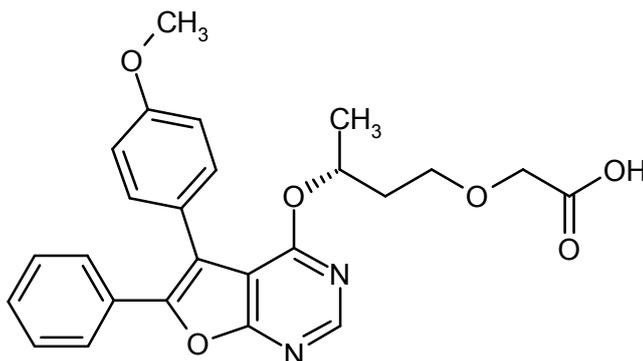
5 LC-EM (procedimiento 5):  $T_R = 3,26$  min;  $m/z = 405$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 8,52$  (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,31 (m, 3H), 6,94 (d, 2H), 4,54 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,36-3,27 (m, 1H), 1,95-1,83 (m, 1H), 1,79-1,69 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,099 (d, 3H).

10  $[\alpha]_D^{20} = -96,8^\circ$ ,  $c = 0,380$ , metanol.

### **Ejemplo 78**

15 Ácido (-)-{3-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]butil]oxi}acético



20 Se disponen 350 mg (0,69 mmol) de éster *tert*-butílico del ácido {[3-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]butil]oxi}acético en 7 ml de diclorometano. Se añaden 1,75 ml de TFA y se agita durante una noche a TA. Se concentra después y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 1:1). Se obtienen 110 mg (35,4 % d. t.) del compuesto objetivo.

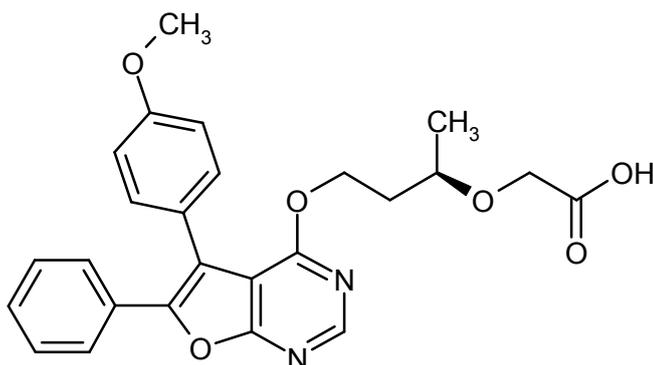
LC-EM (procedimiento 10):  $T_R = 2,67$  min;  $m/z = 449$  (M+H)<sup>+</sup>

25 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8,50$  (s, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,31 (m, 3H), 6,93 (d, 2H), 5,52 (m, 1H), 3,96 (d, 2H), 3,47-3,36 (m, 2H), 1,92-1,80 (m, 2H), 1,34 (d, 3H).

$[\alpha]_D^{20} = -79,6^\circ$ ,  $c = 0,42$ , acetonitrilo.

### **Ejemplo 79**

30 Ácido (-)-{3-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-1-metilpropil]oxi}acético



Se disponen 45 mg (0,089 mmol) de éster *terc*-butilico del ácido (-)-[[3-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-1-metilpropil]oxi]acético en 1 ml de diclorometano. Se añaden 250  $\mu$ l de TFA y se agita durante una noche a TA. Se concentra por evaporación después y se purifica el residuo mediante cromatografía sobre una placa de capa gruesa de gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 1:1). Se extrae la zona de producto con diclorometano/metanol 95:5. Se obtienen 8 mg (21,5 % d. t.) del compuesto objetivo.

LC-EM (procedimiento 8):  $T_R = 2,65$  min;  $m/z = 449$  (M+H)<sup>+</sup>

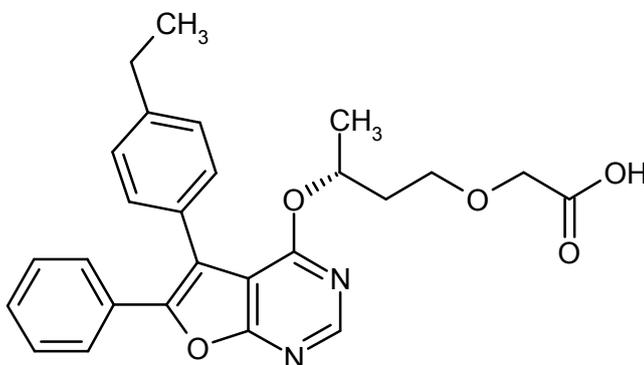
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8,49$  (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,27 (m, 3H), 6,94 (d, 2H), 5,58-4,45 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,36-3,24 (m, 1H), 1,92-1,81 (m, 1H), 1,81-1,71 (m, 1H), 1,11 (d, 3H).

$[\alpha]_D^{20} = -77,1^\circ$ ,  $c = 0,370$ , metanol.

De modo análogo, se obtienen los dos siguientes compuestos:

#### **Ejemplo 80**

Ácido (-)-[[3-[[5-(4-etilfenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]butil]oxi]acético



Se hacen reaccionar 500 mg (0,99 mmol) de éster *terc*-butilico del ácido [(3*R*)-3-[[5-(4-etilfenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]butil]oxi]acético análogamente a las instrucciones de síntesis anteriormente descritas con TFA. Se obtienen 447 mg (92,3 % d. t.) del compuesto objetivo.

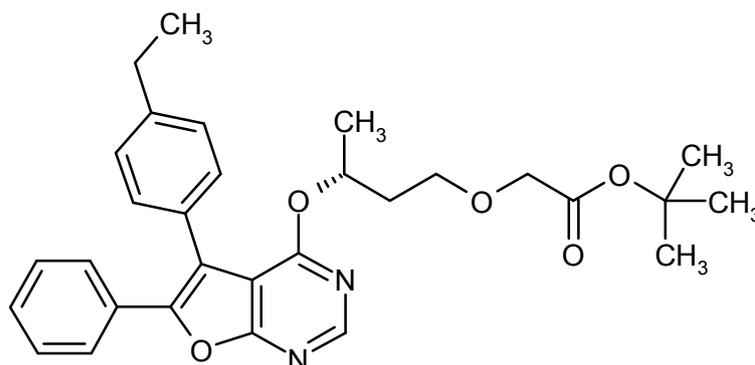
LC-EM (procedimiento 8):  $T_R = 3,00$  min;  $m/z = 447$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8,49$  (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,27 (m, 3H), 7,22 (d, 2H), 5,52-5,43 (m, 1H), 3,97-3,87 (dd, 2H), 3,45-3,32 (m, 2H), 2,75-2,68 (c, 2H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,32 (t, 3H), 1,28 (d, 3H).

$[\alpha]_D^{20} = -94^\circ$ ,  $c = 0,530$ , metanol.

#### **Ejemplo 81**

Éster *terc*-butilico del ácido (-)-[[3-[[5-(4-etilfenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]butil]oxi]acético



Se hacen reaccionar 800 mg (2,39 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido {[*(3R)*]-3-hidroxi-butil]oxi}acético (que contiene hasta aproximadamente un 10 % de éster *terc*-butílico del ácido {[*(1R)*]-3-hidroxi-1-metilpropil]oxi}acético) análogamente al procedimiento de síntesis descrito anteriormente con 4-cloro-5-(4-etilfenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidina. Se obtienen 690 mg (57,4 % d. t.) del compuesto objetivo.

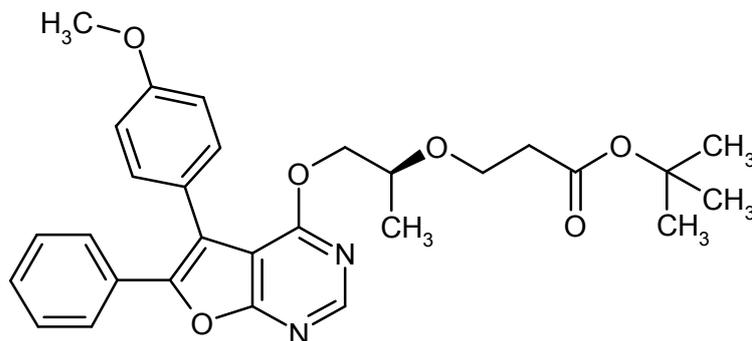
LC-EM (procedimiento 2):  $T_R = 3,35$  min;  $m/z = 503$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8,50$  (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,31 (m, 3H), 7,22 (d, 2H), 5,50-5,41 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,42-3,28 (m, 2H), 2,75-2,68 (c, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,33 (t, 3H), 1,30 (d, 3H).

$[\alpha]_D^{20} = -90,7^\circ$ ,  $c = 0,370$ , acetonitrilo.

### 15 **Ejemplo 82**

Éster *terc*-butílico del ácido (+)-3-[2-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-1-metiletoxi]propanoico



Se enfría a 0 °C una suspensión de 2,548 g (7,57 mmol) de 4-cloro-5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidina y 1,70 g (8,32 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido (+)-3-[(*1S*)-2-hidroxi-1-metiletoxi]propanoico en 8 ml de DMF a y se añaden en porciones durante 30 min 272 mg (6,81 mmol, al 60 %) de hidruro de sodio. Después, se añaden 0,5 ml de THF abs. y se agita la mezcla durante 10 min a 0 °C, antes de añadir algo de ácido acético, y se añade la mezcla a agua. Se extrae la fase acuosa tres veces con diclorometano. Se combinan las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran al vacío. El producto bruto puede purificarse mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1 → 8:1) o mediante HPLC-FI preparativa (gradiente: acetonitrilo/agua). Se obtienen 2,27 g (59,5 % d. t.) del compuesto objetivo.

LC-EM (procedimiento 8):  $T_R = 3,27$  min;  $m/z = 505$  (M+H)<sup>+</sup>

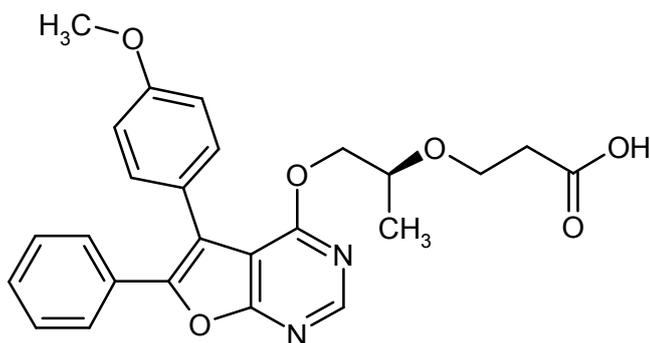
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8,60$  (s, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,45-7,39 (m, 5H), 7,03 (d, 2H), 4,38-4,32 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,65-3,59 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 2H), 2,28 (t, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,00 (d, 3H).

$[\alpha]_D^{20} = +22,4^\circ$ ,  $c = 0,515$ , cloroformo.

### 35 **Ejemplo 83**

Ácido (+)-3-[[*(2S)*]-2-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-1-metiletoxi]oxi]propanoico

40



Se disuelven 3,17 g (6,28 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido (+)-3-[2-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-1-metiletoxi]propanoico en 21 ml de diclorometano y se añaden a TA 12,1 ml de TFA. Se agita la mezcla de reacción durante 2,5 h a TA y después se concentra cuidadosamente por evaporación al vacío. Se recoge el residuo en diclorometano, se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra al vacío. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/acetona 10:1 → 3:1). Se combinan las fracciones que contienen producto y se concentran al vacío. Se agita el residuo precipitado en éter de petróleo. Después de filtrar y secar a alto vacío, se obtienen 1,77 g (62,8 % d. t.) del producto objetivo.

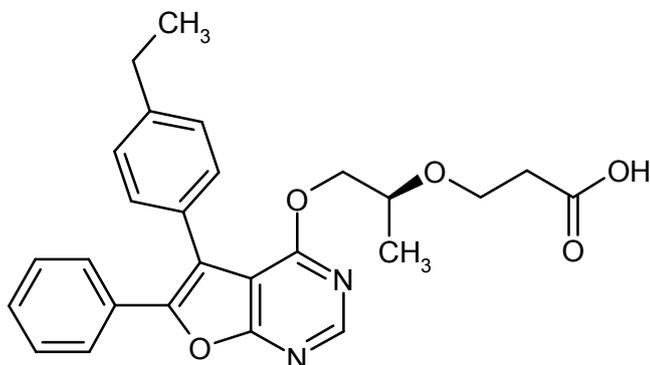
LC-EM (procedimiento 8):  $T_R = 2,63$  min;  $m/z = 449$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 12,1$  (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,43-7,37 (m, 5H), 7,03 (d, 2H), 4,38-4,30 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,67-3,60 (m, 1H), 3,53-3,44 (m, 2H), 2,31 (t, 2H), 1,00 (d, 3H).

$[\alpha]_D^{20} = +30,6^\circ$ ,  $c = 0,495$ , cloroformo.

#### Ejemplo 84

Ácido (+)-3-[2-[[5-(4-etilfenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-1-metiletoxi]-propanoico



Se disponen 1,14 g (3,05 mmol) de una mezcla de (2S)-1-[[5-(4-etilfenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-2-propanol y (2S)-2-[[5-(4-etilfenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-1-propanol junto con 1,951 g (15,22 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido acrílico y 207 mg (0,609 mmol) de hidrogenosulfato de tetra-*n*-butilamonio en 10 ml de diclorometano, y se enfría a 0 °C. Se añaden 2,5 ml de solución de hidróxido sódico al 50 % y se agita vigorosamente durante 1 h a 0 °C. Se diluye después con diclorometano y se acidifica débilmente con solución de ácido cítrico al 10 %. Se separan las fases, se extrae la fase acuosa una vez con diclorometano, se combinan las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. Se disuelve el residuo obtenido en 30 ml de diclorometano. Se añaden 7,5 ml de TFA y se agita durante 1 h a TA. Se concentra después la mezcla y se seca el residuo a alto vacío. Se purifica en primer lugar mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 1:1) y se obtienen así 1,15 g de una mezcla de regioisómeros.

Se disuelve la mezcla que contiene regioisómeros (1,15 g) en una mezcla de 5 ml de isohexano y 5 ml de acetato de etilo, y se separa en los isómeros mediante cromatografía en fase quiral [columna: fase de gel de sílice quiral basada en el selector poli(*N*-metacrililoil-*L*-leucin-*terc*-butilamida), 500 mm x 30 mm; flujo: 50 ml/min; detección: 260 nm; volumen de inyección: 300  $\mu$ l; temperatura: 24 °C; eluyente: isohexano/acetato de etilo 1:1]. Se obtienen de este modo 287 mg (25,6 % d. t.) del compuesto del título, así como 255 mg (22,8 % d. t.) del regioisómero ácido (+)-3-[[2-[[5-(4-etilfenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]propil]oxi]propanoico (véase el ejemplo 85).

$[\alpha]_D^{20} = +50,1^\circ$ ,  $c = 0,500$ , metanol.

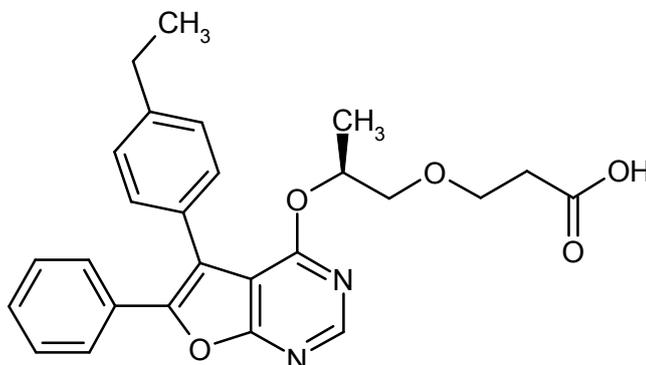
LC-EM (procedimiento 8):  $T_R = 2,82$  min;  $m/z = 447$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 12,12$  (s a, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,39 (m, 5H), 7,30 (d, 2H), 4,31 (m, 2H), 3,63-3,55 (m, 1H), 3,53-3,38 (m, 2H), 2,72-2,65 (c, 2H), 2,30 (t, 2H), 1,22 (t, 3H), 0,93 (d, 3H).

**Ejemplo 85**

Ácido (+)-3-[[2-[[5-(4-etilfenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]propil]oxi]-propanoico

5



Para la preparación, véase anteriormente el ejemplo 84.

10 LC-EM (procedimiento 8):  $T_R = 2,85$  min;  $m/z = 447$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 12,12$  (s a, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,39 (m, 5H), 7,29 (d, 2H), 5,45-5,36 (m, 1H), 3,52-3,32 (m, 4H), 2,72-2,65 (c, 2H), 2,30 (t, 2H), 1,22 (t, 3H), 1,20 (d, 3H).

15  $[\alpha]_D^{20} = +46,0^\circ$ ,  $c = 0,590$ , metanol.

Los compuestos citados en la siguiente tabla se preparan análogamente a la síntesis anteriormente descrita. La separación de los regioisómeros se lleva a cabo particularmente del modo siguiente:

20 Ejemplo 86 y ejemplo 87:

Se disuelve 1,00 g (1,99 mmol) de una mezcla de ácido (-)-3-[2-[[5-(4-etilfenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-1-metiletoxi]propanoico (ejemplo 86) y ácido (-)-3-[[2-[[5-(4-etilfenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]propil]oxi]propanoico (ejemplo 87) en una mezcla de 5 ml de isohexano y 5 ml de acetato de etilo, y se separa mediante cromatografía en fase quiral en los isómeros; columna: fase de gel de sílice quiral basada en el selector poli(*N*-metacriloil-*L*-leucina-diciclopropilmetilamida), 680 mm x 40 mm; flujo: 50 ml/min; detección: 260 nm; volumen de inyección: 1700  $\mu$ l; temperatura: 24 °C; eluyente: 50 % de isohexano / 50 % de acetato de etilo.

30 Ejemplo 83 y ejemplo 88:

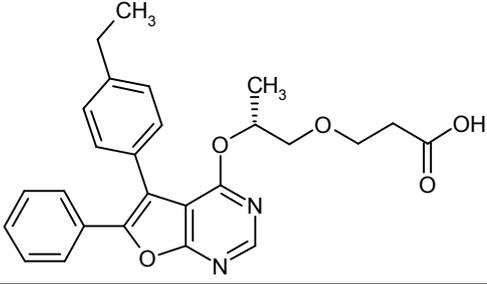
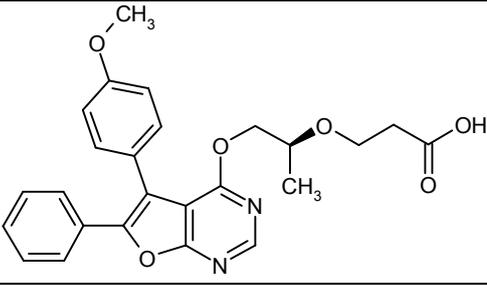
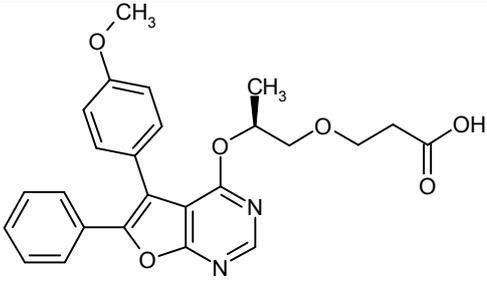
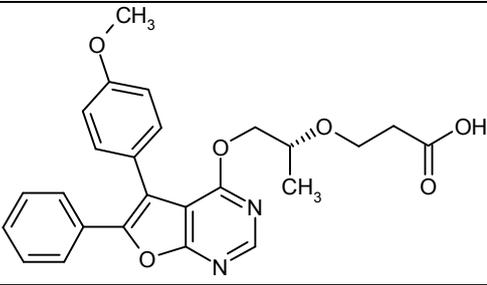
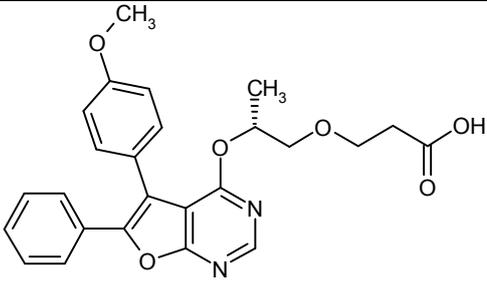
Se disuelven 7,80 g (15,45 mmol) de una mezcla de ácido (+)-3-[2-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-1-metiletoxi]propanoico (ejemplo 83) y ácido (+)-3-[[2-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]propil]oxi]propanoico (ejemplo 88) en una mezcla de 50 ml de isohexano y 50 ml de acetato de etilo, y se separa en los isómeros mediante cromatografía en fase quiral; columna: fase de gel de sílice quiral basada en el selector poli(*N*-metacriloil-*L*-leucina-*l*-mentilamida), 250 mm x 30 mm; flujo: 50 ml/min; detección: 260 nm; volumen de inyección: 400  $\mu$ l; temperatura: 24 °C; eluyente: 50 % de isohexano / 50 % de acetato de etilo.

El ejemplo 83 puede prepararse también de modo alternativo (para descripción véase lo anterior).

40 Ejemplo 89 y Beispiel 90:

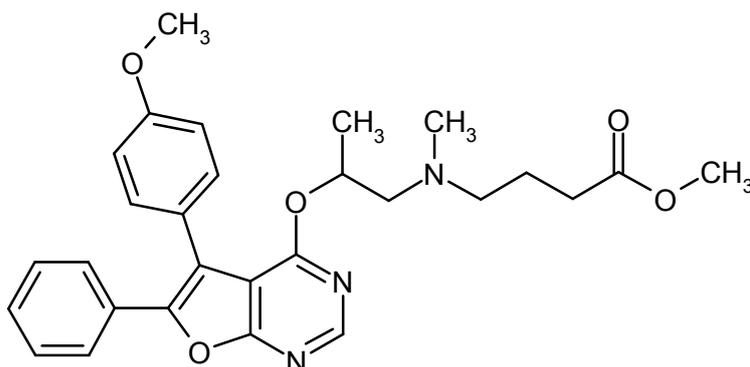
Se disuelven 250 mg (0,56 mmol) de una mezcla de ácido (-)-3-[2-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-1-metiletoxi]propanoico (ejemplo 89) y ácido (-)-3-[[2-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]propil]oxi]propanoico (ejemplo 90) en una mezcla de 2 ml de isohexano y 2 ml de acetato de etilo, y se separa en los isómeros mediante cromatografía en fase quiral; columna: fase de gel de sílice quiral basada en el selector poli(*N*-metacriloil-*L*-leucina-diciclopropilmetilamida), 680 mm x 40 mm; flujo: 50 ml/min; detección: 260 nm; volumen de inyección: 4.000  $\mu$ l; temperatura: 24 °C; eluyente:  $t = 0$  min 60 % de isohexano / 40 % de acetato de etilo  $\rightarrow t = 13$  min 45 % de isohexano / 55 % de acetato de etilo.

Ejemplo	Estructura	Datos analíticos
86		$[\alpha]_D^{20} = -44,4^\circ$ , $c = 0,475$ , metanol; LC-EM (procedimiento 7): $T_R = 4,12$ min; $m/z = 447$ (M+H) <sup>+</sup> RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta = 8,51$ (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,31-7,22 (m, 5H), 4,40-4,30 (m, 2H), 3,69-3,61 (m, 1H), 3,56-3,43 (m, 2H), 2,70 (c, 2H), 2,42 (t, 2H), 1,29 (t, 3H), 1,06 (d, 3H).

Ejemplo	Estructura	Datos analíticos
87		<p><math>[\alpha]_D^{20} = -45,2^\circ</math>, c = 0,430, metanol;</p> <p>LC-EM (procedimiento 7): <math>T_R = 4,16</math> min; <math>m/z = 447</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): <math>\delta = 8,51</math> (s, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,31-7,28 (m, 3H), 7,22 (d, 2H), 5,55-5,45 (m, 1H), 3,55-3,45 (m, 4H), 2,70 (c, 2H), 2,43 (t, 2H), 1,29 (t, 3H), 1,25 (d, 3H).</p>
83		<p><math>[\alpha]_D^{20} = +59,6^\circ</math>, c = 0,432, metanol;</p> <p>LC-EM (procedimiento 2): <math>T_R = 2,41</math> min; <math>m/z = 449</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): <math>\delta = 8,51</math> (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,31-7,28 (m, 3H), 6,95 (d, 2H), 4,49 (d, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,75-3,65 (m, 1H), 3,61-3,45 (m, 2H), 2,43 (t, 2H), 1,12 (d, 3H).</p>
88		<p><math>[\alpha]_D^{20} = +48,1^\circ</math>, c = 0,425, acetonitrilo;</p> <p>LC-EM (procedimiento 8): <math>T_R = 2,73</math> min; <math>m/z = 449</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): <math>\delta = 8,51</math> (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,31-7,27 (m, 3H), 6,93 (d, 2H), 5,55-5,48 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,60-3,48 (m, 4H), 2,48 (t, 2H), 1,26 (d, 3H).</p>
89		<p><math>[\alpha]_D^{20} = -41,1^\circ</math>, c = 0,3655, acetonitrilo;</p> <p>LC-EM (procedimiento 2): <math>T_R = 2,41</math> min; <math>m/z = 449</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): <math>\delta = 8,51</math> (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,31-7,28 (m, 3H), 6,95 (d, 2H), 4,49 (d, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,75-3,65 (m, 1H), 3,61-3,45 (m, 2H), 2,43 (t, 2H), 1,12 (d, 3H).</p>
90		<p><math>[\alpha]_D^{20} = -31,5^\circ</math>, c = 0,415, acetonitrilo;</p> <p>LC-EM (procedimiento 8): <math>T_R = 2,73</math> min; <math>m/z = 449</math> (M+H)<sup>+</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): <math>\delta = 8,51</math> (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,31-7,27 (m, 3H), 6,93 (d, 2H), 5,55-5,48 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,60-3,48 (m, 4H), 2,48 (t, 2H), 1,26 (d, 3H).</p>

**Ejemplo 91**

5 Éster metílico del ácido (+/-)-4-[(2-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]propil)(metil)amino]butanoico

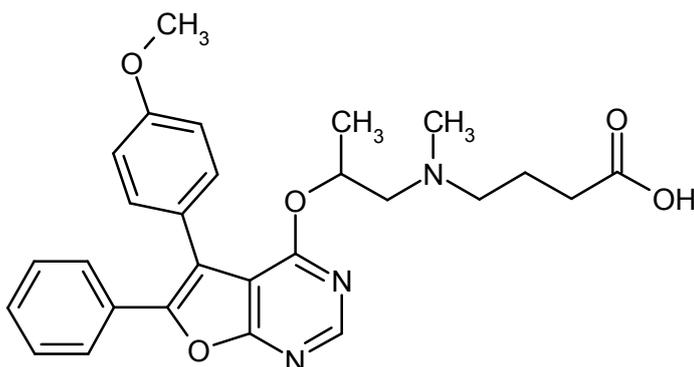


Se disponen 25 mg (0,064 mmol) de (+/-)-2-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-*N*-metil-1-propan1amina en 13 mg (0,128 mmol) de trietilamina en 250  $\mu$ l de diclorometano. Se añaden 23,2 mg (0,128 mmol) de éster metílico del ácido 4-bromobutírico y se agita durante una noche a TA. Se añaden de nuevo cantidades iguales de trietilamina y éster metílico del ácido 4-bromobutírico y se agita durante 24 h adicionales a TA. Se concentra después y se purifica el residuo mediante cromatografía en capa gruesa (eluyente: diclorometano/metanol 95:5). Se extrae la zona que contiene producto con diclorometano/metanol 9:1. Se obtienen 22,4 mg del compuesto objetivo como producto bruto.

LC-EM (procedimiento 8):  $T_R = 1,84$  min;  $m/z = 490$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 92**

Ácido (+/-)-4-[(2-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]propil)-(metil)amino]butanoico



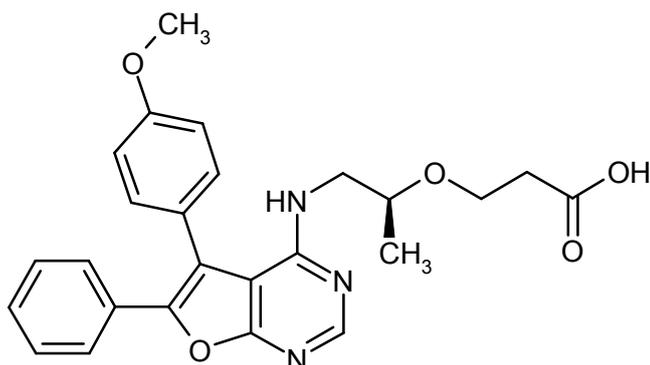
Se disponen 20 mg (0,027 mmol) de éster metílico del ácido (+/-)-4-[(2-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]propil)-(metil)amino]-butanoico en 0,8 ml de THF. Se añaden 0,27 ml (0,27 mmol) de solución de hidróxido sódico 1 N y se agita durante una noche a TA. Se concentra después y se purifica el residuo mediante cromatografía en capa gruesa en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 9:1). Se extrae la zona de producto con diclorometano/metanol 7:3. Se obtienen 8,5 mg (66,3 % d. t.) del compuesto objetivo.

LC-EM (procedimiento 10):  $T_R = 1,70$  min;  $m/z = 476$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8,57$  (s, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,43-7,35 (m, 5H), 7,02 (d, 2H), 5,57-5,48 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,6-3,4 (s a, 2H), 2,36-2,25 (s a, 2H), 2,14-2,06 (m, 5H), 1,57-1,45 (m, 2H), 1,22 (d, 3H).

#### **Ejemplo 93**

Ácido 3-[2-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]-1-metiletoxi]propanoico



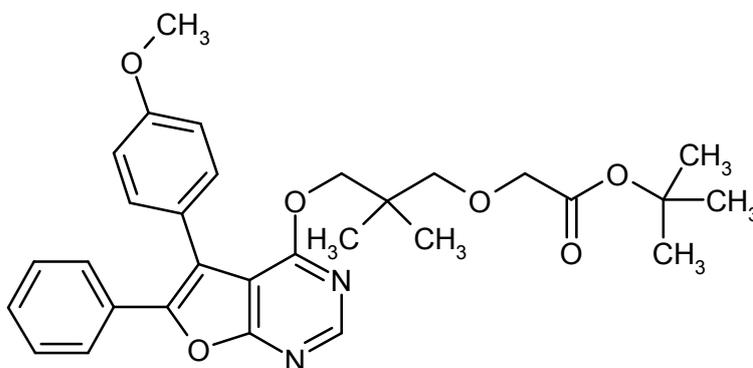
Se disponen 100 mg (0,27 mmol) de (+)-1-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]-2-propanol con 170 mg (1,33 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido acrílico y 18,1 mg (0,053 mmol) de hidrogenosulfato de tetra-*n*-butilamonio en 2 ml de diclorometano y se enfría a 0 °C. Después, se añaden 250  $\mu$ l de solución de hidróxido sódico al 50 % y se agita vigorosamente la mezcla a 0 °C durante 1 h. Se deja alcanzar la TA y se sigue agitando durante una noche a TA. Después, se diluye con diclorometano y agua. Se acidifica con solución de ácido cítrico al 10 % y se separan las fases. Se vuelve a extraer la fase acuosa una vez con diclorometano. Se combinan las fases orgánicas, se lavan una vez con solución sat. de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. Se disuelve el residuo así obtenido en 2,5 ml de diclorometano, se añaden 600  $\mu$ l de ácido trifluoroacético y se sigue agitando durante 2 h a TA. Después, se concentra y se purifica el residuo mediante cromatografía dos veces sobre placa de capa gruesa de gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 9:1). Se extrae la zona de producto con diclorometano/metanol 9:1. Después de concentrar y secar, se obtienen 38 mg (42,8 % d. t.) del compuesto objetivo.

LC-EM (procedimiento 8):  $T_R = 2,41$  min;  $m/z = 448$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8,32$  (s, 1H), 7,44 (m, 4H), 7,38-7,30 (m, 3H), 7,13 (d, 2H), 5,18 (t, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,66-3,45 (m, 3H), 3,39-3,15 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 1,01 (d, 3H).

#### **Ejemplo 94**

Éster *terc*-butílico del ácido (3-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-2,2-dimetilpropoxi)acético



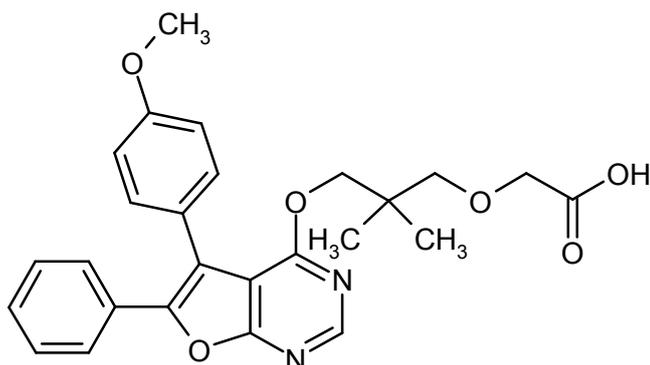
Se disponen 300 mg (0,742 mmol) de 3-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-2,2-dimetil-1-propanol con 723 mg (3,71 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido bromoacético y 50 mg (0,148 mmol) de hidrogenosulfato de tetra-*n*-butilamonio en 6 ml de diclorometano. Se enfría a 0 °C. Se añaden 750  $\mu$ l de solución de hidróxido sódico al 50 % y se agita intensamente varios minutos a 0 °C. Se deja alcanzar la TA con agitación vigorosa y se agita vigorosamente durante una noche adicionalmente. Se diluye después con diclorometano y se acidifica ligeramente con solución de ácido cítrico al 10 %. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa una vez con diclorometano. Se lavan las fases orgánicas combinadas una vez con solución sat. de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 9:1). Se obtienen 295 mg (76,7 % d. t.) del compuesto objetivo.

LC-EM (procedimiento 8):  $T_R = 3,33$  min;  $m/z = 419$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8,51$  (s, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,30 (m, 3H), 6,98 (d, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,77 (s, 2H), 3,02 (s, 2H), 1,44 (s, 9H), 0,82 (s, 6H).

#### **Ejemplo 95**

Ácido (3-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-2,2-dimetil-propoxi)acético



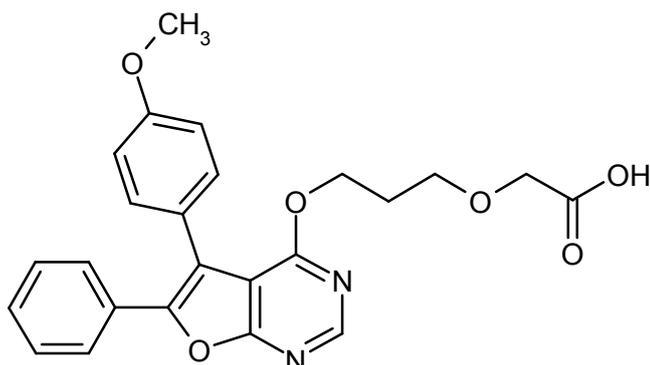
Se disponen 280 mg (0,54 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido (3-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-2,2-dimetilpropoxi)acético en 8 ml de diclorometano. Se añaden 2 ml de ácido trifluoroacético y se agita durante 1 h a TA. Se concentra después y se agita el residuo con éter de petróleo. Se separa el sólido por filtración con succión a través de una frita y se seca a alto vacío. Se obtienen 220 mg (88,1 % d. t.) del compuesto objetivo.

LC-EM (procedimiento 7):  $T_R = 4,03$  min;  $m/z = 463$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8,56$  (s, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,42-7,35 (m, 5H), 7,02 (d, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,01 (s, 2H), 0,72 (s, 6H).

#### **Ejemplo 96**

Ácido (3-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]propoxi)acético



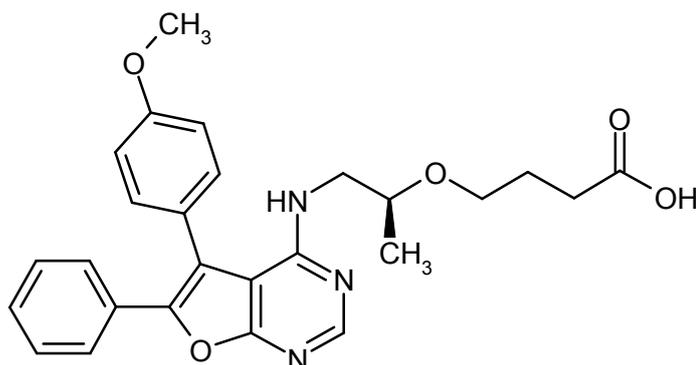
Se disponen 200 mg (0,53 mmol) de 3-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-1-propanol con 518 mg (2,66 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido bromoacético y 36 mg (0,106 mmol) de hidrogenosulfato de tetra-*n*-butilamonio en 5 ml de diclorometano y se enfría a 0 °C. Se añade 1,0 ml de solución de hidróxido sódico al 50 % y se agita vigorosamente a 0 °C. Se deja alcanzar después la TA y se sigue agitando durante una noche. Se diluye después con diclorometano y agua, se acidifica con solución de ácido cítrico al 10 % y se separan las fases. Se vuelve a extraer la fase acuosa una vez con diclorometano. Se combinan las fases orgánicas, se lavan una vez con solución sat. de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. Se disuelve el residuo en 5 ml de diclorometano. Se añaden 1,25 ml de TFA y se agita durante 2 h a TA. Se concentra después y se seca a alto vacío. Se purifica el residuo mediante cromatografía de placa de capa gruesa de gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 95:5). Se extrae la zona de producto con diclorometano/metanol 9:1. Se obtienen 50 mg (23,0 % d. t.) del compuesto objetivo.

LC-EM (procedimiento 7):  $T_R = 3,68$  min;  $m/z = 435$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 12,58$  (s a, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,42-7,35 (m, 5H), 7,02 (d, 2H), 4,43 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,39-3,31 (m, 4H), 1,84-1,78 (m, 2H).

#### **Ejemplo 97**

Ácido (-)-4-[2-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]-1-metiletoxi]butírico



Se disponen 110 mg (0,29 mmol) de (+)-1-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]-2-propanol con 327 mg (1,47 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido 4-bromobutírico y 20 mg (0,059 mmol) de hidrogenosulfato de tetra-*n*-butilamonio en 2 ml de diclorometano y se enfría a 0 °C. Se añaden después 500 µl de solución solución de hidróxido sódico al 50 % y se agita durante 2 días a TA. Se añaden de nuevo cantidades iguales de éster *terc*-butílico del ácido 4-bromobutírico, hidrogenosulfato de tetra-*n*-butilamonio y solución de hidróxido sódico al 50 % y se agita 24 h adicionales a TA. Después, se calienta a reflujo durante 24 h. Se deja enfriar y se diluye con diclorometano y agua. Se acidifica con solución de ácido cítrico al 10 % y se separan las fases. Se vuelve a extraer la fase acuosa una vez con diclorometano. Se combinan las fases orgánicas, se lavan una vez con solución sat. de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. Se purifica el residuo mediante HPLC preparativa. Se disuelve el producto así obtenido (30 mg) en 1 ml de diclorometano. Se añaden 250 µl de ácido trifluoroacético y se agita durante una noche a TA. Se concentra después y se purifica el residuo mediante cromatografía en placa de capa gruesa de gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 95:5). Se extrae la zona de producto con diclorometano/metanol 9:1. Se obtienen 25 mg (21,2 % d. t.) del compuesto objetivo.

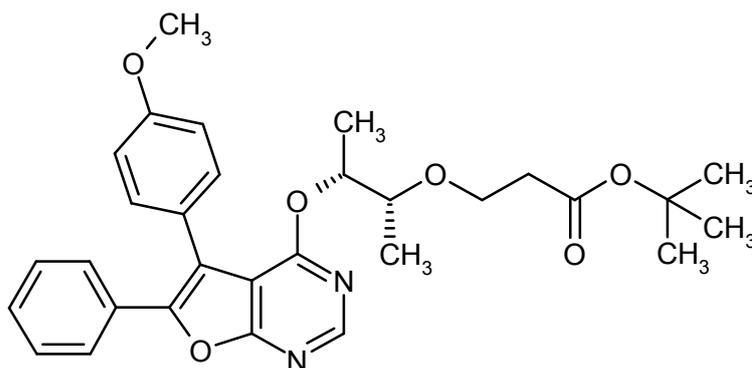
LC-EM (procedimiento 7):  $T_R = 3,64$  min;  $m/z = 462$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8,39$  (s, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,26 (m, 3H), 7,06 (d, 2H), 5,12 (t, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,77-3,70 (m, 1H), 3,55-3,47 (m, 1H), 3,42-3,38 (m, 1H), 3,28-3,20 (m, 2H), 2,31 (t, 2H), 1,76-1,67 (m, 2H), 1,09 (d, 3H).

$[\alpha]_D^{20} = -20,0^\circ$ ,  $c = 0,077$ , acetonitrilo.

### Ejemplo 98

Éster *terc*-butílico del ácido 3-[[[(1*R*,2*R*)-2-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-1-metilpropil]oxi]-propiónico



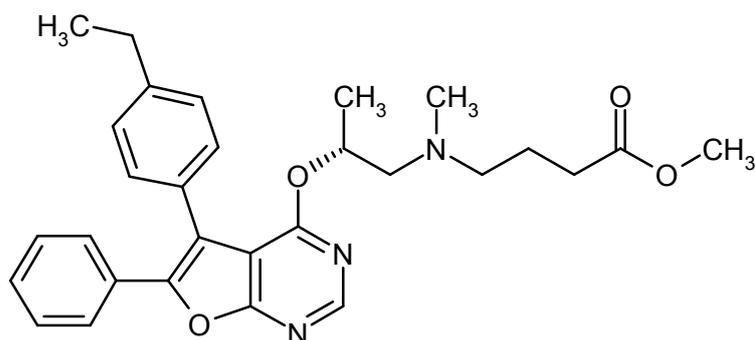
A una solución de 535 mg (1,37 mmol) de (2*R*,3*R*)-3-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-2-butanol en 5 ml de THF se añaden 157 mg (1,37 mmol) de *terc*-butilato de potasio. Después de 15 min de agitación a TA, se añade 1,0 ml (878 mg, 6,65 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido acrílico. Después de 3 horas, se añaden 10 ml de agua y se concentra la mezcla de reacción por evaporación al vacío. Se purifica el residuo mediante HPLC-FI preparativa (gradiente: agua/acetonitrilo). Se obtienen 346 mg (47 % d. t.) del producto deseado.

LC-EM (procedimiento 7):  $T_R = 4,83$  min;  $m/z = 519$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8,56$  (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,40-7,35 (m, 5H), 7,01 (d, 2H), 5,29 (dt, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,63-3,40 (m, 3H), 2,26 (t, 2H), 1,33 (s, 9H), 1,15 (d, 3H), 0,88 (d, 3H).

### Ejemplo 99

Éster metílico del ácido 4-[[[(2*R*)-2-[[5-(4-etilfenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]propil](metil)amino]butírico

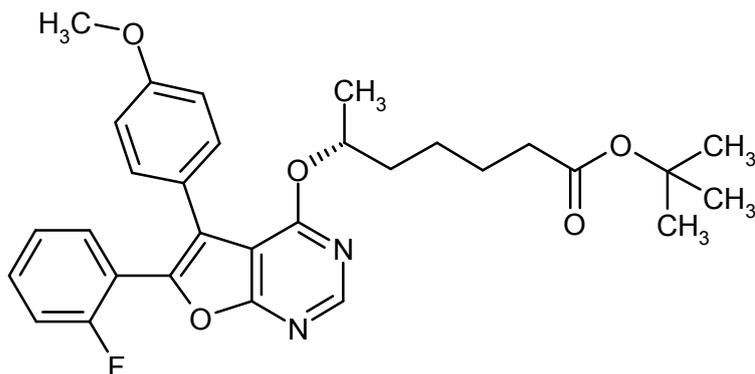


5 A una solución de 1.000 mg (2,31 mmol) de formiato de (2R)-2-[[5-(4-etilfenil)-6-fenilfuro[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-N-metil-1-propanamonio en 20 ml de THF se añaden 797 mg (5,77 mmol) de carbonato de potasio. Después de añadir 0,35 ml (501 mg, 2,77 mmol) de éster metílico del ácido 4-bromobutírico y 34 mg (0,09 mmol) de yoduro de tetra-n-butilamonio, se agita la mezcla de reacción durante 16 h a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se separa la sal inorgánica por filtración y se lava con THF. Se concentra el filtrado al vacío. Se recoge el residuo en acetonitrilo y se purifica mediante HPLC-FI preparativa (gradiente: agua/acetonitrilo/amoniaco). Se obtienen 308 mg (73 % de pureza, 20 % d. t.) del producto deseado.

10 LC-EM (procedimiento 8):  $T_R = 1,91$  min;  $m/z = 488$  (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 100

15 Éster *terc*-butílico del ácido (6R)-6-[[6-(2-fluorofenil)-5-(4-metoxifenil)furo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxo]heptanoico



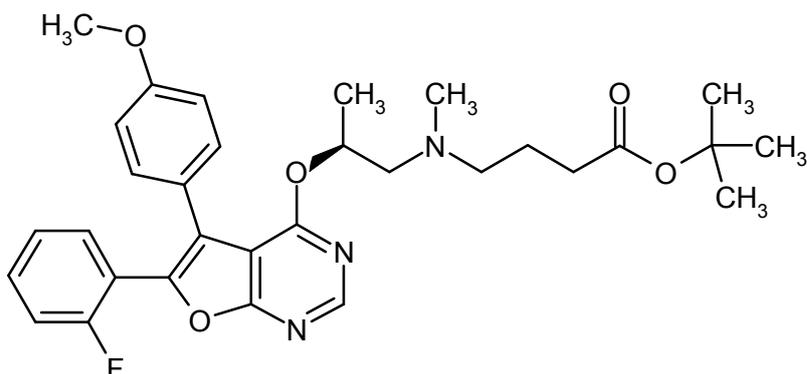
20 A una solución de 350 mg (1,73 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido (6R)-6-hidroxiheptanoico en 5 ml de THF con enfriamiento con hielo se añaden 87 mg (2,16 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral). Después de 10 minutos de agitación con enfriamiento con hielo, se añade una solución de 644 mg (1,82 mmol) de 4-cloro-6-(2-fluorofenil)-5-(4-metoxifenil)furo[2,3-d]pirimidina en 5 ml de THF, así como 32 mg (0,09 mmol) de yoduro de tetra-n-butilamonio. Se agita la mezcla de reacción durante 48 h a TA. Después de añadir agua y acetato de etilo, se lava la fase orgánica separada con ácido clorhídrico 1 N y se concentra al vacío. Se recoge el residuo en acetonitrilo/DMSO y se purifica mediante HPLC-FI preparativa (gradiente: agua/acetonitrilo). Se obtienen 425 mg (47 % d. t.) del producto deseado.

LC-EM (procedimiento 8):  $T_R = 3,37$  min;  $m/z = 521$  (M+H)<sup>+</sup>

30 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 8,60$  (s, 1H), 7,55-7,50 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 4H), 6,93-6,91 (m, 2H), 5,41-5,34 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,10 (t, 2H), 1,60-1,55 (m, 2H), 1,46-1,39 (m, 2H), 1,34 (s, 9H), 1,28 (d, 3H), 1,25-1,15 (m, 2H).

### Ejemplo 101

35 Éster *terc*-butílico del ácido 4-[(2S)-2-[[6-(2-fluorofenil)-5-(4-metoxifenil)furo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]propil](metil-amino)butírico



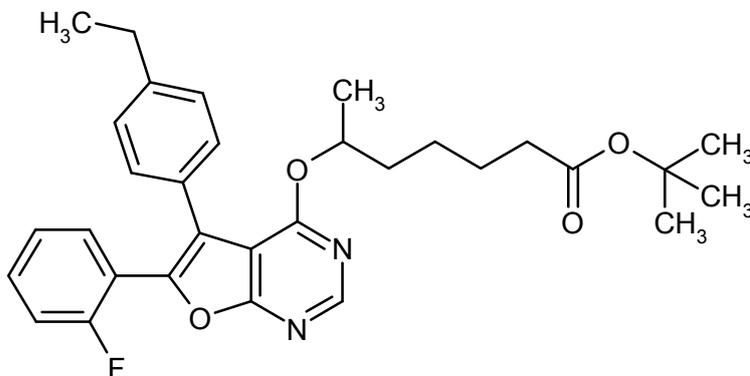
5 A una solución de 100 mg (0,43 mmol) de éster *tert*-butílico del ácido 4-[[*(2S)*-2-hidroxiopropil](metil)amino]butírico en 1 ml de THF con enfriamiento con hielo se añaden 22 mg (0,54 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral). Después de 10 minutos de agitación con enfriamiento con hielo, se añade una solución de 161 mg (0,45 mmol) de 4-cloro-6-(2-fluorofenil)-5-(4-metoxifenil)furo[2,3-*d*]pirimidina en 2 ml de THF, así como 8 mg (0,02 mmol) de yoduro de tetra-*n*-butilamonio. Se agita la mezcla de reacción durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de añadir agua y acetato de etilo, se lava la fase orgánica separada con ácido clorhídrico 1 N y se concentra al vacío. Se recoge el residuo en acetonitrilo/DMSO y se purifica mediante HPLC-FI preparativa (gradiente: agua/acetonitrilo). Se obtienen 114 mg (93 % de pureza, 45 % d.t.) del producto deseado.

LC-EM (procedimiento 8):  $T_R = 1,90$  min;  $m/z = 550$  (M+H)<sup>+</sup>

15 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8,60$  (s, 1H), 7,55-7,51 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 4H), 6,93-6,91 (m, 2H), 5,59-5,51 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,40-2,29 (m, 2H), 2,25-2,22 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,05-2,00 (m, 2H), 1,53-1,42 (m, 2H), 1,32 (s, 9H), 1,27 (d, 3H).

### Ejemplo 102

20 Éster *tert*-butílico del ácido 6-[[5-(4-etilfenil)-6-(2-fluorofenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]heptanoico



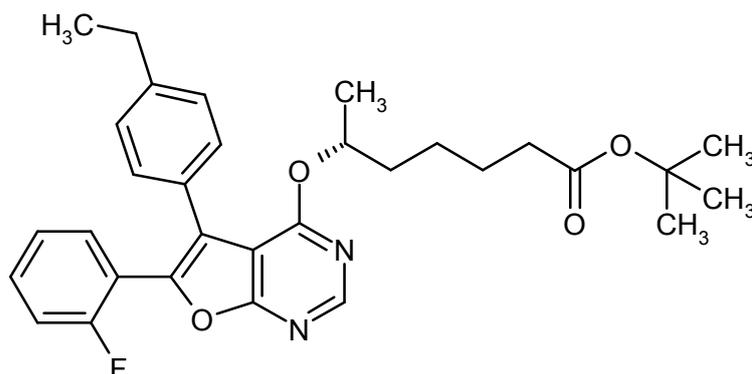
25 A una solución de 200 mg (0,99 mmol) de éster *tert*-butílico del ácido 6-hidroxiheptanoico en 5 ml de THF se añaden 49 mg (1,24 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral). Después de 10 minutos de agitación, se añade una solución de 407 mg (90 % de pureza, 1,04 mmol) de 4-cloro-5-(4-etilfenil)-6-(2-fluorofenil)furo[2,3-*d*]pirimidina en 5 ml de THF, así como 18 mg (0,05 mmol) de yoduro de tetra-*n*-butilamonio. Se agita la mezcla de reacción durante 40 horas a 75 °C. Después de añadir agua y acetato de etilo, se lava la fase orgánica separada con ácido clorhídrico 1 N y se concentra al vacío. Se recoge el residuo en acetonitrilo/DMSO y se purifica mediante HPLC-FI preparativa (gradiente: agua/acetonitril). Se obtienen 104 mg (19 % d. t.) del producto deseado (racemato).

LC-EM (procedimiento 8):  $T_R = 3,59$  min;  $m/z = 519$  (M+H)<sup>+</sup>

35 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8,61$  (s, 1H), 7,55-7,51 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 4H), 7,20-7,18 (m, 2H), 5,39-5,31 (m, 1H), 2,63 (c, 2H), 2,08 (t, 2H), 1,60-1,50 (m, 2H), 1,45-1,37 (m, 2H), 1,34 (s, 9H), 1,28 (d, 3H), 1,24-1,16 (m, 5H).

### Ejemplo 103

40 Éster *tert*-butílico del ácido (6*R*)-6-[[5-(4-etilfenil)-6-(2-fluorofenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]heptanoico



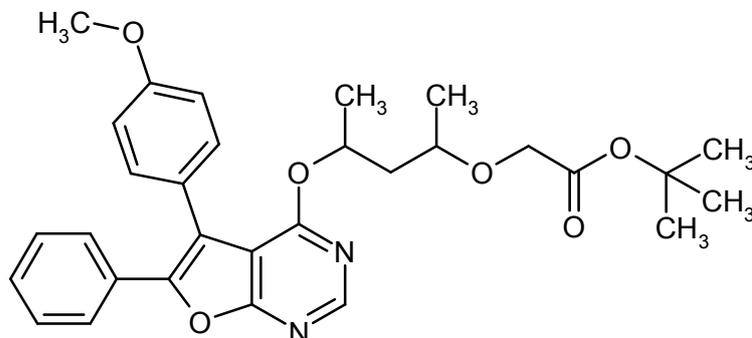
5 A una solución de 350 mg (1,73 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido (6*R*)-6-hidroxiheptanoico en 5 ml en THF con enfriamiento con hielo se añaden 87 mg (2,16 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral). Después de 10 minutos de agitación con enfriamiento con hielo, se añade una solución de 712 mg (90 % de pureza, 1,82 mmol) de 4-cloro-5-(4-etilfenil)-6-(2-fluorofenil)furo[2,3-*d*]pirimidina en 5 ml de THF, así como 32 mg (0,09 mmol) de yoduro de tetra-*n*-butilamonio. Se agita la mezcla de reacción durante 48 horas a temperatura ambiente. Después de añadir agua y acetato de etilo, se lava la fase orgánica separada con ácido clorhídrico 1 N y se concentra al vacío. Se recoge el residuo en acetonitrilo/DMSO y se purifica mediante HPLC-FI preparativa (gradiente: agua/acetonitrilo). Se obtienen 459 mg (51 % d. t.) del producto deseado.

10 LC-EM (procedimiento 8):  $T_R = 3,51$  min;  $m/z = 519$  (M+H)<sup>+</sup>

15 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8,61$  (s, 1H), 7,55-7,51 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 4H), 7,20-7,18 (m, 2H), 5,39-5,31 (m, 1H), 2,63 (c, 2H), 2,08 (t, 2H), 1,60-1,50 (m, 2H), 1,45-1,37 (m, 2H), 1,34 (s, 9H), 1,28 (d, 3H), 1,24-1,16 (m, 5H).

#### **Ejemplo 104**

20 Éster *terc*-butílico del ácido (3-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-1-metilbutoxi)acético



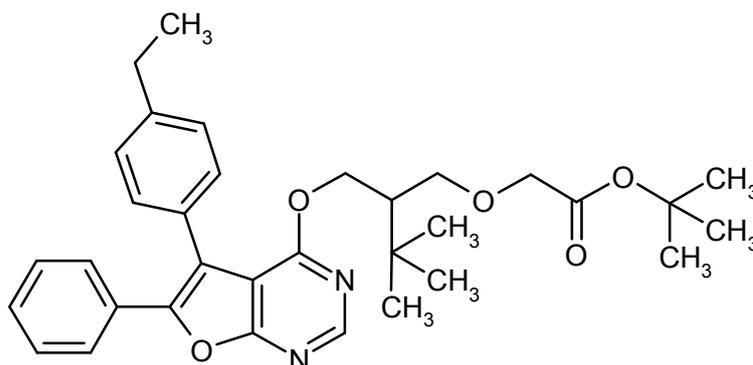
25 A una solución de 2,19 g (5,41 mmol) de 4-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-2-pentanol en 20 ml de tolueno se añaden 4,8 ml de solución de hidróxido sódico 11,25 N. Después de añadir 184 mg (0,54 mmol) de hidrogenosulfato de tetra-*n*-butilamonio y 2,11 g (10,83 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido bromoacético, se agita la mezcla de reacción durante 15 h a 70 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se ajusta a pH 7 con ácido clorhídrico concentrado. Se extrae tres veces con 50 ml de diclorometano cada vez. Se lavan los extractos orgánicos con solución acuosa sat. de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se filtran. Se concentra el filtrado al vacío. Se recoge el residuo en acetato de etilo y se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: acetato de etilo/metanol 1:0, 5:1). Se obtienen 0,08 g (92 % de pureza, 3 % d. t.) del producto deseado en forma de mezcla racémica de diastereómeros.

35 LC-EM (procedimiento 8):  $T_R = 3,33$  min;  $m/z = 519$  (M+H)<sup>+</sup>

40 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): [estereoisómero minoritario entre corchetes]  $\delta = 8,57$  (s, 1H), [8,56, s, 1H], 7,55-7,51 (m, 2H), 7,43-7,37 (m, 5H), 7,04-7,01 (m, 2H), 5,54-5,46 (m, 1H), [5,39-5,30, m, 1H], 3,83-3,81 (m, 5H), 3,42-3,36 (m, 1H), 1,87-1,80 (m, 1H), 1,56-1,49 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), [1,34, d, 3H], 1,27 (d, 3H), 1,00 (d, 3H), [0,89, d, 3H].

#### **Ejemplo 105**

Éster *terc*-butílico del ácido [2-((5-(4-etilfenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)metil)-3,3-dimetilbutoxi]acético



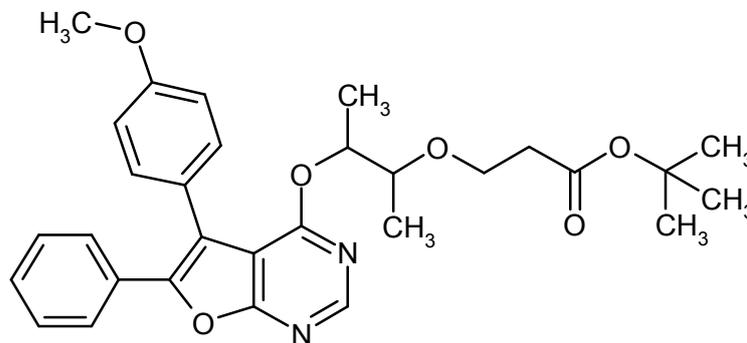
A una solución de 265 mg (0,62 mmol) 2-([5-(4-etilfenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)metil)-3,3-dimetil-1-butanol en 10 ml de tolueno se añaden 0,5 ml de solución de hidróxido sódico 11,25 N. Después de añadir 21 mg (0,06 mmol) de hidrogenosulfato de tetra-*n*-butilamonio y 240 mg (1,23 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido 2-bromoacético, se agita la mezcla de reacción durante 16 h a 70 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se neutraliza con ácido clorhídrico 1 N y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con solución acuosa sat. de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se filtra. Se concentra el filtrado al vacío. Se purifica el filtrado mediante HPLC-FI preparativa (gradiente: agua/acetonitrilo). Se obtienen 170 mg (51 % d. t.) del producto deseado (racemato).

LC-EM (procedimiento 9):  $T_R = 5,34$  min;  $m/z = 545$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8,60$  (s, 1H), 7,53-7,51 (m, 2H), 7,39-7,36 (m, 5H), 7,31-7,29 (m, 2H), 4,54-4,45 (m, 2H), 3,83 (dd, 2H), 3,30 (s, 2H), 2,69 (c, 2H), 1,55-1,49 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,24 (t, 3H), 0,73 (s, 9H).

#### **Ejemplo 106**

Éster *terc*-butílico del ácido 3-(2-([5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-1-metilpropoxi)propiónico



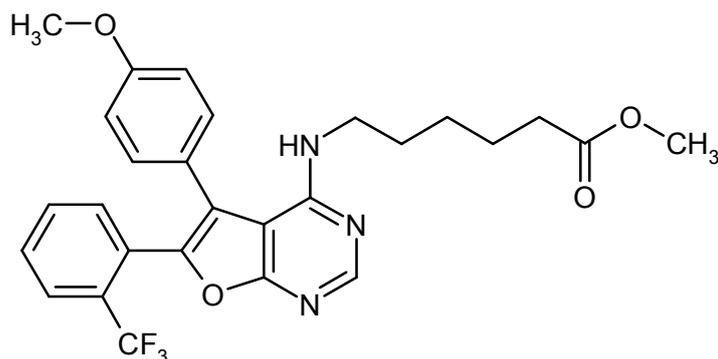
A una mezcla de 900 mg (2,31 mmol) de 3-([5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-2-butanol, 1,477 mg (11,53 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido acrílico y 157 mg (0,46 mmol) de hidrogenosulfato de tetra-*n*-butilamonio en 10 ml de diclorometano a 0 °C se añaden 2,2 ml de solución de hidróxido sódico al 45 % y se agita durante 1 hora a esta temperatura. Después de 16 horas adicionales a temperatura ambiente, se filtra la mezcla de reacción y se concentra el filtrado al vacío. Se purifica el producto bruto mediante HPLC-FI preparativa (gradiente: agua/acetonitrilo). Se obtienen 690 mg (57 % d. t.) del producto deseado en forma del racemato (*R,S/S,R*).

LC-EM (procedimiento 7):  $T_R = 4,82$  min;  $m/z = 519$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8,57$  (s, 1H), 7,53-7,50 (m, 2H), 7,42-7,36 (m, 5H), 7,03-6,99 (m, 2H), 5,43-5,37 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,49-3,45 (m, 1H), 3,41 (t, 2H), 2,24 (t, 2H), 1,31 (s, 9H), 1,19 (d, 3H), 0,88 (d, 3H).

#### **Ejemplo 107**

Éster metílico del ácido 6-([5-(4-metoxifenil)-6-[2-(trifluorometil)fenil]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino)hexanoico



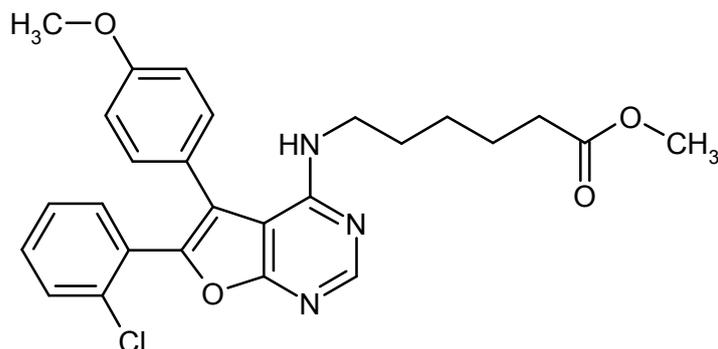
5 A una mezcla de 224 mg (0,50 mmol) de éster metílico del ácido 6-[[6-bromo-5-(4-metoxifenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]hexanoico y 29 mg (0,03 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) en 2,5 ml de 1,2-dimetoxietano se añaden 0,5 ml de una solución acuosa de carbonato de potasio 2 M. A continuación, se añaden 119 mg (0,63 mmol) de ácido (2-trifluorometil)fenilborónico y se agita la preparación durante 15 h a reflujo. Se filtra la mezcla de reacción y se purifica directamente mediante HPLC-FI preparativa (gradiente: agua/acetonitrilo). Se obtienen 118 mg (46 % d. t.) del producto deseado.

10 LC-EM (procedimiento 2):  $T_R = 2,74$  min;  $m/z = 514$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8,36$  (s, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,69-7,63 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,23 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 5,50 (t, NH), 3,76 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,41 (c, 2H), 2,29 (t, 2H), 1,55-1,44 (m, 4H), 1,28-1,19 (m, 2H).

### 15 **Ejemplo 108**

Éster metílico del ácido 6-[[6-(2-clorofenil)-5-(4-metoxifenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]hexanoico



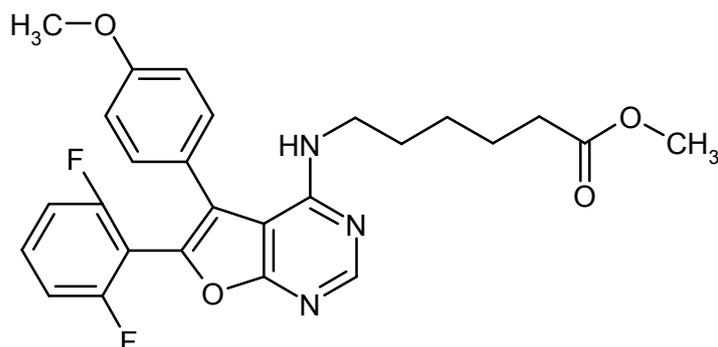
20 A una mezcla de 220 mg (0,49 mmol) de éster metílico del ácido 6-[[6-bromo-5-(4-metoxifenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]hexanoico y 17 mg (0,03 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) en 2,2 ml de tolueno se añaden 229 mg (1,08 mmol) de fosfato de potasio. A continuación, se añaden 176 mg (0,74 mmol) de éster pinacólico del ácido (2-clorofenil)borónico y se agita la preparación durante 15 h a 80 °C. Se purifica directamente la mezcla de reacción mediante HPLC-FI preparativa (gradiente: agua/acetonitrilo). Se obtienen 101 mg (42 % d. t.) del producto deseado.

LC-EM (procedimiento 10):  $T_R = 2,81$  min;  $m/z = 481$  (M+H)<sup>+</sup>

30 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8,36$  (s, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,50-7,44 (m, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,24 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 5,54 (t, NH), 3,77 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,42 (c, 2H), 2,29 (t, 2H), 1,55-1,45 (m, 4H), 1,27-1,19 (m, 2H).

### 35 **Ejemplo 109**

Éster metílico del ácido 6-[[6-(2,6-difluorofenil)-5-(4-metoxifenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]hexanoico



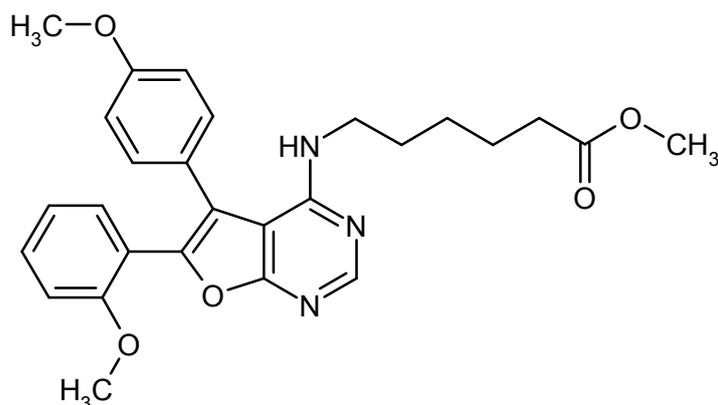
Se disuelven 150 mg (0,34 mmol) de éster metílico del ácido 6-[[6-bromo-5-(4-metoxifenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]hexanoico y 106 mg (0,70 mmol) de ácido (2,6-difluorofenil)borónico en 3,5 ml de tolueno, así como 1,0 ml de etanol, y se añaden 0,34 ml de una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M, así como 25 mg (0,03 mmol) de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfano)ferrocenopaladio (II). A continuación, se agita durante 15 h a 70 °C. Se purifica directamente la mezcla de reacción mediante HPLC-FI preparativa (gradiente: agua/acetonitrilo). Se obtienen 13 mg (8 % d. t.) del producto deseado.

10 LC-EM (procedimiento 10):  $T_R = 2,72$  min;  $m/z = 482$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8,37$  (s, 1H), 7,63-7,57 (m, 1H), 7,26-7,10 (m, 4H), 6,98 (d, 2H), 5,65 (t, NH), 3,78 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,42 (c, 2H), 2,29 (t, 2H), 1,55-1,47 (m, 4H), 1,28-1,24 (m, 2H).

#### 15 **Ejemplo 110**

Éster metílico del ácido 6-[[6-(2-metoxifenil)-5-(4-metoxifenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]hexanoico



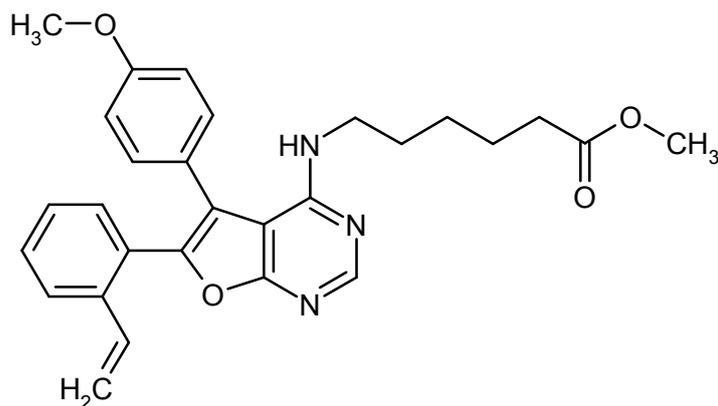
20 A una mezcla de 200 mg (0,45 mmol) de éster metílico del ácido 6-[[6-bromo-5-(4-metoxifenil)furo[2,3-dipirimidin-4-il]amino]hexanoico y 16 mg (0,02 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) en 10 ml de dimetilsulfóxido se añaden 0,45 ml de una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M. A continuación, se añaden 85 mg (0,56 mmol) de ácido (2-metoxifenil)borónico y se agita la preparación durante 15 h a 0 °C. Se filtra la mezcla de reacción y se purifica directamente mediante HPLC-FI preparativa (gradiente: agua/acetonitrilo). Se obtienen 63 mg (42 % d. t.) del producto deseado.

25 LC-EM (procedimiento 10):  $T_R = 2,72$  min;  $m/z = 476$  (M+H)<sup>+</sup>

30 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8,32$  (s, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,00-6,94 (m, 3H), 5,37 (t, NH), 3,78 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,41 (c, 2H), 2,28 (t, 2H), 1,54-1,43 (m, 4H), 1,26-1,18 (m, 2H).

#### 35 **Ejemplo 111**

Éster metílico del ácido 6-[[5-(4-metoxifenil)-6-(2-vinilfenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]hexanoico



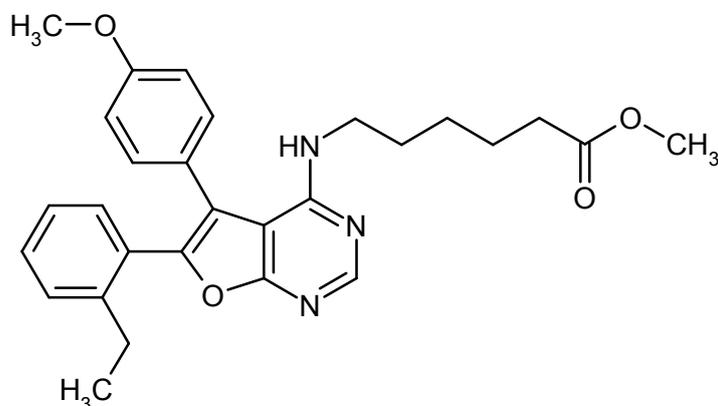
5 A una mezcla de 224 mg (0,50 mmol) de éster metílico del ácido 6-[[6-bromo-5-(4-metoxifenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]hexanoico y 29 mg (0,03 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) en 2,5 ml de 1,2-dimetoxietano se añaden 0,5 ml de una solución acuosa de carbonato de potasio 2 M. A continuación, se añaden 92 mg (0,63 mmol) de ácido (2-vinilfenil)borónico y se agita a reflujo la preparación durante 15 h. Se filtra la mezcla de reacción y se purifica directamente mediante HPLC-FI preparativa (gradiente: agua/acetonitrilo). Se obtienen 82 mg (35 % d. t.) del producto deseado.

10 LC-EM (procedimiento 2):  $T_R = 2,77$  min;  $m/z = 472$  (M+H)<sup>+</sup>

15 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8,35$  (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 6,97 (d, 2H), 6,61 (dd, 1H), 5,72 (d, 1H), 5,48 (t, NH), 5,17 (d, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,42 (c, 2H), 2,29 (t, 2H), 1,55-1,46 (m, 4H), 1,27-1,22 (m, 2H).

### **Ejemplo 112**

Éster metílico del ácido 6-[[6-(2-etilfenil)-5-(4-metoxifenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]hexanoico



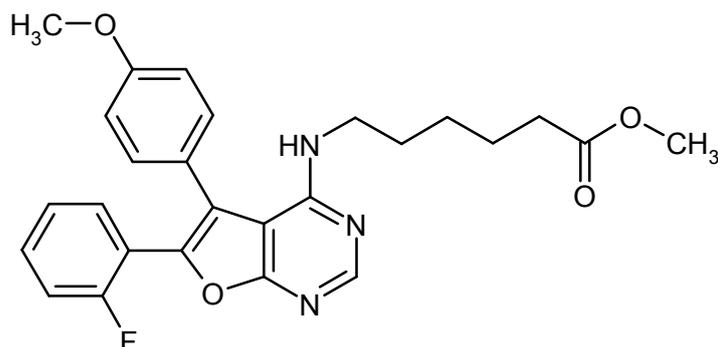
20 A una mezcla de 224 mg (0,50 mmol) de éster metílico del ácido 6-[[6-bromo-5-(4-metoxifenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]hexanoico y 18 mg (0,03 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) en 11,2 ml de DMSO se añaden 0,50 ml de una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M. A continuación, se añaden 187 mg (1,25 mmol) de ácido (2-etilfenil)borónico y se agita la preparación durante 15 h a 80 °C. Se filtra la mezcla de reacción y se purifica directamente mediante HPLC-FI preparativa (gradiente: agua/acetonitrilo). Se obtienen 69 mg (29 % d. t.) del producto deseado.

30 LC-EM (procedimiento 2):  $T_R = 2,83$  min;  $m/z = 474$  (M+H)<sup>+</sup>

35 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8,33$  (s, 1H), 7,39-7,31 (m, 2H), 7,26-7,17 (m, 4H), 6,98 (d, 2H), 5,42 (t, NH), 3,76 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,41 (c, 2H), 2,49 (c, 2H), 2,29 (t, 2H), 1,55-1,44 (m, 4H), 1,27-1,19 (m, 2H), 1,00 (t, 3H).

### **Ejemplo 113**

Éster metílico del ácido 6-[[6-(2-fluorofenil)-5-(4-metoxifenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]hexanoico



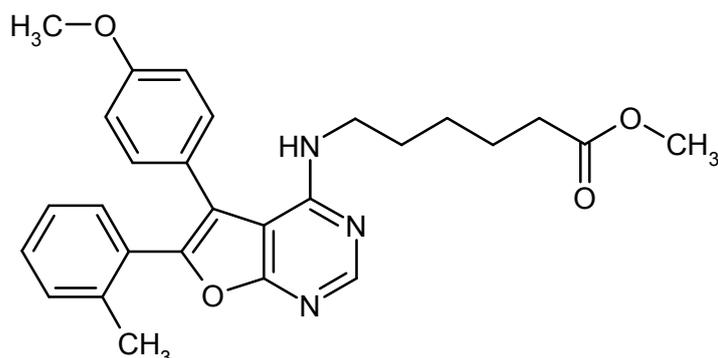
5 A una mezcla de 100 mg (0,22 mmol) de éster metílico del ácido 6-[[6-bromo-5-(4-metoxifenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]hexanoico y 8 mg (0,01 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) en 5,0 ml de DMSO se añaden 0,22 ml de una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M. A continuación, se añaden 39 mg (0,28 mmol) de ácido (2-fluorofenil)borónico y se agita la preparación durante 15 h a 80 °C. Se filtra la mezcla de reacción y se purifica directamente mediante HPLC-FI preparativa (gradiente: agua/acetonitrilo). Se obtienen 69 mg (29 % d. t.) del producto deseado.

10 LC-EM (procedimiento 5):  $T_R = 2,82$  min;  $m/z = 464$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8,35$  (s, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,26-7,21 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 5,43 (t, NH), 3,80 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,41 (c, 2H), 2,29 (t, 2H), 1,54-1,42 (m, 4H), 1,22-1,18 (m, 2H).

15 **Ejemplo 114**

Éster metílico del ácido 6-[[5-(4-metoxifenil)-6-(2-metilfenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]hexanoico



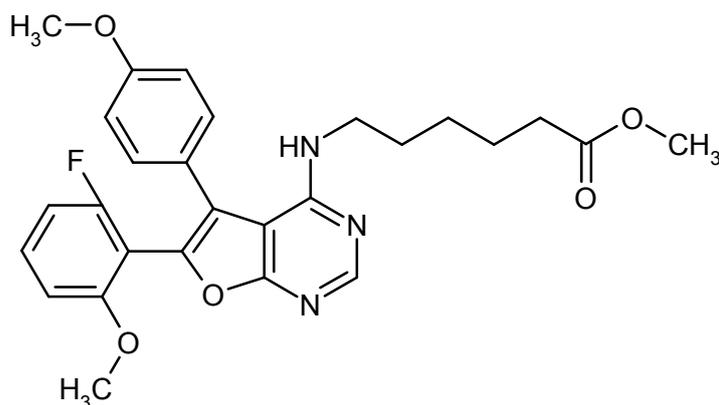
20 A una mezcla de 224 mg (0,50 mmol) de éster metílico del ácido 6-[[6-bromo-5-(4-metoxifenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]hexanoico y 29 mg (0,03 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) en 2,5 ml de 1,2-dimetoxietano se añaden 0,5 ml de una solución acuosa de carbonato de potasio 2 M. A continuación, se añaden 85 mg (0,63 mmol) de ácido (2-metilfenil)borónico y se agita la preparación durante 15 h a reflujo. Se filtra la mezcla de reacción y se purifica directamente mediante HPLC-FI preparativa (gradiente: agua/acetonitrilo). Se obtienen 68 mg (30 % d. t.) del producto deseado.

25 LC-EM (procedimiento 8):  $T_R = 2,97$  min;  $m/z = 460$  (M+H)<sup>+</sup>

30 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8,32$  (s, 1H), 7,34-7,14 (m, 6H), 6,98 (d, 2H), 5,44 (t, NH), 3,77 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,42 (c, 2H), 2,29 (t, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,55-1,44 (m, 4H), 1,27-1,19 (m, 2H).

35 **Ejemplo 115**

Éster metílico del ácido 6-[[6-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5-(4-metoxifenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]hexanoico



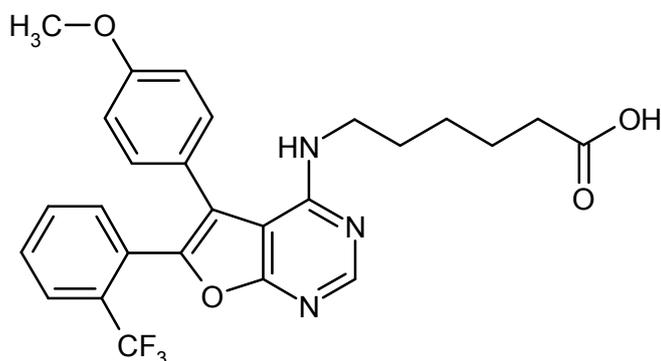
Se disuelven 150 mg (0,34 mmol) de éster metílico del ácido 6-([6-bromo-5-(4-metoxifenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino)hexanoico y 142 mg (0,84 mmol) de ácido (2-fluoro-6-metoxifenil)borónico en 2,0 ml de 1,2-dimetoxietano y se añaden 0,34 ml de una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M, así como 24 mg (0,03 mmol) de cloruro de bis(difenilfosfano)ferrocenopaladio (II). A continuación, se agita durante 15 h a 80 °C. Se purifica directamente la mezcla de reacción mediante HPLC-FI preparativa (gradiente: agua/acetonitrilo). Se obtienen 56 mg (34 % d.t.) del producto deseado.

LC-EM (procedimiento 2):  $T_R = 2,57$  min;  $m/z = 494$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8,33$  (s, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,20 (d, 2H), 6,98-6,94 (m, 3H), 6,86 (dd, 1H), 5,55 (t, NH), 3,76 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,42 (c, 2H), 2,29 (t, 2H), 1,55-1,45 (m, 4H), 1,28-1,21 (m, 2H).

### 15 **Ejemplo 116**

Ácido 6-([5-(4-metoxifenil)-6-[2-(trifluorometil)fenil]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino)hexanoico



Se disuelven 85 mg (0,17 mmol) de éster metílico del ácido 6-([5-(4-metoxifenil)-6-[2-(trifluorometil)fenil]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino)hexanoico en 2,5 ml de dioxano y se añaden 0,5 ml de solución de hidróxido sódico 1 N. Se agita durante 16 horas a TA, después se añaden 0,5 ml de ácido clorhídrico 1 N y se añaden 6 ml de acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. Se obtienen 68 mg (82 % d. t.) del compuesto objetivo.

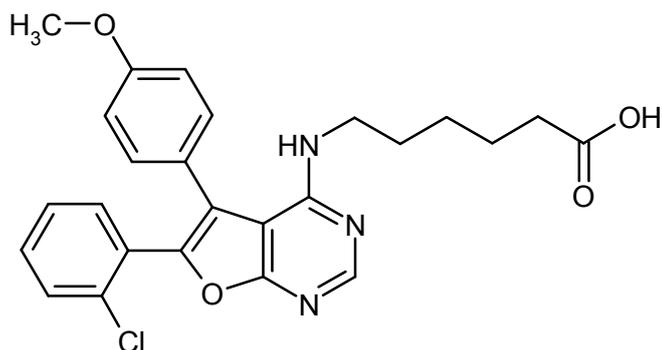
LC-EM (procedimiento):  $T_R = 2,38$  min;  $m/z = 514$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 11,98$  (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,69-7,63 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,23 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 5,50 (t, NH), 3,76 (s, 3H), 3,42 (c, 2H), 2,19 (t, 2H), 1,52-1,44 (m, 4H), 1,27-1,20 (m, 2H).

### 30 **Ejemplo 117**

Ácido 6-([6-(2-clorofenil)-5-(4-metoxifenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino)-hexanoico

35



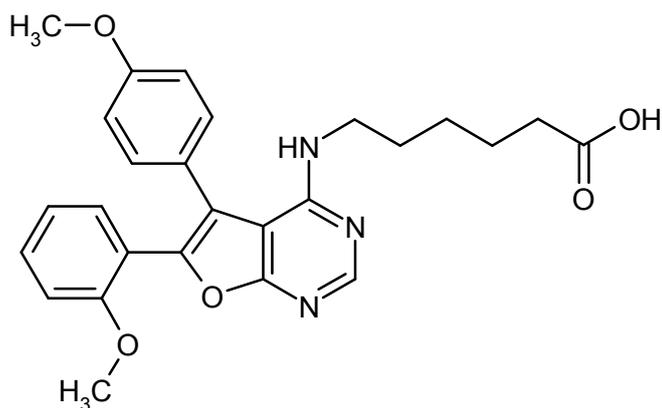
5 Se disuelven 65 mg (0,14 mmol) de éster metílico del ácido 6-[[6-(2-clorofenil)-5-(4-metoxifenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]hexanoico en 2,5 ml de dioxano y se añaden 0,5 ml de solución de hidróxido sódico 1 N. Se agita durante 16 h a TA, después se añaden 0,5 ml de ácido clorhídrico 1 N y se añaden 6 ml de acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. Se obtienen 44 mg (70 % d. t.) del compuesto objetivo.

10 LC-EM (procedimiento 2):  $T_R = 2,34$  min;  $m/z = 467$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 12,00$  (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,24 (d, 2H), 6,99 (d, 2H), 5,55 (t, NH), 3,77 (s, 3H), 3,42 (c, 2H), 2,20 (t, 2H), 1,53-1,45 (m, 4H), 1,27-1,20 (m, 2H).

### 15 **Ejemplo 118**

Ácido 6-[[6-(2-metoxifenil)-5-(4-metoxifenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]-hexanoico



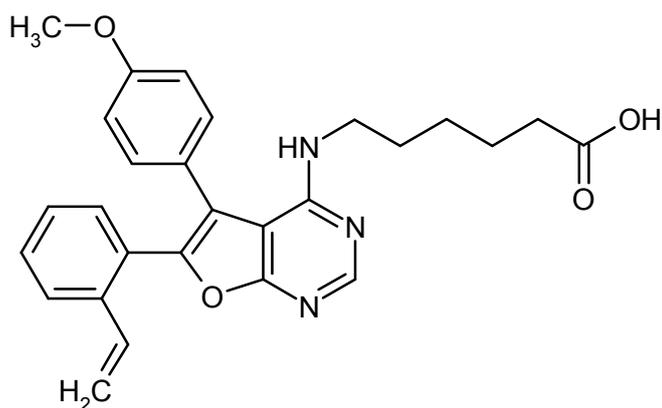
20 Se disuelven 55 mg (0,12 mmol) de éster metílico del ácido 6-[[6-(2-metoxifenil)-5-(4-metoxifenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]hexanoico en 2,5 ml de dioxano y se añaden 0,5 ml de solución de hidróxido sódico 1 N. Se agita durante 16 h a TA, después se añaden 0,5 ml de ácido clorhídrico 1 N y se añaden 6 ml de acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. Se obtienen 42 mg (77 % d. t.) del compuesto objetivo.

25 LC-EM (procedimiento 2):  $T_R = 2,25$  min;  $m/z = 462$  (M+H)<sup>+</sup>

30 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 12,00$  (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,05 (d, 1H), 6,99 (d, 2H), 6,97-6,93 (m, 1H), 5,37 (t, NH), 3,77 (s, 3H), 3,41 (c, 2H), 2,20 (t, 2H), 1,53-1,43 (m, 4H), 1,27-1,20 (m, 2H).

### 35 **Ejemplo 119**

Ácido 6-[[5-(4-metoxifenil)-6-(2-vinilfenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]-hexanoico



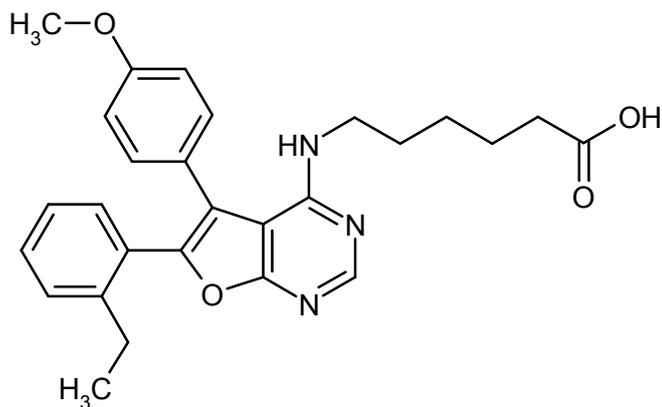
5 El compuesto del título se forma como subproducto en la síntesis del éster metílico del ácido 6-[[5-(4-metoxifenil)-6-(2-vinilfenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]hexanoico (ejemplo 111) y se aísla mediante HPLC-FI preparativa (gradiente: agua/acetonitrilo). Se obtienen 36 mg (16 % d. t.) del compuesto del título.

LC-EM (procedimiento 10):  $T_R = 2,58$  min;  $m/z = 458$  (M+H)<sup>+</sup>

10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8,33$  (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,31-7,26 (m, 2H), 7,22 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 6,61 (dd, 1H), 5,70 (d, 1H), 5,41 (t, NH), 5,15 (d, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,41 (c, 2H), 1,90 (t, 2H), 1,48-1,36 (m, 4H), 1,22-1,15 (m, 2H).

### Ejemplo 120

15 Ácido 6-[[6-(2-etilfenil)-5-(4-metoxifenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]hexanoico



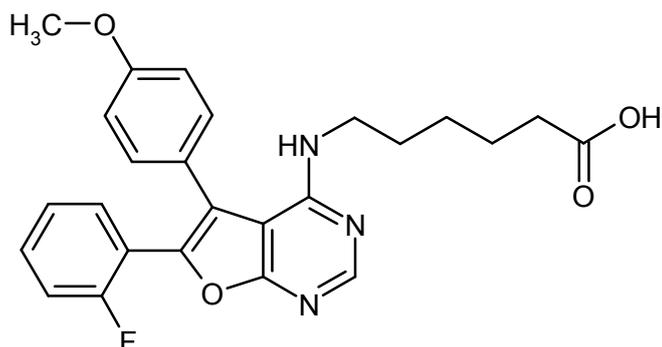
20 Se disuelven 45 mg (0,10 mmol) de éster metílico del ácido 6-[[6-(2-etilfenil)-5-(4-metoxifenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]hexanoico en 2,0 ml de dioxano, y se añaden 0,5 ml de solución de hidróxido sódico 1 N. Se agita durante 16 h a TA, después se añaden 0,5 ml de solución de hidróxido sódico 1 N y se añaden 5 ml de acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. Se obtienen 38 mg (87 % d. t.) del compuesto objetivo.

25 LC-EM (procedimiento 10):  $T_R = 2,58$  min;  $m/z = 460$  (M+H)<sup>+</sup>

30 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 12,00$  (s a, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,39-7,31 (m, 2H), 7,26-7,16 (m, 4H), 6,98 (d, 2H), 5,43 (t, NH), 3,76 (s, 3H), 3,41 (c, 2H), 2,49 (c, 2H), 2,19 (t, 2H), 1,52-1,45 (m, 4H), 1,28-1,16 (m, 2H), 1,00 (t, 3H).

### Ejemplo 121

Ácido 6-[[6-(2-fluorofenil)-5-(4-metoxifenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]hexanoico



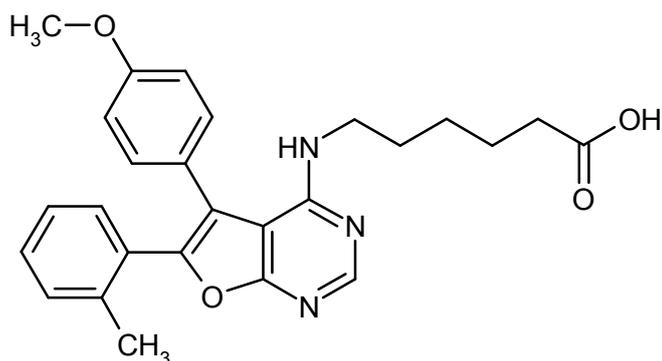
5 Se disuelven 25 mg (0,05 mmol) de éster metílico del ácido 6-[[6-(2-fluorofenil)-5-(4-metoxifenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]hexanoico en 1,0 ml de dioxano, y se añaden 0,16 ml de solución de hidróxido sódico 1 N. Se agita durante 16 h a TA, después se añaden 0,17 ml de ácido clorhídrico 1 N y se añaden 2 ml de agua y 5 ml de diclorometano. Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. Se obtienen 23 mg (92 % d. t.) del compuesto objetivo.

10 LC-EM (procedimiento 8):  $T_R = 2,52$  min;  $m/z = 450$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 12,01$  (s a, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,26-7,21 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 5,41 (t, NH), 3,80 (s, 3H), 3,41 (c, 2H), 2,29 (t, 2H), 1,51-1,42 (m, 4H), 1,27-1,18 (m, 2H).

### 15 Ejemplo 122

Ácido 6-[[5-(4-metoxifenil)-6-(2-metilfenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]-hexanoico



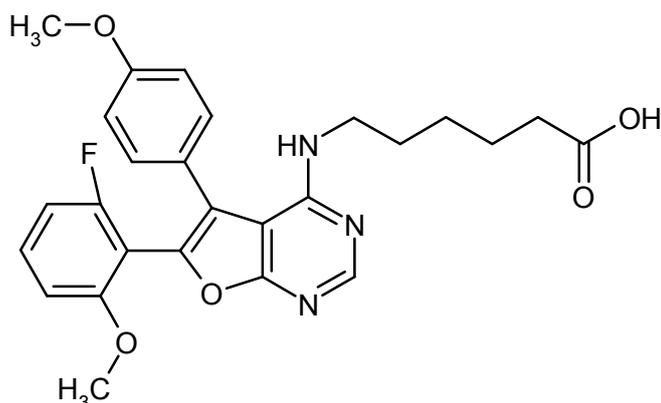
20 Se disuelven 65 mg (0,14 mmol) de éster metílico del ácido 6-[[5-(4-metoxifenil)-6-(2-metilfenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]hexanoico en 2,5 ml de dioxano y se añaden 0,50 ml de solución de hidróxido sódico 1 N. Se agita durante 16 h a TA, después se añade una solución 0,50 ml de ácido clorhídrico 1 N y se añaden 6 ml de acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. Se obtienen 53 mg (82 % d. t.) del compuesto objetivo.

25 LC-EM (procedimiento 2):  $T_R = 2,35$  min;  $m/z = 446$  (M+H)<sup>+</sup>

30 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 12,00$  (s a, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,34-7,16 (m, 6H), 6,98 (d, 2H), 5,45 (t, NH), 3,77 (s, 3H), 3,42 (c, 2H), 2,29 (t, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,50-1,45 (m, 4H), 1,28-1,20 (m, 2H).

### Ejemplo 123

Ácido 6-[[6-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5-(4-metoxifenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]hexanoico



Se disuelven 42 mg (0,09 mmol) de éster metílico del ácido 6-[[6-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5-(4-metoxifenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]hexanoico en 1,0 ml de dioxano y se añaden 0,26 ml de lejía de sosa en solución 1 N. Se agita durante 16 h a TA, después se añaden 0,26 ml de ácido clorhídrico 1 N y se añaden 2 ml de agua, así como 5 ml de diclorometano. Se separan las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran.

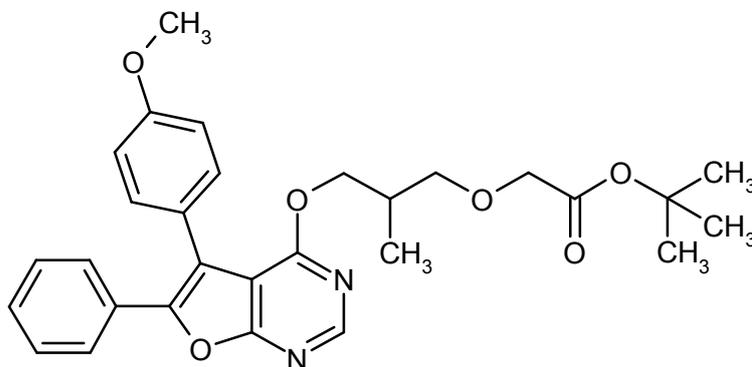
Se obtienen 39 mg (96 % d. t.) del compuesto objetivo.

LC-EM (procedimiento 2):  $T_R = 2,22$  min;  $m/z = 480$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 11,99$  (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,20 (d, 2H), 6,98-6,94 (m, 3H), 6,85 (dd, 1H), 5,55 (t, NH), 3,76 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,42 (c, 2H), 2,19 (t, 2H), 1,53-1,45 (m, 4H), 1,29-1,21 (m, 2H).

### 15 Ejemplo 124

Éster *terc*-butílico del ácido (3-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-2-metilpropoxi)acético



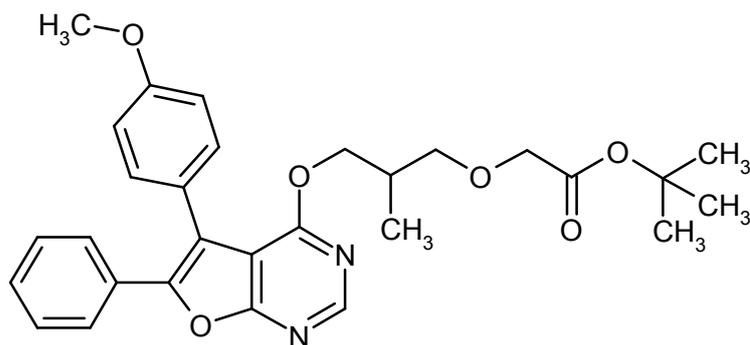
A una solución de 500 mg (1,28 mmol) de 3-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-2-metil-1-propanol en 10 ml de tolueno a 70 °C se añaden 1,14 ml de una solución de lejía de sosa 12,5 N. Después de añadir 44 mg (0,13 mmol) de hidrogenosulfato de tetra-*n*-butilamonio y 500 mg (2,56 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido bromoacético, se agita la mezcla de reacción durante 20 h a 70 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se ajusta a pH 7 con ácido clorhídrico concentrado y se lava tres veces con 50 ml de diclorometano cada vez. Se lavan los extractos orgánicos combinados con solución acuosa sat. de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran al vacío. Se purifica el producto bruto mediante HPLC-FI preparativa (gradiente: agua/acetonitrilo). Se obtienen 298 mg (46 % d.t.) del producto deseado en forma de racemato.

LC-EM (procedimiento 8):  $T_R = 3,41$  min;  $m/z = 505$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8,58$  (s, 1H), 7,54 (dd, 2H), 7,51-7,37 (m, 5H), 7,03 (d, 2H), 4,35-4,26 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,19 (d, 2H), 2,02-1,97 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 0,76 (d, 3H).

### 35 Ejemplo 125

Éster *terc*-butílico del ácido (3-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-2-metilpropoxi)acético (*enantiómero 1*)



Se separan 298 mg (0,59 mmol) de éster *tert*-butílico del ácido *rac*-(3-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-2-metilpropoxi)acético en los enantiómeros mediante cromatografía en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak IA, 250 mm x 20 mm; flujo: 15 ml/min; detección: 220 nm; temperatura: 30 °C; eluyente: 50 % de isohexano / 50 % de *tert*-butilmetiléter]. Se obtienen de este modo 51 mg (17 % d. t.) del enantiómero 1.

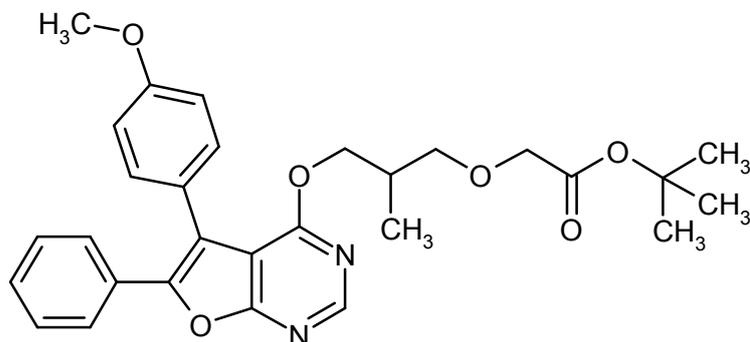
HPLC:  $T_R = 7,46$  min. [material de columna como anteriormente, 250 mm x 4,6 mm; flujo: 1 ml/min; eluyente: 50 % de isohexano / 50 % de *tert*-butilmetiléter; temperatura: 25 °C]

LC-EM (procedimiento 2):  $T_R = 3,14$  min;  $m/z = 505$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8,58$  (s, 1H), 7,55-7,54 (m, 2H), 7,42-7,38 (m, 5H), 7,04-7,03 (m, 2H), 4,35-4,27 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 0,77 (d, 3H).

### **Ejemplo 126**

Éster *tert*-butílico del ácido (3-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-2-metilpropoxi)acético (*enantiómero 2*)



Se separan 298 mg (0,59 mmol) de éster *tert*-butílico del ácido *rac*-(3-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-2-metilpropoxi)acético en los enantiómeros mediante cromatografía en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak IA, 250 mm x 20 mm; flujo: 15 ml/min; detección: 220 nm; temperatura: 30 °C; eluyente: 50 % de isohexano / 50 % de *tert*-butilmetiléter]. Se obtienen de este modo 56 mg (19 % d. t.) del enantiómero 2.

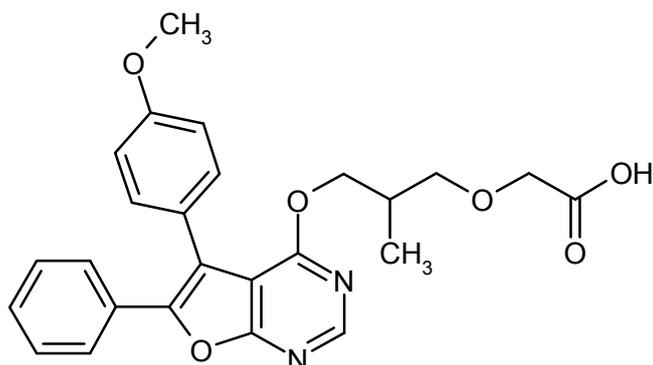
HPLC:  $T_R = 7,94$  min. [material de columna como anteriormente, 250 mm x 4,6 mm; flujo: 1 ml/min; eluyente: 50 % de isohexano / 50 % de *tert*-butilmetiléter; temperatura: 25 °C]

LC-EM (procedimiento 8):  $T_R = 3,36$  min;  $m/z = 505$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8,58$  (s, 1H), 7,55-7,54 (m, 2H), 7,42-7,38 (m, 5H), 7,04-7,03 (m, 2H), 4,35-4,27 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 0,77 (d, 3H).

### **Ejemplo 127**

Ácido (3-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-2-metilpropoxi)-acético



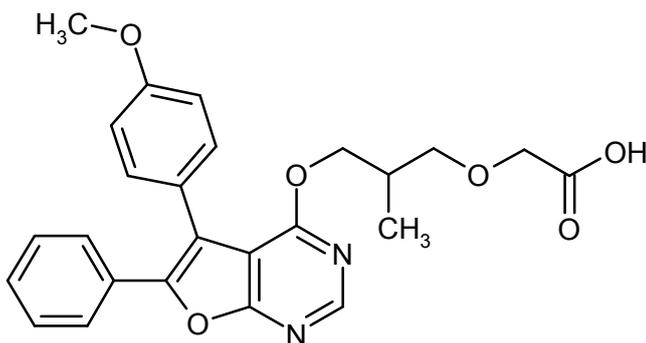
5 Se disuelven 70 mg (0,14 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido *rac*-(3-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-2-metilpropoxi)acético en 2,0 ml de ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se agita durante 16 h a TA. Se purifica directamente mediante HPLC-FI preparativa (gradiente: agua/acetonitrilo). Se obtienen 48 mg (76 % d. t.) del producto deseado en forma de racemato.

LC-EM (procedimiento 7):  $T_R = 3,86$  min;  $m/z = 449$  (M+H)<sup>+</sup>

10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 12,64$  (s a, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,41-7,36 (m, 5H), 7,03 (d, 2H), 4,35-4,27 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,19 (d, 2H), 2,01-1,97 (m, 1H), 0,76 (d, 3H).

### **Ejemplo 128**

15 Ácido (+)-(3-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-2-metilpropoxi)acético (*enantiómero 1*)



20 Se disuelven 41 mg (0,08 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido (3-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-2-metilpropoxi)acético (*enantiómero 1*) en 0,5 ml de dioxano, se añaden 0,2 ml de ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se agita durante 48 h a TA. Se añaden después a la solución de reacción 0,4 ml adicionales de ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se agita de nuevo durante 16 h a TA. Después de concentrar la solución de reacción por evaporación al vacío, se purifica el residuo mediante HPLC-FI preparativa (gradiente: agua/acetonitrilo). Se obtienen 27 mg (74 % d. t.) del producto deseado en forma del *enantiómero 1*.

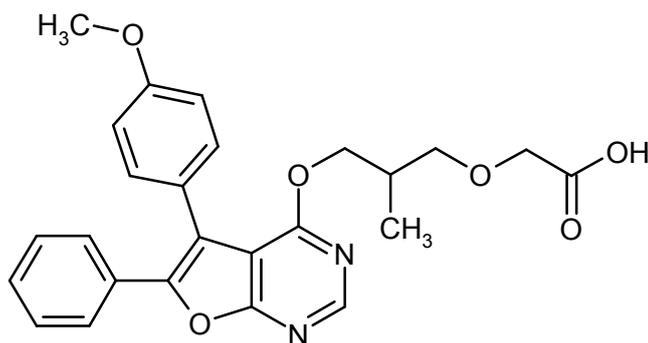
25 LC-EM (procedimiento 8):  $T_R = 2,67$  min;  $m/z = 449$  (M+H)<sup>+</sup>

30 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8,57$  (s, 1H), 7,56-7,53 (m, 2H), 7,42-7,37 (m, 5H), 7,05-7,01 (m, 2H), 4,41-4,37 (m, 1H), 4,24-4,20 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 3,21-3,14 (m, 2H), 2,00-1,93 (m, 1H), 0,71 (d, 3H)

$[\alpha]_D^{20} = +21^\circ$ ,  $c = 0,400$ , cloroformo.

### **Ejemplo 129**

35 Ácido (-)-(3-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-2-metilpropoxi)-acético (*enantiómero 2*)



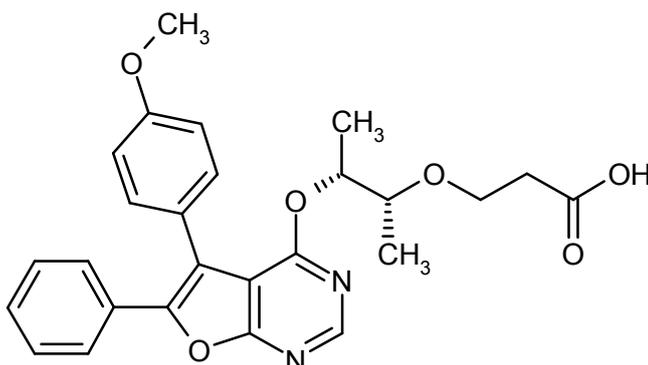
5 Se disuelven 45 mg (0,09 mmol) de éster *tert*-butilico del ácido 3-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-2-metilpropoxi)acético (enantiómero 2) en 0,5 ml de dioxano, se añaden 0,2 ml de ácido clorhídrico 4 N y se agita durante 48 h a TA. Se añaden después a la solución de reacción 0,4 ml adicionales de ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se agita de nuevo durante 16 h a TA. Después de concentrar la solución de reacción por evaporación al vacío, se purifica el residuo mediante HPLC-FI preparativa (gradiente: agua/acetonitrilo). Se obtienen 21 mg (53 % d. t.) del producto deseado en forma del enantiómero 2.

10 LC-EM (procedimiento 2):  $T_R = 2,45$  min;  $m/z = 449$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8,57$  (s, 1H), 7,56-7,53 (m, 2H), 7,42-7,37 (m, 5H), 7,05-7,01 (m, 2H), 4,41-4,37 (m, 1H), 4,24-4,20 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 3,21-3,14 (m, 2H), 2,00-1,93 (m, 1H), 0,71 (d, 3H).

### 15 **Ejemplo 130**

Ácido 3-[[*(1R,2R)*-2-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-1-metilpropil]oxi]propiónico



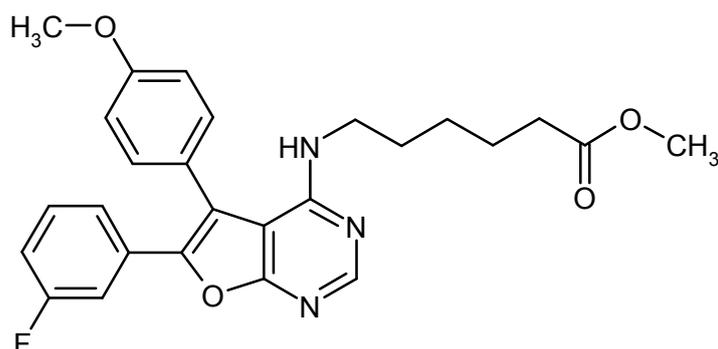
20 A 60 mg (0,12 mmol) de éster *tert*-butilico del ácido 3-[[*(1R,2R)*-2-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-1-metilpropil]oxi]propiónico se añaden 1,2 ml de ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se agita durante 16 h a TA. Se ajusta después a pH 7 con solución de hidróxido sódico 1 N, se extrae la fase acuosa tres veces con 10 ml de diclorometano cada vez y se secan los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran al vacío. Se obtienen 52 mg (93 % d. t.) del producto deseado.

25 LC-EM (procedimiento 7):  $T_R = 4,83$  min;  $m/z = 519$  (M+H)<sup>+</sup>

30 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8,57$  (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,40-7,35 (m, 5H), 7,01 (d, 2H), 5,35 (dt, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,52-3,40 (m, 3H), 2,26 (t, 2H), 1,16 (d, 3H), 0,88 (d, 3H).

### 35 **Ejemplo 131**

Éster metílico del ácido 6-[[6-(3-fluorofenil)-5-(4-metoxifenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]hexanoico



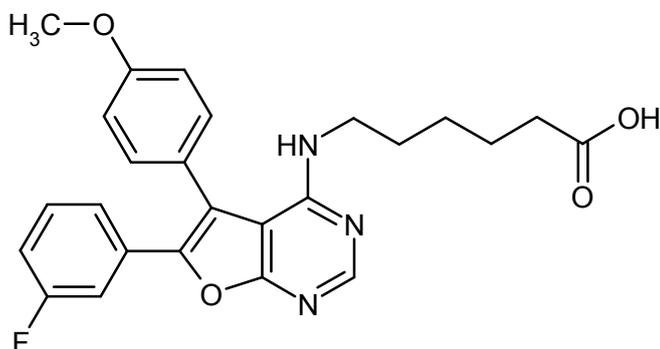
5 A una mezcla de 100 mg (0,22 mmol) de éster metílico del ácido 6-[[6-bromo-5-(4-metoxifenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]hexanoico, 47 mg (0,34 mmol) de ácido 3-fluorofenilborónico y 145 mg (0,45 mmol) de carbonato de cesio en 5 ml de dioxano se añaden 3 mg (0,01 mmol) de acetato de *trans*-bis(diciclohexilamina)paladio (II) [T. Bin, *J. Org. Chem.* 2004, 69, 4330-4335] y se agita durante 16 h a 80 °C. Después de añadir 95 mg (0,45 mmol) de fosfato de potasio, se añaden 47 mg (0,34 mmol) adicionales de ácido 3-fluorofenilborónico y una punta de espátula de acetato de *trans*-bis(diciclohexilamina)paladio (II), se agita la mezcla de reacción durante 4 horas adicionales a 80 °C. Se filtra después la mezcla de reacción y se purifica directamente mediante HPLC-FI preparativa (gradiente: agua/acetonitrilo). Se obtienen 57 mg (53 % d. t.) del producto deseado.

10 LC-EM (procedimiento 2):  $T_R = 2,81$  min;  $m/z = 464$  (M+H)<sup>+</sup>

15 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8,34$  (s, 1H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,28-7,26 (m, 1H), 7,19-7,15 (m, 4H), 5,14 (t, NH), 3,86 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,38-3,30 (m, 2H), 2,26 (t, 2H), 1,51-1,37 (m, 4H), 1,18-1,11 (m, 2H).

### Ejemplo 132

20 Ácido 6-[[6-(3-fluorofenil)-5-(4-metoxifenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]-hexanoico



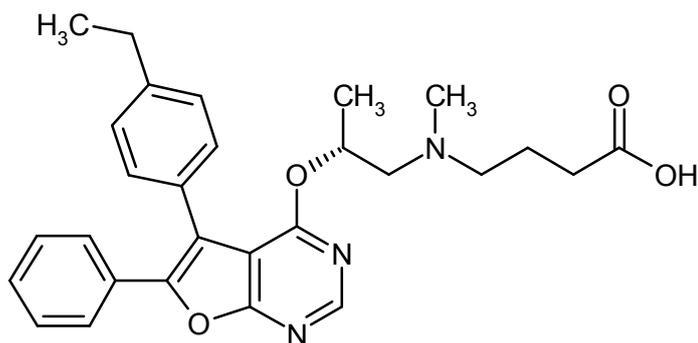
25 A una solución de 45 mg (0,01 mmol) de éster metílico del ácido 6-[[6-(3-fluorofenil)-5-(4-metoxifenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]-hexanoico en 2,5 ml de dioxano se añaden 0,5 ml de solución de hidróxido sódico 1 N y se agita durante 16 h a TA. Después de añadir 0,75 ml de ácido clorhídrico 1 N, se concentra la solución de reacción al vacío. Se agita el residuo en dietiléter, se filtra y se seca al vacío. Se obtienen 42 mg (93 % d. t.) del producto deseado.

30 LC-EM (procedimiento 5):  $T_R = 2,59$  min;  $m/z = 450$  (M+H)<sup>+</sup>

35 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 12,00$  (s a, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,28-7,26 (m, 1H), 7,19-7,15 (m, 4H), 5,15 (t, NH), 3,86 (s, 3H), 3,39-3,34 (m, 2H), 2,17 (t, 2H), 1,48-1,37 (m, 4H), 1,19-1,11 (m, 2H).

### Ejemplo 133

Ácido 4-[[[(2*R*)-2-[[5-(4-etilfenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]propil](metil-amino)butírico



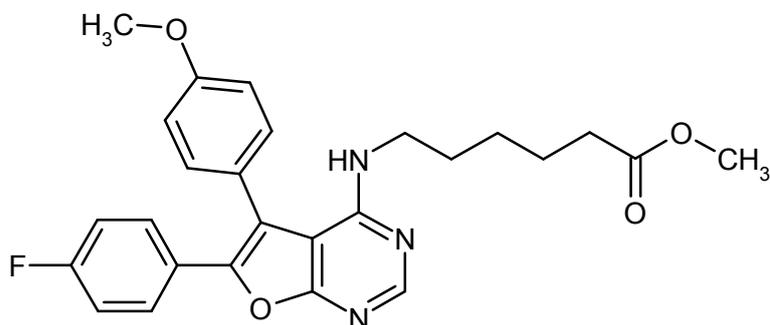
5 A una solución de 100 mg (73 % de pureza, 0,15 mmol) de éster metílico del ácido 4-[[*(2R)*-2-[[5-(4-etilfenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]propil](metil)amino]butírico en 3 ml de dioxano se añaden 0,6 ml de solución de hidróxido sódico 1 N y se agita durante 16 h a TA. Después de añadir 0,7 ml de ácido clorhídrico 1 N, se extrae con acetato de etilo. Se vuelve a extraer la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se filtran. Se concentra el filtrado al vacío. Se recoge el residuo oleoso en acetonitrilo y se purifica mediante HPLC-FI preparativa (gradiente: agua/acetonitrilo). Se obtienen 57 mg (80 % d. t.) del producto deseado.

10 LC-EM (procedimiento 8):  $T_R = 1,88$  min;  $m/z = 474$  (M+H)<sup>+</sup>

15 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 12,17$  (s a, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,55-7,53 (m, 2H), 7,42-7,37 (m, 5H), 7,30-7,28 (m, 2H), 5,50-5,42 (m, 1H), 2,69 (c, 2H), 2,44-2,30 (m, 2H), 2,20 (t, 2H), 2,06 (t, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,52-1,41 (m, 2H), 1,26-1,19 (m, 6H).

### Ejemplo 134

20 Éster metílico del ácido 6-[[6-(4-fluorofenil)-5-(4-metoxifenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]hexanoico



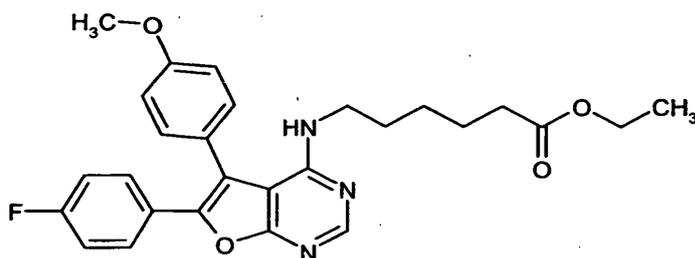
25 A una mezcla de 100 mg (0,22 mmol) de éster metílico del ácido 6-[[6-bromo-5-(4-metoxifenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]hexanoico, 47 mg (0,34 mmol) de ácido 4-fluorofenilborónico y 95 mg (0,45 mmol) de fosfato de potasio en 5 ml de dioxano se añaden 3 mg (0,01 mmol) de acetato de *trans*-bis(diciclohexilamina)paladio (II) [T. Bin, *J. Org. Chem.* 2004, 69, 4330-4335] y se agita durante 21 h a 80 °C. Después de filtrar el sólido, se concentra el filtrado al vacío. Se purifica el residuo mediante HPLC-FI preparativa (gradiente: agua/acetonitrilo). Se obtienen 59 mg (57 % d. t.) del producto deseado.

30 LC-EM (procedimiento 8):  $T_R = 3,06$  min;  $m/z = 464$  (M+H)<sup>+</sup>

35 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8,32$  (s, 1H), 7,50-7,42 (m, 4H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,16-7,12 (m, 2H), 5,09 (t, NH), 3,85 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,38-3,30 (m, 2H), 2,26 (t, 2H), 1,51-1,37 (m, 4H), 1,18-1,11 (m, 2H).

### Ejemplo 135

Éster etílico del ácido 6-[[6-(4-fluorofenil)-5-(4-metoxifenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]hexanoico



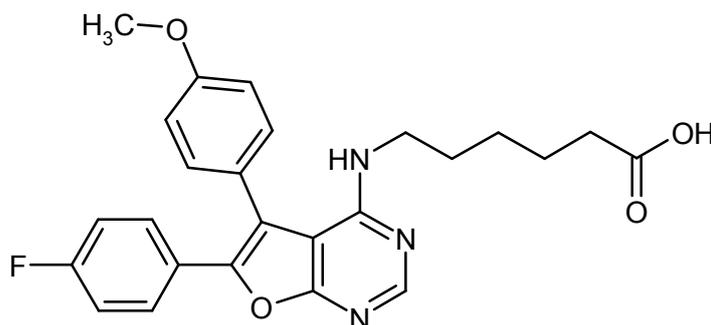
A una mezcla de 100 mg (0,22 mmol) de éster metílico del ácido 6-[[6-bromo-5-(4-metoxifenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]hexanoico, 37 mg (0,27 mmol) de ácido 4-fluorofenilborónico y 95 mg (0,45 mmol) de fosfato de potasio en 5 ml de etanol se añaden 3 mg (0,01 mmol) de acetato de *trans*-bis(diciclohexilamina)paladio (II) [T. Bin, *J. Org. Chem.* 2004, **69**, 4330-4335] y se agita en primer lugar durante 16 h a TA y después durante 3 h a 80 °C. Después de filtrar el sólido, se concentra el filtrado al vacío. Se purifica el residuo mediante HPLC-FI preparativa (gradiente: agua/acetonitrilo). Se obtienen 28 mg (26 % d. t.) del producto deseado.

LC-EM (procedimiento 5):  $T_R = 3,07$  min;  $m/z = 478$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8,32$  (s, 1H), 7,49-7,43 (m, 4H), 7,25-7,20 (m, 2H), 7,15-7,13 (m, 2H), 5,09 (t, NH), 4,04 (c, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,38-3,30 (m, 2H), 2,24 (t, 2H), 1,51-1,37 (m, 4H), 1,18-1,11 (m, 5H).

### Ejemplo 136

Ácido 6-[[6-(4-fluorofenil)-5-(4-metoxifenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]-hexanoico



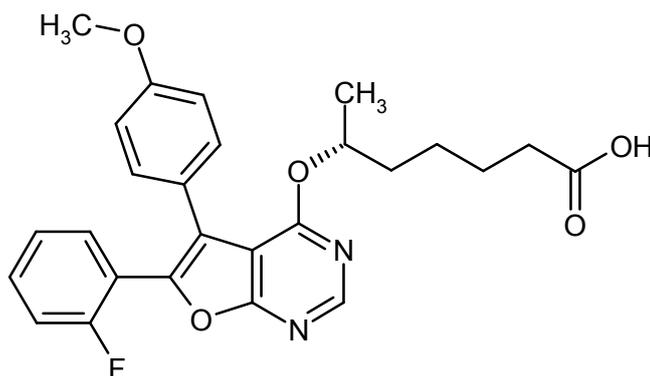
A una solución de 169 mg (0,37 mmol) de éster metílico del ácido 6-[[6-(4-fluorofenil)-5-(4-metoxifenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]-hexanoico en 5 ml de dioxano se añade 1 ml de solución de hidróxido sódico 1 N y se agita durante 16 h a TA. Después de añadir 3 ml de ácido clorhídrico 1 N, se concentra la solución de reacción al vacío. Se agita el residuo en dietiléter, se separa por filtración y se seca al vacío. Se obtienen 165 mg (99 % d. t.) del producto deseado.

LC-EM (procedimiento 2):  $T_R = 2,39$  min;  $m/z = 450$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 14,25$ -10,15 (s a, CO<sub>2</sub>H), 8,33 (s, 1H), 7,49-7,43 (m, 4H), 7,25-7,21 (m, 2H), 7,15-7,13 (m, 2H), 5,13 (t a, NH), 3,85 (s, 3H), 3,39-3,34 (m, 2H), 2,17 (t, 2H), 1,48-1,37 (m, 4H), 1,19-1,11 (m, 2H).

### Ejemplo 137

Ácido (6*R*)-6-[[6-(2-fluorofenil)-5-(4-metoxifenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-heptanoico



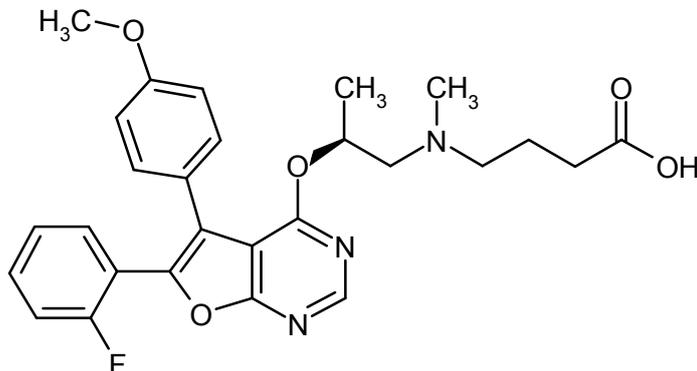
Se disuelven 373 mg (0,72 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido (6*R*)-6-[[6-(2-fluorofenil)-5-(4-metoxifenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]heptanoico en 4 ml de ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se agita durante 16 h a TA. Después de concentrar la solución de reacción al vacío, se purifica el residuo mediante HPLC-FI preparativa (gradiente: agua/acetonitrilo). Se obtienen 171 mg (51 % d. t.) del producto deseado.

LC-EM (procedimiento 8):  $T_R = 2,78$  min;  $m/z = 465$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 11,98$  (s a, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,55-7,50 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 4H), 6,94-6,91 (m, 2H), 5,40-5,33 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,14 (t, 2H), 1,60-1,55 (m, 2H), 1,48-1,40 (m, 2H), 1,31-1,17 (m, 3H), 1,28 (d, 3H).

### Ejemplo 138

Ácido (+)-4-[[[(2S)-2-[[6-(2-fluorofenil)-5-(4-metoxifenil)furo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]propil](metil)amino]butírico



5 Se disuelven 102 mg (93 % de pureza, 0,19 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido 4-[[[(2S)-2-[[6-(2-fluorofenil)-5-(4-metoxifenil)furo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]propil](metil)amino]butírico en 2 ml de ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se agita durante 16 h a TA. Después de concentrar la solución de reacción al vacío, se purifica el residuo mediante HPLC-FI preparativa (gradiente: agua/acetonitrilo). Se obtienen 48 mg (52 % d. t.) del producto deseado.

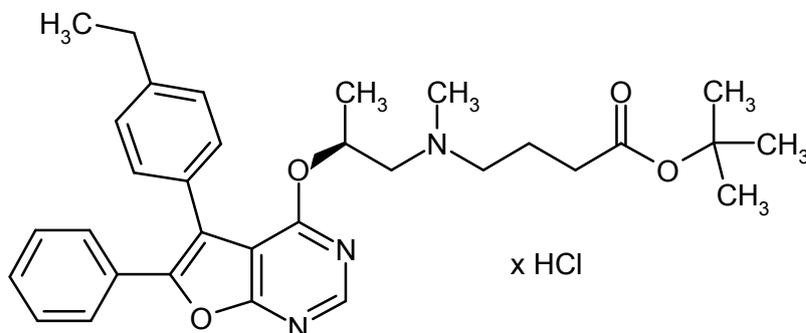
10 LC-EM (procedimiento 8):  $T_R = 1,68$  min;  $m/z = 494$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 12,11$  (s a, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,55-7,50 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 4H), 6,93-6,91 (m, 2H), 5,60-5,53 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,47-2,37 (m, 2H), 2,31-2,33 (m, 2H), 2,13-2,05 (m, 5H), 1,54-1,46 (m, 2H), 1,28 (d, 3H).

15  $[\alpha]_D^{20} = +123^\circ$ ,  $c = 0,260$ , cloroformo.

#### **Ejemplo 139**

20 Cloruro de 4-*terc*-butoxi-*N*-[[[(2S)-2-[[5-(4-etilfenil)-6-fenilfuro[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]propil]-*N*-metil-4-oxobutan-1-amonio



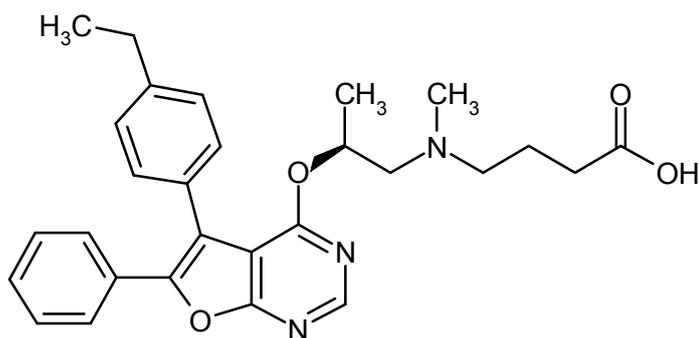
25 A una solución de 200 mg (0,87 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido 4-[[[(2S)-2-hidroxi]propil](metil)amino]butírico en 2 ml de THF con enfriamiento con hielo se añaden 43 mg (1,08 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral). Después de 10 minutos de agitación con enfriamiento con hielo, se añade una solución de 338 mg (0,91 mmol) de 4-cloro-5-(4-etilfenil)-6-fenilfuro[2,3-d]pirimidina en 3 ml de THF, así como 16 mg (0,04 mmol) de yoduro de tetra-*n*-butilamonio. Se agita la mezcla de reacción durante 16 h a TA. Después de añadir agua y acetato de etilo, se lava la fase orgánica separada con ácido clorhídrico 1 N y se concentra al vacío. Se recoge el residuo en acetonitrilo/DMSO y se purifica mediante HPLC-FI preparativa (gradiente: agua/acetonitrilo). Se obtienen 94 mg (19 % d. t.) del producto deseado.

35 LC-EM (procedimiento 8):  $T_R = 2,06$  min;  $m/z = 530$  (M-HCl+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 9,77$ -9,55 (m, NH), 8,65 (s, 1H), 7,56-7,51 (m, 2H), 7,44-7,40 (m, 4H), 7,35-7,32 (m, 2H), 5,80-5,64 (m, 1H), 3,16-2,76 (m, 4H), 2,71 (c, 2H), 2,66-2,59 (m, 2H), 2,33-2,29 (m, 2H), 2,24-2,16 (m, 2H), 1,77-1,53 (m, 2H), 1,38-1,33 (m, 12H), 1,09 (t, 3H).

#### **Ejemplo 140**

Ácido (+)-4-[[[(2S)-2-[[5-(4-etilfenil)-6-fenilfuro[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]propil]-N-metil]amino]butírico



Se disuelven 93 mg (0,16 mmol) de cloruro de 4-*terc*-butoxi-*N*-[(2*S*)-2-[[5-(4-etilfenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-oxi]propil]-*N*-metil-4-oxo-1-butanamonio en 3 ml de ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se agita durante 16 h a TA. Después de concentrar la solución de reacción al vacío, se purifica el residuo mediante HPLC-FI preparativa (gradiente: agua/acetonitrilo). Se obtienen 50 mg (64 % d. t.) del producto deseado.

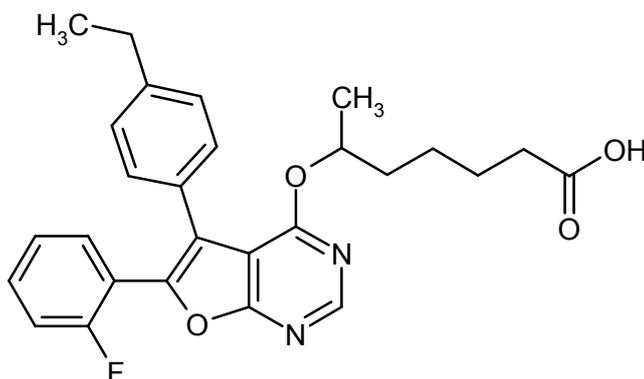
LC-EM (procedimiento 8):  $T_R = 1,87$  min;  $m/z = 474$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 12,13$  (s a, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,55-7,52 (m, 2H), 7,42-7,37 (m, 5H), 7,31-7,29 (m, 2H), 5,53-5,46 (m, 1H), 2,68 (c, 2H), 2,50-2,42 (m, 2H), 2,32-2,21 (m, 2H), 2,10-2,02 (m, 5H), 1,51-1,42 (m, 2H), 1,26-1,21 (m, 6H).

$[\alpha]_D^{20} = +171^\circ$ ,  $c = 0,200$ , cloroformo.

#### **Ejemplo 141**

Ácido 6-[[5-(4-etilfenil)-6-(2-fluorofenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]heptanoico



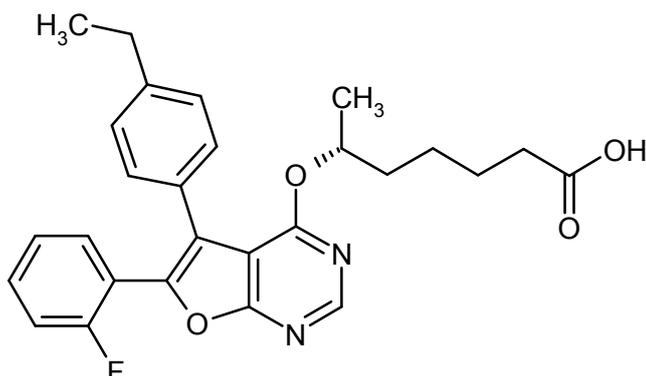
Se disuelven 80 mg (0,15 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido 6-[[5-(4-etilfenil)-6-(2-fluorofenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]heptanoico en 2 ml de ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se agita durante 16 h a TA. Después de concentrar la solución de reacción al vacío, se purifica el residuo mediante HPLC-FI preparativa (gradiente: agua/acetonitrilo). Se obtienen 12 mg (16 % d.t.) del producto deseado en forma de racemato.

LC-EM (procedimiento 8):  $T_R = 3,06$  min;  $m/z = 463$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 11,98$  (s a, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,55-7,51 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 4H), 7,21-7,19 (m, 2H), 5,38-5,32 (m, 1H), 2,63 (c, 2H), 2,02 (t, 2H), 1,57-1,52 (m, 2H), 1,43-1,37 (m, 2H), 1,27-1,18 (m, 8H).

#### **Ejemplo 142**

Ácido (-)-(6*R*)-6-[[5-(4-etilfenil)-6-(2-fluorofenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-heptanoico



5 Se disuelven 420 mg (0,81 mmol) de éster *tert*-butilico del ácido (6*R*)-6-[[5-(4-etilfenil)-6-(2-fluorofenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]heptanoico en 5,3 ml de ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se agita durante 16 h a TA. Después de concentrar la solución de reacción al vacío, se purifica el residuo mediante HPLC-FI preparativa (gradiente: agua/acetonitrilo). Se obtienen 200 mg (53 % d. t.) del producto deseado.

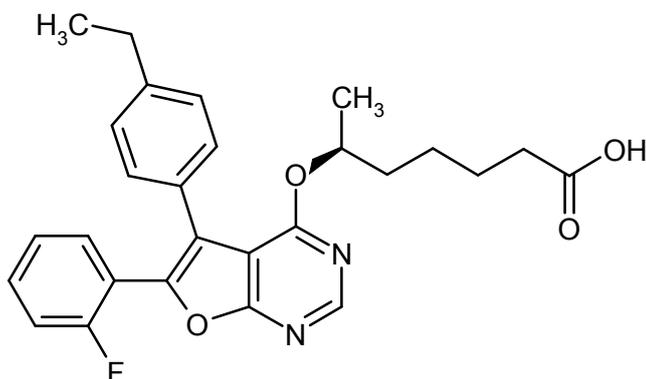
LC-EM (procedimiento 8):  $T_R = 3,03$  min;  $m/z = 463$  (M+H)<sup>+</sup>

10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 11,97$  (s a, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,56-7,50 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 4H), 7,21-7,19 (m, 2H), 5,39-5,31 (m, 1H), 2,63 (c, 2H), 2,12 (t, 2H), 1,58-1,53 (m, 2H), 1,47-1,38 (m, 2H), 1,28-1,18 (m, 8H).

$[\alpha]_D^{20} = -62^\circ$ ,  $c = 0,390$ , cloroformo.

15 **Ejemplo 143**

Ácido (+)-(6*S*)-6-[[5-(4-etilfenil)-6-(2-fluorofenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-heptanoico



20 Se separan 50 mg (0,11 mmol) de ácido *rac*-6-[[5-(4-etilfenil)-6-(2-fluorofenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]heptanoico mediante separación cromatográfica de enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 mm x 20 mm; flujo: 20 ml/min; detección: 245 nm; temperatura: 25 °C; eluyente: 93 % de isohexano / 7 % de etanol]. Se obtienen 8 mg (16 % d. t.) del producto enantioméricamente puro deseado.

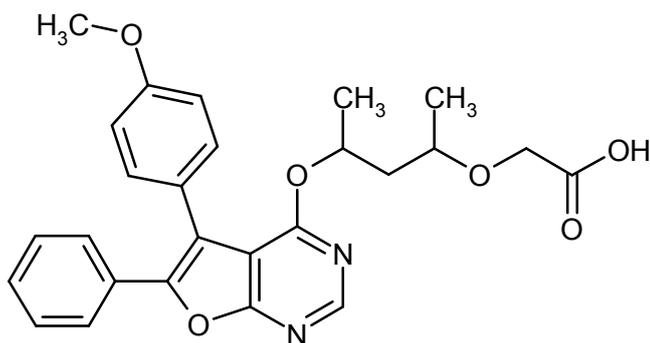
25 HPLC:  $T_R = 5,65$  min. [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 mm x 4 mm; flujo: 1 ml/min; detección: 245 nm; temperatura: 25 °C; eluyente: 85 % de isohexano / 15 % de etanol]

30 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 11,97$  (s a, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,56-7,50 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 4H), 7,21-7,19 (m, 2H), 5,39-5,31 (m, 1H), 2,63 (c, 2H), 2,12 (t, 2H), 1,58-1,53 (m, 2H), 1,47-1,39 (m, 2H), 1,28-1,18 (m, 8H).

$[\alpha]_D^{20} = +50^\circ$ ,  $c = 0,235$ , cloroformo.

35 **Ejemplo 144**

Ácido (3-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-1-metilbutoxi)-acético



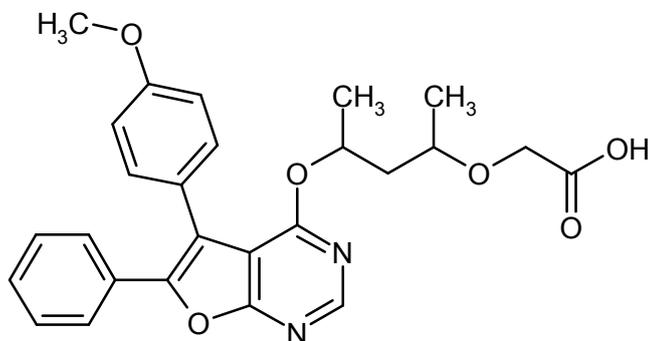
A una solución de 2,19 g (5,41 mmol) de 4-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]pentan-2-ol en 20 ml de tolueno se añaden 4,8 ml de solución de hidróxido sódico 11,25 N. Después de añadir 184 mg (0,54 mmol) de hidrogenosulfato de tetra-*n*-butilamonio y 2,11 g (10,83 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido bromoacético, se agita la mezcla de reacción durante 15 h a 70 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se ajusta a pH 7 con ácido clorhídrico concentrado y se extrae tres veces con 50 ml de diclorometano cada vez. Se lavan las fases orgánicas combinadas con solución acuosa sat. de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se filtran. Se concentra el filtrado al vacío. Se recoge el residuo en acetato de etilo y se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: en primer lugar acetato de etilo, después acetato de etilo/metanol 5:1). Se purifica de nuevo la fracción de producto así obtenida mediante HPLC-FI preparativa (gradiente: agua/acetonitrilo). Se obtienen 0,29 g (11 % d. t.) del producto deseado en forma de mezcla racémica de diastereómeros.

LC-EM (procedimiento 8):  $T_R = 2,76$  min;  $m/z = 463$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): [estereoisómero minoritario entre corchetes]  $\delta = 12,49$  (s a, 1H), 8,57 (s, 1H), [8,55, s, 1H], 7,55-7,52 (m, 2H), 7,42-7,37 (m, 5H), 7,04-6,99 (m, 2H), 5,53-5,46 (m, 1H), [5,41-5,34, m, 1H], 3,88 (d, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,47-3,39 (m, 1H), 1,89-1,82 (m, 1H), 1,5-1,48 (m, 1H), 1,28 (d, 3H), 1,00 (d, 3H).

#### **Ejemplo 145**

Ácido (3-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-1-metilbutoxi)acético (*enantiómero 1*)



Se separan 280 mg (0,61 mmol) de ácido (3-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-1-metilbutoxi)acético mediante separación cromatográfica de estereoisómeros [columna: fase de gel de sílice quiral basada en el selector poli(*N*-metacriloil-*L*-leucina-diciclopropilmetilamida), 670 mm x 40 mm; flujo: 80 ml/min; detección: 260 nm; temperatura: 24 °C; eluyente: 60 % de isohexano / 40 % de acetato de etilo]. Se obtienen 108 mg (39 % d. t.) del *enantiómero 1* enantioméricamente puro.

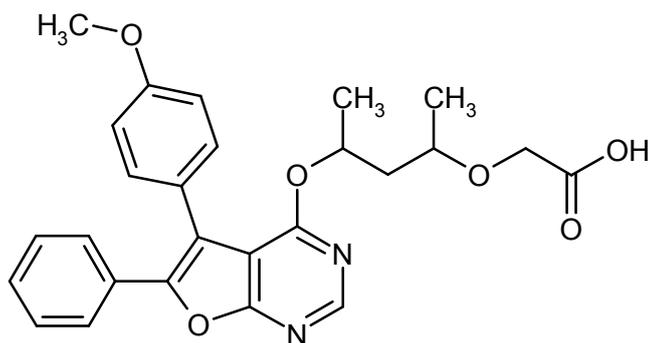
HPLC:  $T_R = 3,40$  min. [material de columna como anteriormente, 250 mm x 4,6 mm; flujo: 2 ml/min; eluyente: 50 % de isohexano / 50 % de acetato de etilo; temperatura: 25 °C]

LC-EM (procedimiento 9):  $T_R = 3,79$  min;  $m/z = 463$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 12,50$  (s a, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,55-7,52 (m, 2H), 7,42-7,37 (m, 5H), 7,03-7,00 (m, 2H), 5,53-5,45 (m, 1H), 3,88 (d, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,47-3,39 (m, 1H), 1,88-1,81 (m, 1H), 1,55-1,48 (m, 1H), 1,28 (d, 3H), 1,00 (d, 3H).

#### **Ejemplo 146**

Ácido (3-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-1-metilbutoxi)-acético (*enantiómero 2*)



5 Se separan 280 mg (0,61 mmol) de ácido (3-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-1-metilbutoxi)acético mediante separación cromatográfica de estereoisómeros [columna: fase de gel de sílice quiral basada en el selector poli(*N*-metacriloil-*L*-leucina-diciclopropilmetilamida), 670 mm x 40 mm; flujo: 80 ml/min; detección: 260 nm; temperatura: 24 °C; eluyente: 60 % de isohexano / 40 % de acetato de etilo]. Se obtienen 116 mg (41 % d. t.) del enantiómero 2 enantioméricamente puro.

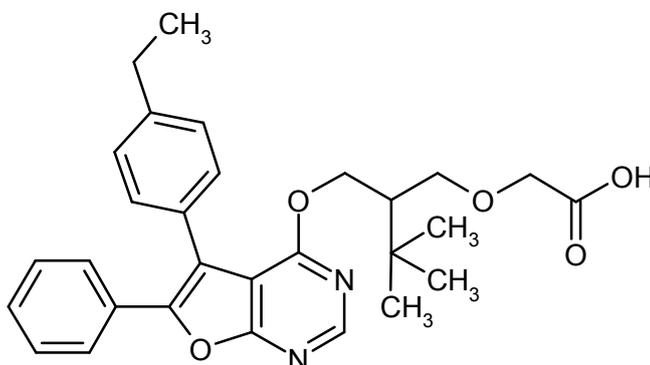
10 HPLC:  $T_R = 3,80$  min. [material de columna como anteriormente, 250 mm x 4,6 mm; flujo: 2 ml/min; eluyente: 50 % de isohexano / 50 % de acetato de etilo; temperatura: 25 °C]

LC-EM (procedimiento 9):  $T_R = 3,78$  min;  $m/z = 463$  (M+H)<sup>+</sup>

15 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 12,50$  (s a, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,55-7,52 (m, 2H), 7,42-7,37 (m, 5H), 7,03-7,00 (m, 2H), 5,53-5,45 (m, 1H), 3,88 (d, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,47-3,39 (m, 1H), 1,88-1,81 (m, 1H), 1,55-1,48 (m, 1H), 1,28 (d, 3H), 1,00 (d, 3H).

#### **Ejemplo 147**

20 Ácido [2-((5-(4-etifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)metil)-3,3-dimetilbutoxi]acético



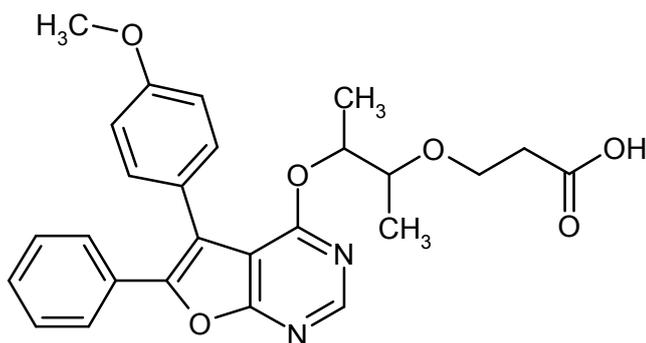
25 A 155 mg (0,29 mmol) de éster *tert*-butílico del ácido [2-((5-(4-etifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)metil)-3,3-dimetilbutoxi]acético se añade 1,0 ml de ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se agita durante 48 h a T.A. Después de concentrar la solución de reacción por evaporación al vacío, se purifica el residuo mediante HPLC-FI preparativa (gradiente: agua/acetonitrilo). Se obtienen 122 mg (88 % d. t.) del producto deseado (racemato).

30 LC-EM (procedimiento 9):  $T_R = 4,47$  min;  $m/z = 489$  (M+H)<sup>+</sup>

35 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 12,57$  (s a, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,53-7,51 (m, 2H), 7,39-7,36 (m, 5H), 7,31-7,29 (m, 2H), 4,53 (dd, 1H), 4,47 (dd, 1H), 3,88 (dd, 2H), 3,38-3,29 (m, 2H), 2,68 (c, 2H), 1,54-1,49 (m, 1H), 1,24 (t, 3H), 0,71 (s, 9H).

#### **Ejemplo 148**

Ácido 3-(2-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-1-metilpropoxi)-propiónico



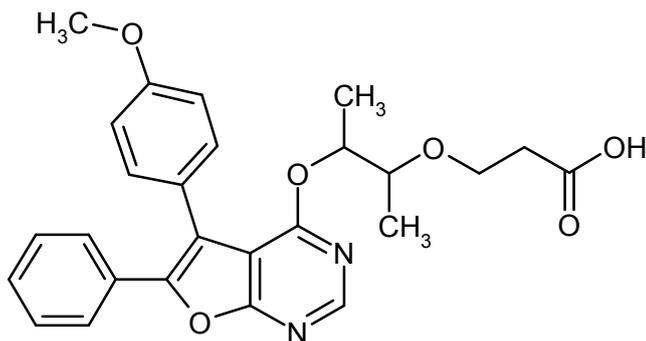
- 5 A 500 mg (0,96 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido 3-(2-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-1-metilpropoxi)propiónico se añaden 4,0 ml de ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se agita durante 16 h a TA. Después de concentrar la solución de reacción al vacío, se purifica el residuo mediante HPLC-FI preparativa (gradiente: agua/acetronitrilo). Se obtienen 249 mg (56 % d. t.) del producto deseado en forma del racemato (*R,S/S,R*).

LC-EM (procedimiento 8):  $T_R = 2,72$  min;  $m/z = 463$  (M+H)<sup>+</sup>

- 10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 12,09$  (s a, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,54-7,51 (m, 2H), 7,42-7,36 (m, 5H), 7,03-6,99 (m, 2H), 5,41-5,34 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,50-3,41 (m, 3H), 2,27 (t, 2H), 1,18 (d, 3H), 0,88 (d, 3H).

#### **Ejemplo 149**

- 15 Ácido 3-(2-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-1-metilpropoxi)propiónico (*enantiómero 1*)



- 20 Se separan 240 mg (0,46 mmol) de ácido 3-(2-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-1-metilpropoxi)propiónico (racemato (*R,S/S,R*)) en los enantiómeros mediante cromatografía en fase quiral [columna: fase de gel de sílice quiral basada en el selector poli(*N*-metacrilóil-*L*-leucina-diciclopropilmetilamida), 670 mm x 40 mm; flujo: 80 ml/min; detección: 260 nm; temperatura: 24 °C; eluyente: 60 % de isohexano / 40 % de acetato de etilo]. Se obtienen 119 mg (50 % d. t.) del enantiómero 1.

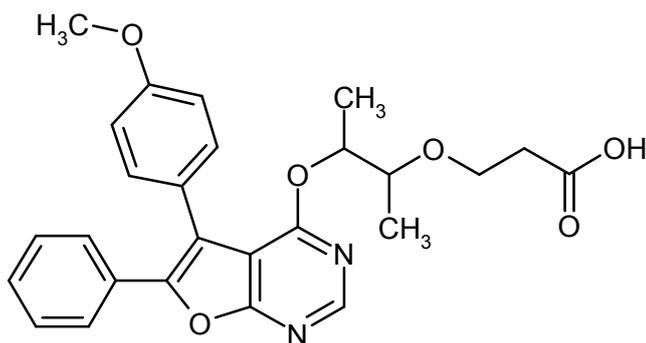
- 25 HPLC:  $T_R = 3,60$  min. [material de columna como anteriormente, 250 mm x 4,6 mm; flujo: 2 ml/min; eluyente: 50 % de isohexano / 50 % de acetato de etilo; temperatura: 25 °C]

LC-EM (procedimiento 8):  $T_R = 2,81$  min;  $m/z = 463$  (M+H)<sup>+</sup>

- 30 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 12,06$  (s a, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,54-7,51 (m, 2H), 7,41-7,36 (m, 5H), 7,03-6,99 (m, 2H), 5,41-5,36 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,50-3,41 (m, 3H), 2,27 (t, 2H), 1,18 (d, 3H), 0,88 (d, 3H).

#### **Ejemplo 150**

- 35 Ácido 3-(2-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-1-metilpropoxi)propiónico (*enantiómero 2*)



Se separan 240 mg (0,46 mmol) de ácido 3-(2-((5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-1-metilpropoxi)propiónico (racemato (*R,S/S,R*)) en los enantiómeros mediante cromatografía en fase quiral [columna: fase de gel de sílice quiral basada en el selector poli(*N*-metacriloil-*L*-leucina-diciclopropilmetilamida), 670 mm x 40 mm; flujo: 80 ml/min; detección: 260 nm; temperatura: 24 °C; eluyente: 60 % de isohexano / 40 % de acetato de etilo]. Se obtienen 110 mg (46 % d. t.) del enantiómero 2.

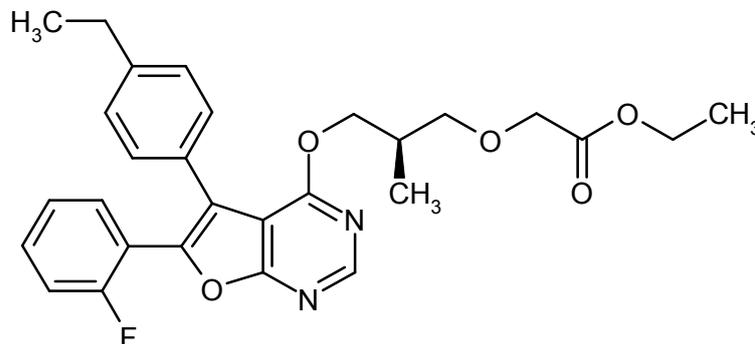
HPLC:  $T_R = 4,31$  min. [material de columna como anteriormente, 250 mm x 4,6 mm; flujo: 2 ml/min; eluyente: 50 % de isohexano / 50 % de acetato de etilo; temperatura: 25 °C]

LC-EM (procedimiento 8):  $T_R = 2,80$  min;  $m/z = 463$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 12,06$  (s a, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,54-7,51 (m, 2H), 7,41-7,36 (m, 5H), 7,03-6,99 (m, 2H), 5,41-5,36 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,50-3,41 (m, 3H), 2,27 (t, 2H), 1,18 (d, 3H), 0,88 (d, 3H).

### Ejemplo 151

Éster etílico del ácido (-)-[[*(2R)*-3-[[5-(4-etilfenil)-6-(2-fluorofenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-2-metilpropil]oxi]acético



Se enfría a 0 °C una solución de 397 mg (90 % de pureza, 1,01 mmol) de 4-cloro-5-(4-etilfenil)-6-(2-fluorofenil)-furo[2,3-*d*]pirimidina y 250 mg (2,5 mmol) de acetato (-)-[[*(2S)*-3-hidroxi-2-metilpropil]oxi]de etilo en 2,8 ml de THF abs. y se añaden 1,27 ml (1,27 mmol) de la base de fosfaceno P4-*tert*-Bu (solución 1 M en hexano). Una vez terminada la adición, se calienta a TA y se agita durante 2,5 h a TA, antes de añadir agua a la mezcla de reacción, y se neutraliza con ácido clorhídrico 1 N. Se extrae con diclorometano, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío. Se purifica el producto bruto mediante HPLC-FI preparativa (gradiente: agua/acetronitrilo). Se purifican las fracciones de producto obtenidas, se concentran al vacío y se purifica adicionalmente el residuo mediante cromatografía repetida en gel de sílice (gradiente: ciclohexano/acetato de etilo 30:1 → 5:1). Se obtienen 121,1 mg (24,3 % d. t.) del producto objetivo.

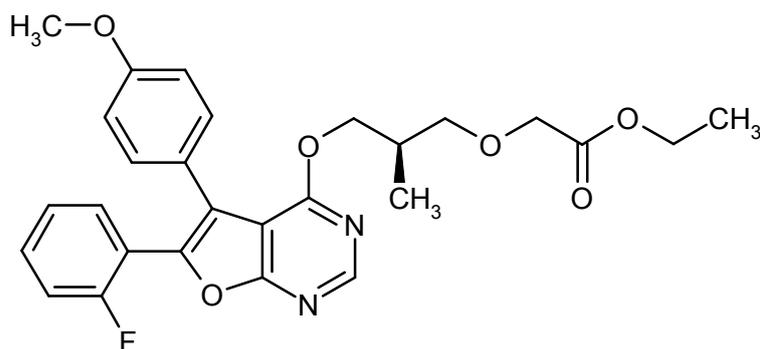
LC-EM (procedimiento 8):  $T_R = 3,32$  min;  $m/z = 493$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8,63$  (s, 1H), 7,58-7,51 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 4H), 7,20 (d, 2H), 4,40 (dd, 1H), 4,35 (dd, 1H), 4,09 (c, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,28 (d, 2H), 2,63 (c, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,20-1,14 (m, 6H), 0,71 (d, 3H).

$[\alpha]_D^{20} = -9,1^\circ$ ,  $c = 0,455$ , cloroformo.

### Ejemplo 152

Éster etílico del ácido (-)-[[*(2R)*-3-[[5-(4-metoxifenil)-6-(2-fluorofenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-2-metilpropil]oxi]acético



Se enfría a 0 °C una solución de 359,5 mg (1,01 mmol) de 4-cloro-5-(4-metoxifenil)-6-(2-fluorofenil)furo[2,3-*d*]pirimidina y 250 mg (2,5 mmol) de éster etílico del ácido (-)-{[(2*S*)-3-hidroxi-2-metilpropil]oxi}acético en 2,8 ml de THF abs. y se añaden 1,27 ml (1,27 mmol) de la base de fosfaceno P4-*tert*-Bu (solución 1 M en hexano). Una vez terminada la adición, se calienta a TA y se agita durante 2,5 h a TA, antes de añadir agua a la mezcla de reacción, y se neutraliza con ácido clorhídrico 1 N. Se extrae con diclorometano, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío. Se purifica el producto bruto mediante HPLC-FI preparativa (gradiente: agua/acetonitrilo). Se obtienen 77,6 mg (15,5 % d. t.) del producto objetivo.

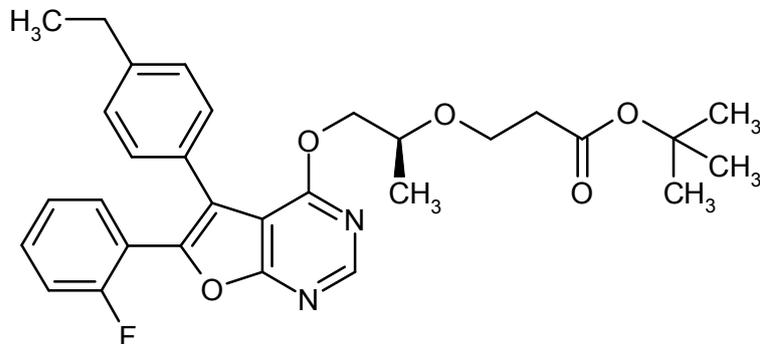
LC-EM (procedimiento 9):  $T_R = 4,11$  min;  $m/z = 495$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8,62$  (s, 1H), 7,55-7,50 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 4H), 6,94 (d, 2H), 4,44 (dd, 1H), 4,37 (dd, 1H), 4,06 (c, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,32-3,28 (m, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,18 (t, 3H), 0,85 (d, 3H).

$[\alpha]_D^{20} = -4,4^\circ$ ,  $c = 0,58$ , cloroformo.

#### Ejemplo 153

Éster *tert*-butílico del ácido (+)-3-[(1*S*)-2-[[5-(4-etilfenil)-6-(2-fluorofenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-1-metiletoxi]propanoico



Se enfría a -20 °C una solución de 487,1 mg (90 % de pureza, 1,24 mmol) de 4-cloro-5-(4-etilfenil)-6-(2-fluorofenil)furo[2,3-*d*]pirimidina y 300 mg (aproximadamente 1,47 mmol) de éster *tert*-butílico del ácido (+)-3-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletoxi]propanoico en 3,5 ml de THF abs. a -20 °C, y se añaden 1,13 ml (1,13 mmol) de la base de fosfaceno P4-*tert*-Bu (solución 1 M en hexano). Una vez terminada la adición, se calienta lentamente a TA y se agita durante 2 h a TA, antes de añadir agua a la mezcla de reacción, y se neutraliza con ácido clorhídrico 1 N. Se extrae con diclorometano, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío. Se purifica el producto bruto mediante HPLC-FI preparativa (gradiente: agua/acetonitrilo). Se obtienen 101,2 mg (15,6 % d. t.) del producto objetivo.

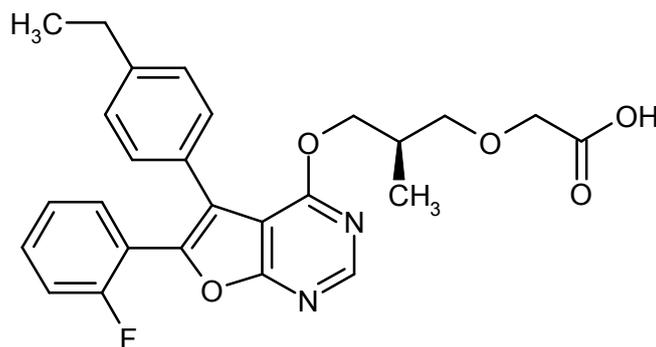
LC-EM (procedimiento 9):  $T_R = 4,67$  min;  $m/z = 521$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8,64$  (s, 1H), 7,56-7,51 (m, 2H), 7,35-7,29 (m, 4H), 7,20 (d, 2H), 4,43 (dd, 1H), 4,38 (dd, 1H), 3,75-3,67 (m, 1H), 3,33-3,45 (m, 2H), 2,62 (c, 2H), 2,29 (t, 2H), 1,32 (s, 9H), 1,20 (t, 3H), 1,03 (d, 2H).

$[\alpha]_D^{20} = +19,5^\circ$ ,  $c = 0,47$ , cloroformo.

#### Ejemplo 154

Ácido (-)-{[(2*R*)-3-[[5-(4-etilfenil)-6-(2-fluorofenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-2-metilpropil]oxi}acético



Se disuelven 95,0 mg (0,19 mmol) de éster etílico del ácido (-)-[(2R)-3-[[5-(4-etilfenil)-6-(2-fluorofenil)furo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-2-metilpropil]oxi]acético en 1 ml de THF y se añaden 0,96 ml de solución de hidróxido sódico 1 N. Se agita la mezcla durante 30 min a TA, antes de neutralizar con ácido clorhídrico 1 N, y se extrae con diclorometano. Se concentra la fase orgánica por evaporación al vacío, y se aíslan a partir del residuo según HPLC-FI preparativa (gradiente: acetonitrilo/agua) 57,1 mg del producto objetivo (63,7 % d. t.).

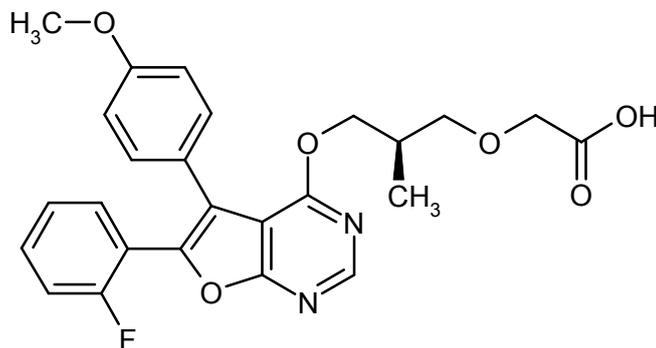
LC-EM (procedimiento 8):  $T_R = 2,98$  min;  $m/z = 465$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 8,62$  (s, 1H), 7,58-7,51 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 4H), 7,21 (d, 2H), 4,45 (dd, 1H), 4,28 (dd, 1H), 3,45 (s, 2H), 3,23 (d, 2H), 2,63 (c, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,20 (t, 3H), 0,78 (d, 3H).

$[\alpha]_D^{20} = -32,5^\circ$ , c = 0,505, cloroformo.

#### **Ejemplo 155**

Ácido (-)-[(2R)-3-[[5-(4-metoxifenil)-6-(2-fluorofenil)furo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-2-metilpropil]oxi]acético



Se disuelven 80,5 mg (0,16 mmol) de éster etílico del ácido (-)-[(2R)-3-[[5-(4-metoxifenil)-6-(2-fluorofenil)furo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-2-metilpropil]oxi]acético en 0,9 ml de THF y 0,25 ml de metanol, y se añaden 0,81 ml de solución de hidróxido sódico 1 N. Se agita la mezcla durante 30 min a TA, antes de neutralizar con ácido clorhídrico 1 N, y se extrae con diclorometano. Se concentra la fase orgánica al vacío y se aíslan a partir del residuo mediante HPLC-FI preparativa (gradiente: acetonitrilo/agua) 17,2 mg del producto objetivo (22,7 % d. t.).

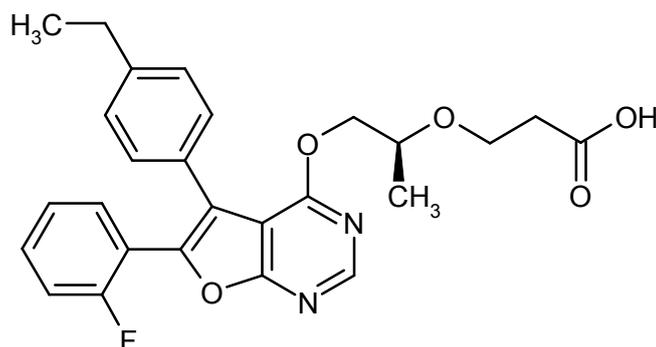
LC-EM (procedimiento 8):  $T_R = 2,73$  min;  $m/z = 467$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 8,62$  (s, 1H), 7,57-7,50 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 4H), 6,95 (d, 2H), 4,47 (dd, 1H), 4,30 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 3,28 (d, 2H), 2,05 (m, 1H), 0,79 (d, 3H).

$[\alpha]_D^{20} = -16,8^\circ$ , c = 0,45, cloroformo.

#### **Ejemplo 156**

Ácido 3-[(1S)-2-[[5-(4-etilfenil)-6-(2-fluorofenil)furo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-1-metiletoxi]propiónico



Se disuelven 78,5 mg (0,151 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido (+)-3-[(1S)-2-[[5-(4-etilfenil)-6-(2-fluorofenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-1-metiletoxi]-propanoico en 0,5 ml de diclorometano y se añaden a TA 0,17 ml de TFA. Después de 1,5 h a TA, se añaden 0,17 ml adicionales de TFA y se agita la mezcla de reacción media hora adicional a TA, antes de concentrar al vacío. Se recoge el residuo en diclorometano, se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío. Se purifica el producto bruto mediante HPLC-FI (gradiente: acetonitrilo/agua). Se obtienen 61,8 mg (88,2 % d. t.) del producto objetivo.

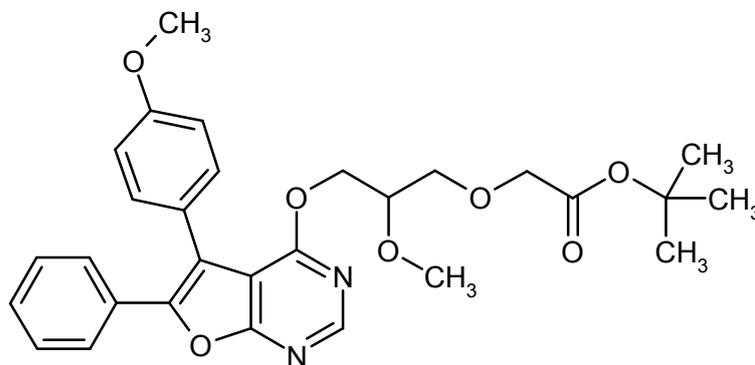
LC-EM (procedimiento 8):  $T_R = 2,87$  min;  $m/z = 465$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 12,12$  (s a, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,57-7,50 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 4H), 7,21 (d, 2H), 4,45-4,35 (m, 2H), 3,73-3,68 (m, 1H), 3,60-3,47 (m, 2H), 2,64 (c, 2H), 2,34 (t, 2H), 1,19 (t, 3H), 1,04 (d, 3H).

$[\alpha]_D^{20} = +30,5^\circ$ ,  $c = 0,48$ , cloroformo.

#### **Ejemplo 157**

Éster *terc*-butílico del ácido (+/-)-2-metoxi-3-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]propoxi)acético



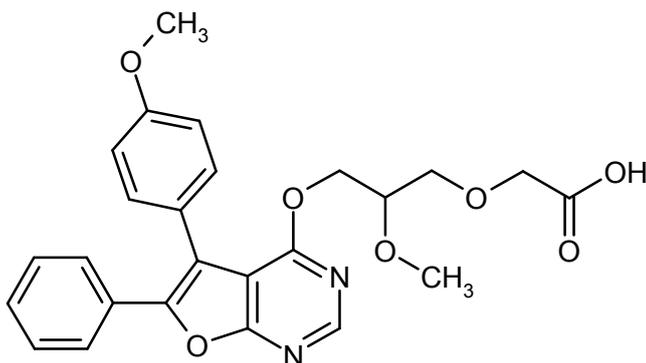
Se disponen 550 mg (1,35 mmol) de (+/-)-2-metoxi-3-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-1-propanol con 1,0 ml (6,77 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido bromoacético y 92 mg (0,27 mmol) de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio en 15 ml de diclorometano y se enfría a 0 °C. Se añaden 2,75 ml de solución de hidróxido sódico al 50 % y se agita varios minutos a 0 °C. Se deja alcanzar la TA y se agita durante una noche a TA. A continuación, se diluye con diclorometano y agua, se acidifica con solución de ácido cítrico al 10 % y se separan las fases. Se vuelve a extraer la fase acuosa una vez con diclorometano. Se purifican las fases de diclorometano y se lavan una vez con solución sat. de cloruro de sodio. Se seca sobre sulfato de magnesio, se concentra y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 85:15). Se obtienen 550 mg (78,1 % d. t.) del compuesto objetivo.

LC-EM (procedimiento 7):  $T_R = 4,50$  min;  $m/z = 521$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8,52$  (s, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,30 (m, 3H), 6,98 (d, 2H), 4,67-4,62 (m, 1H), 4,50-4,44 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 3,52-3,45 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 1,47 (s, 9H).

#### **Ejemplo 158**

Ácido (+/-)-(2-metoxi-3-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]propoxi)acético



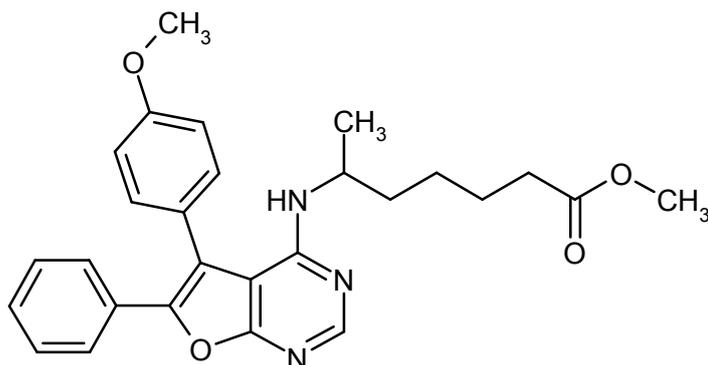
5 Se disuelven 500 mg (0,96 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido (+/-)-2-metoxi-3-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]propoxi)acético en 10 ml de diclorometano. Se añaden 2,5 ml (32,4 mmol) de ácido trifluoroacético y se agita durante 1 h a TA. Se concentra después y se seca a alto vacío. Se obtienen 390 mg (87,4 % d.t.) del compuesto objetivo.

LC-EM (procedimiento 9):  $T_R = 3,46$  min;  $m/z = 465$  (M+H)<sup>+</sup>

10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8,52$  (s, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,40 (m, 3H), 6,97 (d, 2H), 4,70-4,65 (m, 1H), 4,46-4,42 (m, 1H), 4,10-3,96 (dd, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,64-3,53 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,36-3,30 (m, 1H).

### **Ejemplo 159**

15 Éster metílico del ácido 6-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]heptanoico



20 Se hidrogena 1,00 g (3,80 mmol) de éster metílico del ácido 6-[[*(1R)*-1-feniletil]amino]heptanoico en presencia de 100 mg de paladio sobre carbón (al 10 %) en 10 ml de metanol y 1 ml de ácido acético a presión normal durante una noche. Se separa después por filtración con succión a través de tierra de diatomeas, se sigue lavando con metanol y se concentra. Puesto que, según la HPLC, la reacción todavía no es completa, se hidrogena de nuevo en 10 ml de metanol y 1 ml de ácido acético en presencia de 100 ml de paladio sobre carbón (al 10 %) a 400 kPa durante un intervalo de tiempo de 6 h. Se separa de nuevo por filtración con succión a través de tierra de diatomeas, se sigue lavando con metanol y se concentra (HPLC: no está presente ya ningún reactante). Se hace reaccionar de nuevo directamente el éster metílico del ácido 6-aminoheptanoico así obtenido como producto bruto.

30 A 200 mg (0,59 mmol) de 4-cloro-5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidina en 1 ml de DMSO se añaden 260 mg (aproximadamente 1,19 mmol) del éster metílico del ácido 6-aminoheptanoico anteriormente obtenido y 307 mg (2,38 mmol) de *N,N*-diisopropilamina y se agita durante una noche a 100 °C. Se deja enfriar después y se concentra. Se purifica el residuo mediante HPLC preparativa. Se obtienen 80 mg (29,3 % d. t.) del compuesto objetivo.

LC-EM (procedimiento 7):  $T_R = 4,32$  min;  $m/z = 460$  (M+H)<sup>+</sup>

35 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8,39$  (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,27 (m, 3H), 7,08 (d, 2H), 4,52 (d, 1H), 4,28-4,17 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 2,27 (t, 2H), 1,62-1,52 (m, 2H), 1,44-1,13 (m, 4H), 1,06 (d, 3H).

40 HPLC [columna: Daicel Chiralpak AD 250 mm x 2 mm; eluyente: 99 % de *n*-heptano, 1 % de etanol con 0,2 % de ácido trifluoroacético; flujo: 0,2 ml/min; detección: 322 nm; temperatura: 25 °C]

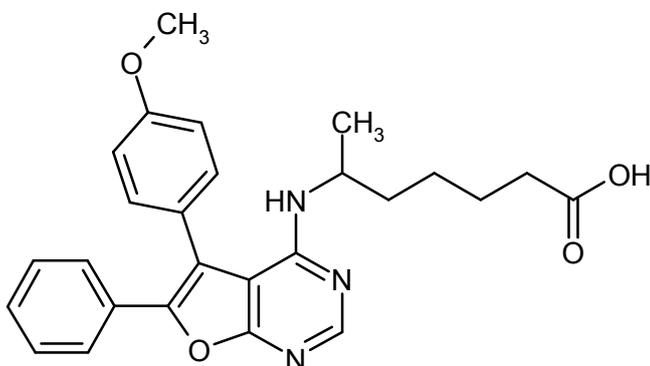
enantiómero 1:  $T_R = 29,8$  min, 18,6 %

enantiómero 2:  $T_R = 32,7$  min, 81,4 %

45 ee = 62,8 %.

**Ejemplo 160**

Ácido 6-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]heptanoico



5

Se disponen 65 mg (0,141 mmol) de éster metílico del ácido 6-[[5-(4-metoxifenil)-6-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]heptanoico en 2,5 ml de THF. Se añaden 1,42 ml (1,42 mmol) de solución de hidróxido sódico 1 N y se agita durante una noche a TA. Se diluye después con *tert*-butilmetiléter y se ajusta aproximadamente a pH 5-6 con solución de ácido cítrico al 10 %. Se extrae la fase acuosa una vez con *tert*-butilmetiléster, se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentran. Se obtienen 59,5 mg (94,4 % d. t.) del compuesto objetivo.

10

LC-EM (procedimiento 8):  $T_R = 2,75$  min;  $m/z = 446$  (M+H)<sup>+</sup>

15

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8,39$  (s, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,26 (m, 3H), 7,05 (d, 2H), 4,51 (d, 1H), 4,26-4,17 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,30 (t, 2H), 1,64-1,54 (m, 2H), 1,40-1,15 (m, 4H), 1,06 (d, 3H).

**B. Valoración de la eficacia farmacológica**

20

Puede demostrarse la acción farmacológica de los compuestos según la invención en los siguientes ensayos:

**B-1. Estudios de unión con receptores de prostaciclina (receptores IP) de membranas de trombocitos humanos**

25

Para obtener membranas de trombocitos se centrifugan 50 ml de sangre humana (capa leucocitaria) con estabilizante CDP, compañía Maco Pharma, Langen) durante 20 min a 160 x g. Se retira el sobrenadante (plasma rico en plaquetas, PRP) y a continuación se centrifuga varias veces a 2.000 x g durante 10 min a temperatura ambiente. Se resuspende el sedimento en tris(hidroximetil)aminometano 50 mM, que se ajusta con ácido clorhídrico 1 N a un valor de pH de 7,4, y se mantiene a -20 °C durante una noche. Al día siguiente, se centrifuga la suspensión a 80.000 x g y 4 °C durante 30 min. Se desecha el sobrenadante. Se resuspende el sedimento en tris(hidroximetil)aminometano/ácido clorhídrico 50 mM, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) 0,25 mM, pH 7,4, y después se centrifuga varias veces a 80.000 x g y 4 °C durante 30 min. Se recoge el sedimento de membrana en tampón de unión (tris(hidroximetil)aminometano/ácido clorhídrico 50 mM, cloruro de magnesio 5 mM, pH 7,4) y se almacena hasta el ensayo de unión a -70 °C.

30

Para el ensayo de unión, se incuban <sup>3</sup>H-iloprost 3 nM (592 GBq/mmol, compañía AmershamBioscience) durante 60 min con 300-1.000 µg/ml de membranas de trombocito humanas por preparación (máximo 0,2 ml) en presencia de sustancias de ensayo a temperatura ambiente. Después de la detención, se añade a las membranas tampón de unión frío y se lavan con albúmina de suero bovino al 0,1 %. Después de añadir agente de centelleo Ultima Gold, se cuantifica la radiactividad unida a las membranas mediante un contador de centelleo. Se define la unión no específica como radiactividad en presencia de iloprost 1 µM (compañía Cayman Chemical, Ann Arbor), y asciende en general a < 25 % de la radiactividad total unida. Se determinan los datos de unión (valores de CI<sub>50</sub>) mediante el programa GraphPad Prism versión 3.02.

35

Se muestran resultados representativos de los compuestos según la invención en la Tabla 1:

40

45

Tabla 1

Nº de ejemplo	CI <sub>50</sub> [nM]
1	206
4	34
14	49
15	82
33	64
36	217
45	895
49	159
63	37
69	9
80	22
83	20

Nº de ejemplo	CI <sub>50</sub> [nM]
85	470
92	219
95	10
113	51
117	84
122	48
128	33
138	53
140	52
142	2,5
146	7
152	3,7
154	3,8
156	13

#### B-2. Estimulación de receptor IP en células enteras

Se determina el efecto antagonista de IP de sustancias de ensayo con ayuda de la línea celular humana de leucemia eritrocítica (HEL), que expresa endógenamente receptor IP [Murray, R., *FEBS Letters* 1989, 1: 172-174]. Para ello, se incuban las células en suspensión ( $4 \times 10^6$  células/ml) en tampón [HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico) 10 mM / PBS (solución salina tamponada con fosfato, Ex Oxoid, RU)], cloruro de calcio 1 mM, cloruro de magnesio 1 mM, IBMX 1 mM (3-isobutil-1-metilxantina), pH 7,4, con la sustancia de ensayo respectiva durante 5 minutos a 30 °C. A continuación, se detiene la reacción mediante la adición de etanol frío a 4 °C y se almacenan las preparaciones 30 minutos adicionales a 4 °C. Después, se centrifugan las muestras a  $10.000 \times g$  y a 4 °C. Se desecha el sobrenadante resultante y se usa el sedimento para la determinación de la concentración de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) en un radioinmunoensayo de AMPc obtenible comercialmente (compañía IBL, Hamburgo). Los agonistas de IP conducen en este ensayo a un aumento de la concentración de AMPc, los antagonistas de IP no tienen efecto. Se determina la concentración efectiva (valores de  $CE_{50}$ ) mediante el programa GraphPad Prism versión 3.02.

#### B-3. Inhibición de la agregación de trombocitos *in vitro*

Para la determinación de la inhibición de la agregación de trombocitos, se usa sangre de sujetos sanos de ambos sexos. Se mezcla añadiendo una parte de solución de citrato de sodio al 3,8 % como coagulante por 9 partes de sangre. Se centrifuga la sangre a 900 rpm durante 20 min. Se ajusta el valor de pH del plasma rico en plaquetas obtenido a pH 6,5 con solución de ACD (citrato de sodio/ácido cítrico/glucosa). Se separan a continuación por centrifugación los trombocitos, se recogen en tampón y se separan de nuevo por centrifugación. Se recoge el precipitado de trombocitos en tampón y se resuspende adicionalmente con cloruro de calcio 2 mmol/l.

Para las medidas de agregación, se incuban alícuotas de la suspensión de trombocitos con la sustancia de ensayo durante 10 min a 37 °C. A continuación, se induce la agregación mediante la adición de ADP y se determina mediante el procedimiento turbidimétrico según Born en agregómetro a 37 °C [Born G.V.R., *J. Physiol. (London)* 168, 178-179 (1963)].

#### B-4. Medida de presión sanguínea en ratas anestesiadas

Se anestesian ratas Wistar macho con un peso corporal de 300-350 g con tiopental (100 mg/kg i.p.). Después de traqueotomía, se cateteriza la arteria femoral para la medida de la presión sanguínea. Se administran las sustancias de ensayo en forma de solución o mediante sonda esofágica o por vía intravenosa a través de la vena femoral en un vehículo adecuado.

### C. Ejemplos de aplicación para composiciones farmacéuticas

Los compuestos según la invención pueden transformarse del siguiente modo en preparados farmacéuticos:

#### Comprimidos:

##### Composición:

100 mg del compuesto según la invención, 50 mg de lactosa (monohidratada), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (Ex BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

Peso de comprimido 212 mg. Diámetro 8 mm, radio parte convexa: 12 mm.

##### Preparación:

Se granula la mezcla de compuesto según la invención, lactosa y almidón con una solución de PVP al 5 % (p/p) en agua. El granulado, después de secar, se mezcla con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Se comprime esta mezcla con una prensa de comprimidos convencional (véase anteriormente el formato de los comprimidos). Se usa como valor de referencia para la compresión una potencia de compresión de 15 kN.

#### Suspensión para administración oral:

60 Composición:

1.000 mg del compuesto según la invención, 1.000 mg de etanol (96 %), 400 mg de Rhodigel® (goma de xantana de la compañía FMC, Pensilvania, EE.UU.) y 99 g de agua.

5 Una monodosis de 100 mg del compuesto según la invención corresponde a 10 ml de suspensión oral.

Producción:

10 Se suspende el Rhodigel en etanol, se añade el compuesto según la invención a la suspensión. Se realiza la adición con agitación del agua. Se agita durante aproximadamente 6 h hasta la terminación del hinchamiento del Rhodigel.

**Solución para administración oral:**

Composición:

15 500 mg del compuesto según la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. Una monodosis de 100 mg del compuesto según la invención corresponde a 20 g de solución oral.

Producción:

20 Se suspende el compuesto según la invención en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. Se continúa el proceso de agitación hasta la disolución completa del compuesto según la invención.

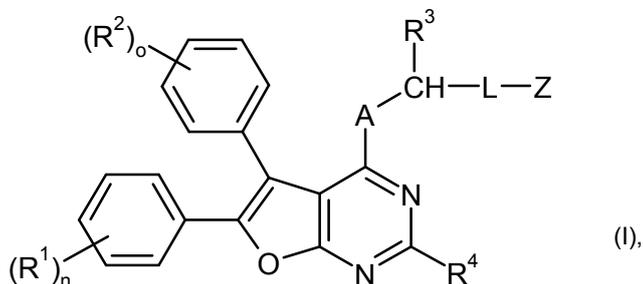
**Solución i.v.:**

25 Se disuelve el compuesto según la invención a una concentración inferior a la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente aceptable (por ejemplo, solución de sal común isotónica, solución de glucosa al 5 % y/o solución de PEG 400 al 30 %). Se esteriliza la solución por filtración y se envasa en recipientes de inyección estériles y exentos de pirógenos.

30

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula (I)



en la que

A representa O, S o N-R<sup>5</sup>, en la que

R<sup>5</sup> significa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> o cicloalquenilo C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>,

L representa alcano C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-diilo o alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-diilo, que pueden estar sustituidos una o dos veces con flúor, o representa un grupo de fórmula \*-L-Q-L<sup>2</sup>, en la que

\* significa el punto de unión con el grupo CHR<sup>3</sup>,

L<sup>1</sup> significa alcano C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-diilo, que puede estar sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

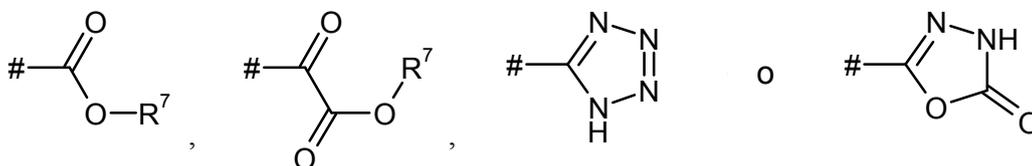
L<sup>2</sup> significa un enlace o alcano C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-diilo, que puede estar sustituido una o dos veces con flúor,

y

Q significa O o N-R<sup>6</sup>, en la que

R<sup>6</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>,

Z representa un grupo de la fórmula



en las que

# significa el punto de unión con el grupo L

y

R<sup>7</sup> significa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan independientemente entre sí un sustituyente seleccionado del grupo de halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquenilo C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-tio, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, monoalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-amino, di-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-amino y acil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-amino, en los que alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> pueden estar sustituidos a su vez con hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-tio, amino, monoalquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino o dialquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino,

o dos restos R<sup>1</sup> y/o R<sup>2</sup> unidos a átomos de carbono adyacentes del anillo fenilo respectivo forman conjuntamente un grupo de fórmulas -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CHF-O-, -O-CF<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O- o -O-CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-O-,

n y o representan independientemente entre sí el número 0, 1, 2 o 3,

y en el caso de que R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> aparezcan más de una vez, sus significados pueden ser idénticos o diferentes en cada caso,

R<sup>3</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que puede estar sustituido con hidroxilo o amino,

y

R<sup>4</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o ciclopropilo,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que

A representa O, S o N-R<sup>5</sup>, en la que

R<sup>5</sup> significa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> o cicloalquenilo C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>,

L representa alcano C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-diilo o alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-diilo, que pueden estar sustituidos una o dos veces con flúor, o representa un grupo de fórmula \*-L<sup>1</sup>-Q-L<sup>2</sup>, en la que

\* significa el punto de unión con el grupo CHR<sup>3</sup>,

L<sup>1</sup> significa alcano C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-diilo,

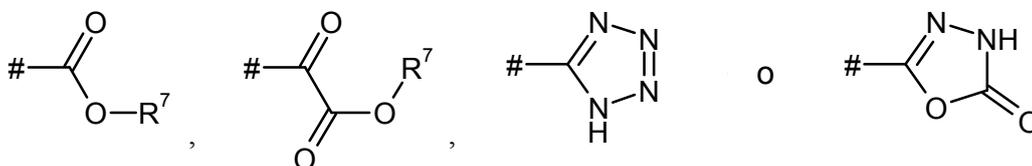
L<sup>2</sup> significa un enlace o alcano C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-diilo, que puede estar sustituido una o dos veces con flúor,

y

Q significa O o N-R<sup>6</sup>, en la que

R<sup>6</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>,

Z representa un grupo de la fórmula



en las que

# significa el punto de unión con el grupo L

y

R<sup>7</sup> significa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan independientemente entre sí un sustituyente seleccionado del grupo de halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquenilo C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-tio, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, monoalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-amino, dialquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-amino y acil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-amino, en los que alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> pueden estar sustituidos a su vez con hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, amino, monoalquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino o di-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino,

o dos restos R<sup>1</sup> y/o R<sup>2</sup> unidos a átomos de carbono adyacentes del anillo fenilo respectivo forman conjuntamente un grupo de fórmulas -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CHF-O-, -O-CF<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O- o -O-CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-O-, n y o representan independientemente entre sí el número 0, 1, 2 o 3,

y en el caso de que R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> aparezcan más de una vez, sus significados pueden ser idénticos o diferentes en cada caso,

R<sup>3</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que puede estar sustituido con hidroxilo o amino,

y

R<sup>4</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o ciclopropilo,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o 2, en la que

A representa O o N-R<sup>5</sup>, en la que

R<sup>5</sup> significa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>,

L representa alcano C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-diilo o alqueno C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-diilo, que pueden estar sustituidos una o dos veces con flúor, o un grupo de fórmula \*-L<sup>1</sup>-Q-L<sup>2</sup>, en la que

\* significa el punto de unión con el grupo CHR<sup>3</sup>,

L<sup>1</sup> significa alcano C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-diilo,

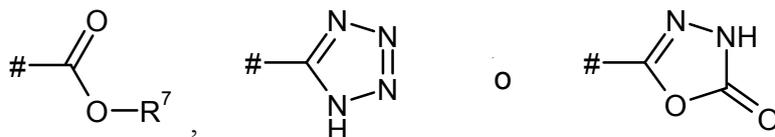
L<sup>2</sup> significa alcano C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-diilo que puede estar sustituido una o dos veces con flúor,

y

Q significa O o N-R<sup>6</sup>, en la que

R<sup>6</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o ciclopropilo,

Z representa un grupo de la fórmula



en las que

5 # significa el punto de unión con el grupo L

y

10  $R^7$  significa hidrógeno, metilo o etilo,

$R^1$  y  $R^2$  representan independientemente entre sí un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, ciano, alquilo  $C_1-C_5$ , alquenilo  $C_2-C_5$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , cicloalquenilo  $C_4-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , trifluorometilo, trifluorometoxi, alquil  $C_1-C_4$ -tio, acilo  $C_1-C_5$ , amino, monoalquil  $C_1-C_4$ -amino, di-alquil  $C_1-C_4$ -amino y acil  $C_1-C_4$ -amino

15  $n$  y  $o$  representan independientemente entre sí el número 0, 1, 2 ó 3, y en el caso de que  $R^1$  o  $R^2$  aparezcan más de una vez, sus significados pueden ser idénticos o diferentes en cada caso,

20  $R^3$  representa hidrógeno o alquilo  $C_1-C_3$ , que puede estar sustituido con hidroxilo o amino

y

25  $R^4$  representa hidrógeno o alquilo  $C_1-C_3$ ,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

4. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, 2 ó 3, en la que

30 A representa O o NH,

L representa alcano  $C_3-C_7$ -diilo, alqueno  $C_3-C_7$ -diilo o un grupo de fórmula  $*-L^1-O-L^2$ , en la que

35 \* significa el punto de unión con el grupo  $CHR^3$

Y

40  $L^1$  y  $L^2$  significan independientemente entre sí alcano  $C_1-C_3$ -diilo,

Z representa un grupo de la fórmula



45 en las que

# significa el punto de unión con el grupo L

y

50  $R^7$  significa hidrógeno, metilo o etilo,

$R^1$  y  $R^2$  representan independientemente entre sí un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, ciano, alquilo  $C_1-C_5$ , alquenilo  $C_2-C_5$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , cicloalquenilo  $C_4-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , trifluorometilo, trifluorometoxi, alquil  $C_1-C_4$ -tio, acilo  $C_1-C_5$ , amino, monoalquil  $C_1-C_4$ -amino, di-alquil  $C_1-C_4$ -amino y acil  $C_1-C_4$ -amino

55  $n$  y  $o$  representan independientemente entre sí el número 0, 1 ó 2, y en el caso de que  $R^1$  o  $R^2$  aparezcan dos veces, sus significados pueden ser idénticos o diferentes en cada caso,

60  $R^3$  representa hidrógeno, metilo o etilo

y

65  $R^4$  representa hidrógeno,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

5. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, 2 ó 3, en la que

A representa O o NH,

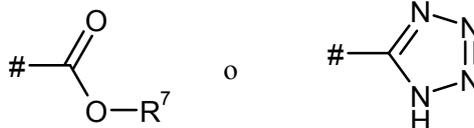
L representa un grupo de fórmula  $*-L^1-N(CH_3)-L^2$ , en la que

\* significa el punto de unión con el grupo  $CHR^3$

y

L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> significan independientemente entre sí alcano C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-diilo,

Z representa un grupo de la fórmula



en las que

# significa el punto de unión con el grupo L

y

R<sup>7</sup> significa hidrógeno, metilo o etilo,

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan independientemente entre sí un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquenilo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-tio, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, amino, monoalquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino, di-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino y acil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino

o dos restos R<sup>1</sup> y/o R<sup>2</sup> unidos a átomos de carbono adyacentes del anillo fenilo respectivo forman conjuntamente un grupo de fórmula -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CHF-O- o -O-CF<sub>2</sub>-O-,

n y o representan independientemente entre sí el número 0, 1 ó 2,

y en el caso de que R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> aparezcan dos veces, sus significados pueden ser idénticos o diferentes en cada caso, R<sup>3</sup> representa hidrógeno, metilo o etilo

y

R<sup>4</sup> representa hidrógeno,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

6. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 5, en la que

A representa O o NH,

L representa alcano C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-diilo, alqueno C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-diilo o un grupo de fórmula  $*-L^1-Q-L^2$ , en la que

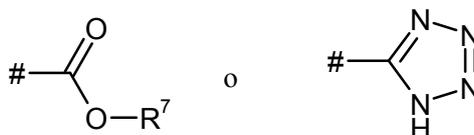
\* significa el punto de unión con el grupo  $CHR^3$ ,

L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> significan independientemente entre sí alcano C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-diilo

y

Q significa O o N(CH<sub>3</sub>),

Z representa un grupo de la fórmula



en las que

# representa el punto de unión con el grupo L

65

y

$R^7$  representa hidrógeno, metilo o etilo,

5  $R^1$  representa un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, metilo, etilo, vinilo, trifluorometilo y metoxi,  
 $R^2$  representa un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, n-propilo, vinilo,  
 trifluorometilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, metiltio, etiltio, amino, metilamino y etilamino,  
 n y o representan independientemente entre sí el número 0, 1 ó 2,  
 y en el caso de que  $R^1$  o  $R^2$  aparezcan dos veces, sus significados pueden ser idénticos o diferentes en cada caso,  
 10  $R^3$  representa hidrógeno, metilo o etilo

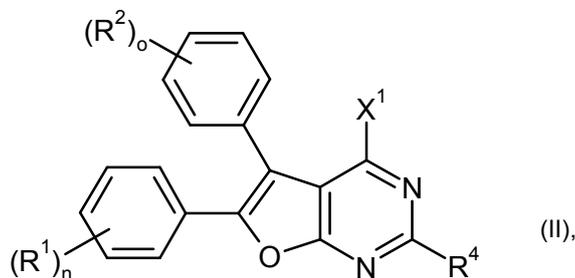
y

$R^4$  representa hidrógeno,

15 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

7. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) tal como se definen en las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque

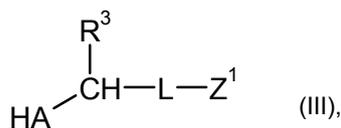
20 [A] se hacen reaccionar compuestos de fórmula (II)



25 en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ , n y o tienen respectivamente los significados dados en las reivindicaciones 1 a 6

y

30  $X^1$  representa un grupo saliente como, por ejemplo, halógeno, especialmente cloro, en presencia de una base, dado el caso en un disolvente inerte, con un compuesto de fórmula (III)



35 en la que A, L y  $R^3$  tienen respectivamente los significados dados en las reivindicaciones 1 a 6

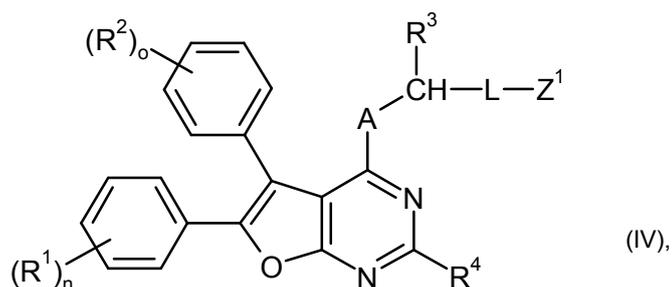
y

40  $Z^1$  representa ciano o un grupo de fórmula  $-[C(O)]_y-COOR^{7A}$ , en la que  
 y significa el número 0 ó 1

y

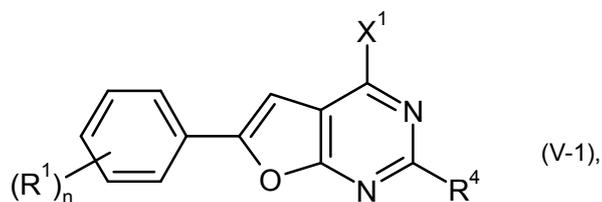
45  $R^{7A}$  significa alquilo  $C_1-C_4$ ,

dando compuestos de fórmula (IV)



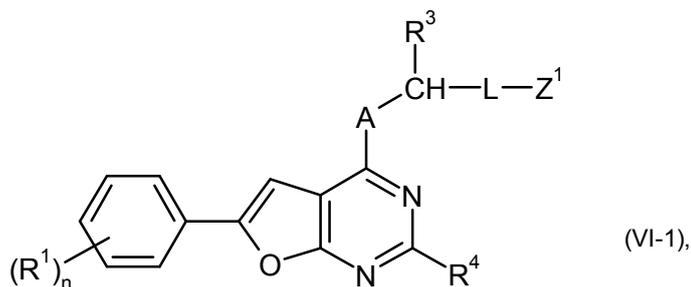
en la que A, L, Z<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, n y o tienen respectivamente los significados dados anteriormente,

5 [B] se hacen reaccionar compuestos de fórmula (V-1)

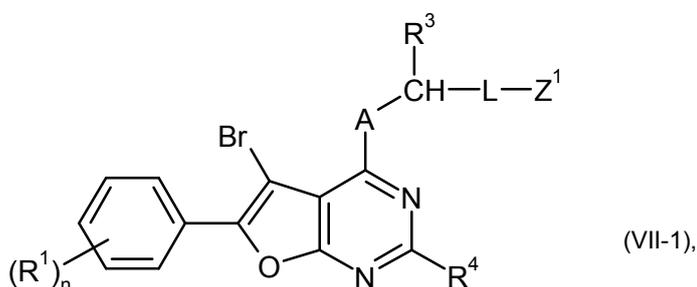


en la que R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, X<sup>1</sup> y n tienen respectivamente los significados dados en las reivindicaciones 1 a 6,

10 en presencia de una base, dado el caso en un disolvente inerte, con un compuesto de fórmula (III) dando compuestos de fórmula (VI-1)

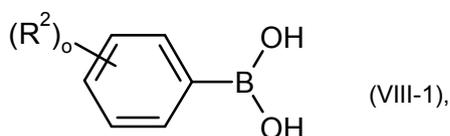


15 en la que A, L, Z<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y n tienen respectivamente los significados dados anteriormente, después, se broman en un disolvente inerte, dando compuestos de fórmula (VII-1)



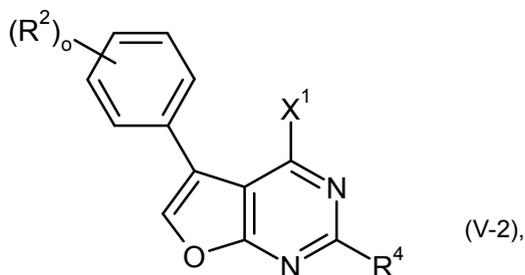
en la que A, L, Z<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y n tienen respectivamente los significados dados anteriormente,

25 y a continuación estos se acoplan en un disolvente inerte en presencia de una base y un catalizador de paladio adecuado con un ácido fenilborónico de fórmula (VIII-1)

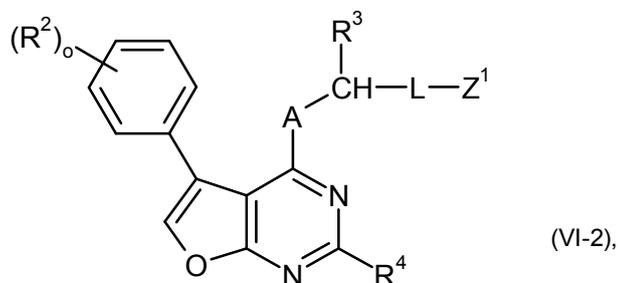


en la que  $R^2$  y o tienen los significados dados en las reivindicaciones 1 a 6,  
dando compuestos de fórmula (IV)

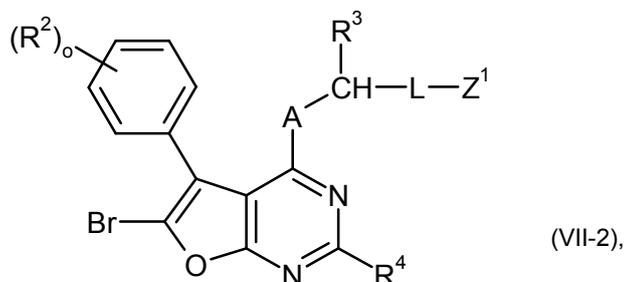
5 [C] se hacen reaccionar compuestos de fórmula (V-2)



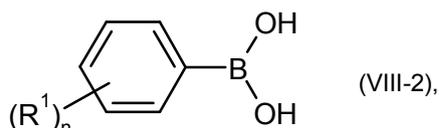
10 en la que  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $X^1$  y o tienen respectivamente los significados dados en las reivindicaciones 1 a 6,  
en presencia de una base, eventualmente en un disolvente inerte, con un compuesto de fórmula (III) dando  
compuestos de fórmula (VI-2)



15 en la que A, L,  $Z^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y o tienen respectivamente los significados dados anteriormente,  
después se broman en un disolvente inerte, dando compuestos de fórmula (VII-2)

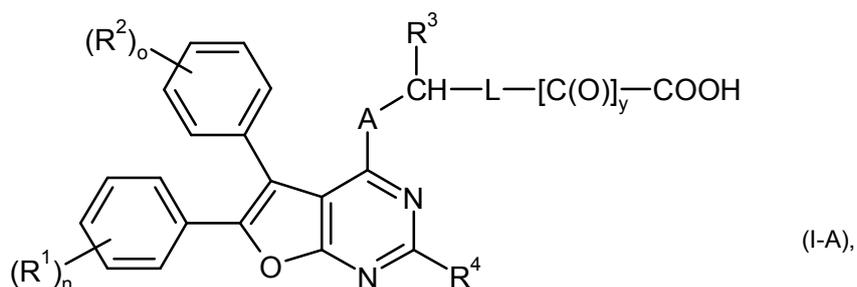


20 en la que A, L,  $Z^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y o tienen respectivamente los significados dados anteriormente,  
y a continuación se acoplan estos en un disolvente inerte en presencia de una base y un catalizador de paladio  
25 adecuado con un ácido fenilborónico de fórmula (VIII-2)



30 en la que  $R^1$  y n tienen los significados dados en las reivindicaciones 1 a 6,  
dando compuestos de fórmula (IV),

35 y los compuestos resultantes en cada caso de fórmula (IV) se convierten después mediante hidrólisis del grupo éster  
o ciano  $Z^1$  en los ácidos carboxílicos de fórmula (I-A)



en la que A, L, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, n, o e y tienen respectivamente los significados dados anteriormente,

- 5 y se hacen reaccionar estos dado el caso con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos a sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.
8. Compuesto de fórmula (I) tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 6 para el tratamiento y/o la  
10 prevención de enfermedades.
9. Uso de un compuesto de fórmula (I) tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 6 para la  
fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares.
10. Medicamento que contiene un compuesto de fórmula (I) tal como se define en una de las reivindicaciones 1  
15 a 6 en combinación con un coadyuvante inerte no tóxico farmacéuticamente aceptable.
11. Medicamento que contiene un compuesto de fórmula (I) tal como se define en una de las reivindicaciones 1  
a 6 en combinación con otro principio activo.
- 20 12. Medicamento según la reivindicación 10 u 11 para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades  
cardiovasculares.
13. Compuestos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares en seres humanos y  
animales según un compuesto de la fórmula (I) tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 6, o un  
25 medicamento tal como se define en una de las reivindicaciones 10 a 12.